DISPOSICIÓN N° 7081

BUENOS AIRES, 03 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010392-14-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ D / ALISKIREN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RASILEZ D 150/12,5: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg, RASILEZ D 150/25: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg – Hidroclorotiazida 25 mg, RASILEZ D 300/12,5: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg, RASILEZ D 300/25: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg – Hidroclorotiazida 25 mg; aprobada por Certificado Nº 54.819.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 225 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ D / ALISKIREN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RASILEZ D 150/12,5: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg, RASILEZ D 150/25: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg – Hidroclorotiazida 25 mg, RASILEZ D 300/12,5: Aliskiren (como

hemifumarato 331,50 mg) 300 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg, RASILEZ D 300/25: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg – Hidroclorotiazida 25 mg, aprobada por Certificado Nº 54.819 y Disposición Nº 6782/08, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 98 a 119, 129 a 151 y 162 a 183, para los prospectos, de fojas 120 a 129, 152 a 161 y 184 a 193, para la información para el paciente y de fojas 195 a 206, para los rótulos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 6782/08 los rótulos autorizados por las fojas 195 a 198, los prospectos autorizados por las fojas 98 a 119 y la información para el paciente autorizada por las fojas 120 a 129, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.819 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010392-14-6

DISPOSICIÓN Nº 7081

jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº...7.0.8.1... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.819 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RASILEZ D / ALISKIREN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RASILEZ D 150/12,5: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg, RASILEZ D 150/25: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg – Hidroclorotiazida 25 mg, RASILEZ D 300/12,5: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg – Hidroclorotiazida 12,5 mg, RASILEZ D 300/25: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg – Hidroclorotiazida 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 6782/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003001-08-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 2402/13.-	Rótulos de fs. 195 a 206, corresponde desglosar de fs. 195 a 198. Prospectos

		de fs. 98 a 119, 129 a 151 y 162 a 183, corresponde desglosar de fs. 98 a 119. Información para el paciente de fs. 120 a 129, 152 a 161 y 184 a 193, corresponde desglosar de fs. 120 a 129.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 54.819 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....03 OCT 2014

Expediente Nº 1-0047-0000-010392-14-6

DISPOSICIÓN Nº 7081

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 98 MESA DE ENTRADAS

7081

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

RASILEZ® D
ALISKIREN/HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta — Industria Italiana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 150/12,5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 120,75 mg, crospovidona 49,70 mg, lactosa monohidratada 25,00 mg, almidón de trigo 24,50 mg, povidona 12,00 mg, estearato de magnésio 5,35 mg, dióxido de silicio coloidal 5,30 mg, talco 5,29 mg hidroxipropilmetilcelulosa 11,42 mg, polietilenglicol 4000 1,14 mg, dióxido de titânio 2,29 mg.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 150/25 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg

Falta

Excipientes: celulosa microcristalina 134,25 mg, crospovidona 50,20 mg, lactosa monohidratada 50,00 mg, almidón de trigo 49,00 mg, povidona 12,00 mg, estearato de magnésio 6,70 mg, dióxido de silicio coloidal 8,80 mg, talco 9,54 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 12,44 mg, polietilenglicol 4000 1,24 mg; óxido de hierro rojo 0,004 mg, óxido de hierro amarillo 0,082 mg, dióxido de titânio 2,49 mg

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 300/12,5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 241,50 mg, crospovidona 100,40 mg, lactosa monohidratada 25,00 mg, almidón de trigo 24,50 mg, povidona 24,00 mg, estearato de magnésio 9,35 mg, dióxido de silicio coloidal 7,10 mg, talco 6,01 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 18,56 mg, polietilenglicol 4000 1,86 mg, óxido de hierro rojo 0,009 mg, dióxido de titanio 3,70 mg, óxido de hierro negro 0,011 mg.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 300/25 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 241,50 mg, crospovidona 99,40 mg, lactosa monohidratada 50,00 mg, almidón de trigo 49,00 mg, povidona 24,00 mg, estearato de magnésio 10,70 mg, dióxido de silicio coloidal 10,60 mg, talco 10,01 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 17,08 mg, polietilenglicol 4000 1,71 mg, óxido de hierro rojo 0,007 mg, óxido de hierro amarillo 0,30 mg, dióxido de titanio 3,41 mg.

Falta

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. Asuntos Regulatorios
Co-Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

7081

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Acción antihipertensiva. Rasilez® D es una combinación de aliskiren, un inhibidor directo de la renina, e hidroclorotiazida (HCTZ), un diurético tiazida, indicado para el tratamiento de la hipertensión. Código ATC: C09X A52.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión.

Rasilez® D está indicado:

- Para el tratamiento inicial de los pacientes hipertensos cuando es improbable que su tensión arterial se regule con un solo fármaco.
- Para el tratamiento de los pacientes cuya tensión arterial no es adecuadamente controlada en monoterapia.
- Como tratamiento sustitutivo en los pacientes que ya estén recibiendo dosis idénticas de aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos separados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de Acción / Farmacodinamia

Rasilez® D contiene dos drogas antihipertensivas para regular la tensión arterial (TA) de los pacientes con hipertensión esencial: aliskiren (un inhibidor directo de la renina) e hidroclorotiazida (un diurético tiazídico). La asociación de estas sustancias con modos de acción complementarios proporciona un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la tensión arterial en mayor grado que ambas sustancias por separado.

Aliskiren

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo, potente, no peptídico y oralmente activo de la renina humana.

Al inhibir la enzima renina, aliskiren inhibe el Sistema Renina Angiotensina – Aldosterona (SRAA) en el punto de activación, bloquea la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y reduce la concentración de angiotensina I y II. Mientras que otros inhibidores del SRAA (como los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I [IECA] y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) producen un aumento compensatorio de la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren reduce entre un 50% y un 80% la actividad de la renina plasmática en el paciente hipertenso. Cuando aliskiren se combina con otros antihipertensivos se obtienen reducciones semejantes. La ARP elevada se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes normotensos e hipertensos. Por el momento se desconocen las consecuencias clínicas de las diferencias de efecto en relación a la ARP.

Hidroclorotiazida

Los diuréticos tiazídicos actúan sobre todo en el túbulo contorneado distal del riñón. Se ha comprobado que en la corteza renal existe un receptor de gran afinidad como sitio de unión principal para la acción de los diuréticos tiazídicos. La inhibición del

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Director Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico
Apoderado
M.N. 4152

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

transporte de cloruro de sodio (NaCl) en dichos túbulos. El modo de acción de las tiazidas consiste en inhibir el transporte de Na^+Cl^-, probablemente al competir por el sitio del Cl^-, con lo cual se afectan los mecanismos de reabsorción de electrólitos: de forma directa, al aumentar la excreción de sodio y cloro en grado aproximadamente equivalente, y de forma indirecta, al disminuir, gracias a la acción diurética, el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la pérdida urinaria de potasio, así como de la disminución del potasio plasmático.

Farmacocinética

Aliskiren

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan entre 1 y 3 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es de 2,6%. Los alimentos reducen el ABC y la $C_{máx}$, pero ejercen un efecto mínimo en la farmacodinamia, de modo que el aliskiren se puede administrar con independencia de las comidas. Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias en un plazo de 5 a 7 días; dichas concentraciones estacionarias son casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución

Aliskiren se difunde sistémicamente de forma uniforme tras la administración oral. Cuando se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo cual indica que se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (47% a 51%) e independiente de la concentración.

Biotransformación y eliminación

La vida media ($T_{½}$) de eliminación plasmática es de unas 40 horas en promedio (varía entre 34 y 41 horas). Aliskiren se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (la recuperación de una dosis radioactiva oral es del 78%). Se metaboliza cerca del 1,4% de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de dicho metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina cerca del 0,6% de la dosis. Tras la administración intravenosa, la depuración (*clearance*) plasmática media es aproximadamente igual a 9 L/h.

Linealidad

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren ($C_{máx}$) y la exposición a dicho fármaco (ABC) aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el intervalo de 75 a 600 mg.

Hidroclorotiazida

Absorción

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral (T máx de 2 horas aproximadamente). El incremento de la ABC media es lineal y proporcional a la dosis

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico
Apoderado
M.N. 11621

A.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

dentro del rango terapéutico. Con la administración concomitante de alimentos, se ha reportado tanto un aumento como una disminución de la biodisponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. Estos efectos son de escasa magnitud y revisten poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida tras la administración oral es del 70%.

Distribución
La cinética de distribución y eliminación se describe generalmente como una función de disminución biexponencial. El volumen de distribución aparente es de 4-8 L/Kg. Hidroclorotiazida circulante se une a las proteínas séricas (40-70%), principalmente a la albúmina sérica. Hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos, en una concentración de aproximadamente 3 veces el nivel plasmático.

Biotransformación y eliminación
Hidroclorotiazida se elimina principalmente como fármaco inalterado. Hidroclorotiazida se elimina del plasma con una vida media promedio de 6 a 15 horas en la fase de eliminación terminal. No se evidencian cambios en la cinética de la hidroclorotiazida con dosis repetidas, y la acumulación es mínima cuando se administra una dosis diaria. Más de un 95% de la dosis absorbida se excreta como compuesto inalterado en la orina.

Aliskiren-Hidroclorotiazida

Tras la administración oral de los comprimidos de Rasilez® D, la concentración plasmática máxima de aliskiren se alcanza en un plazo de 1 hora y la de hidroclorotiazida, en 2,5 horas (valores medianos).

La velocidad y el grado de absorción de la asociación de Rasilez® D son equivalentes a la biodisponibilidad de aliskiren e hidroclorotiazida administrados en monoterapia. Se han observado efectos similares de los alimentos con Rasilez® D y las monoterapias individuales.

Poblaciones especiales

Rasilez® D es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, sea cual fuere el sexo, la edad, el índice de masa corporal o el origen o grupo étnico de los mismos.

Insuficiencia hepática

Las farmacocinéticas de aliskiren e hidroclorotiazida no experimentan cambios significativos en los pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. Por consiguiente, no es necesario efectuar un ajuste posológico inicial de Rasilez® D en los pacientes con insuficiencia hepática entre leve a moderada (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN"). No se tiene información acerca de pacientes con insuficiencia hepática severa tratados con Rasilez® D. No obstante, Rasilez® D debería utilizarse con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "ADVERTENCIAS").

Insuficiencia renal

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con distintos estadios de insuficiencia renal. Los datos relativos de ABC y $C_{máx}$ de aliskiren en sujetos con

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

A.N.M.A.T. FOLIO 102 MESA DE ENTRADAS

insuficiencia renal variaron entre 0,8 y 0,2 veces comparados con aquellos sujetos sanos, luego de una administración oral única en el estado de equilibrio. Estos cambios observados, sin embargo, no correlacionaron con la severidad de la insuficiencia renal.
No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver "ADVERTENCIAS" y "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN"). No se recomienda el uso de Rasilez® D en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min.).

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis. La administración de una dosis oral única de 300 mg de aliskiren produjo cambios ínfimos en la farmacocinética de aliskiren en comparación con los sujetos sanos de características similares ($C_{máx}$ menos de 1,2 veces mayor; ABC 1,6 veces mayor como máximo). Durante la hemodiálisis no se alteró significativamente la farmacocinética de aliskiren en los pacientes con nefropatía terminal. Por consiguiente, no se justifica proceder al ajuste de la dosis en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis.
En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC de hidroclorotiazida se incrementan, y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida también se reduce en gran medida en comparación con el aclaramiento renal de aproximadamente 300 mL/min que presentan los pacientes con función renal normal.

Pacientes de edad avanzada (mayores o igual a 65 años)

Tampoco es necesario ajustar la dosis inicial de Rasilez® D en los pacientes de edad avanzada. Datos limitados sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en sujetos de edad avanzada, tanto sanos como hipertensos, en comparación con voluntarios jóvenes sanos.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se dispone de datos farmacocinéticos para Rasilez® D en la población pediátrica.

Estudios clínicos

Estudios de hipertensión con Aliskiren

En los pacientes hipertensos, una sola administración diaria de aliskiren en dosis de 150 y 300 mg proporcionó, de forma dependiente de la dosis, una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica que se mantuvo durante las 24 horas del intervalo de administración (el beneficio persistía hasta las primeras horas de la mañana), con una razón media del 98% entre las cifras de tensión diastólica registradas en el máximo y el mínimo con la dosis de 300 mg. El 85% ó 90% del efecto hipotensor máximo se observó al cabo de 2 semanas. Tal efecto se mantuvo durante los 12 meses de un tratamiento de largo plazo y fue independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico.

No hubo indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de afectación de la frecuencia del pulso en los pacientes tratados de los ensayos clínicos comparativos. Al cesar el tratamiento, las cifras de tensión arterial revirtieron progresivamente hasta su valor inicial en el transcurso de varias semanas sin que se observara un efecto rebote en la tensión arterial ni en la ARP.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Co-Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

Se han realizado estudios de aliskiren asociado con hidroclorotiazida (un diurético), ramipril (un IECA), amlodipina (bloqueante de los canales de calcio), valsartan (un antagonista de los receptores de la angiotensina) y atenolol (un betabloqueante). Dichas asociaciones fueron eficaces y bien toleradas.

La eficacia y seguridad de la terapia basada con aliskiren, fueron comparadas con la terapia basada con ramipril, en un estudio llevado a cabo durante 9 meses con 901 pacientes ancianos (≥65 años) con hipertensión arterial sistólica. Se administró durante 36 semanas aliskiren 150 ó 300 mg/día o ramipril 5 ó 10 mg/día, con la opción de poder agregar a la terapia indicada en la semana 12 del estudio, hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) y en la semana 22; amlodipina (5 ó 10mg). Pasadas la semana 12, aliskiren en monoterapia redujo la presión sistólica y la diastólica 14,0/5,1 mmHg comparado con 11,6/3,6 mmHg con ramipril. Esta diferencia fue estadisticamente significativa. Luego de la semana 12; el 46,3% de los pacientes tratados con aliskiren requirieron el agregado de hidroclorotiazida comparado con el 55,5% de los pacientes tratados con ramipril. Luego de la semana 22; el 11,5% de los pacientes tratados con aliskiren requirieron el agregado de amlodipina comparado con el 15,7% de los pacientes tratados con ramipril. La tolerabilidad fue comparable en ambas ramas, sin embargo la tos fue más a menudo reportada con ramipril (14,2% vs 4,4%). El evento adverso más común para los pacientes tratados con aliskiren fue la diarrea (6,6% vs 5,0% en el grupo ramipril).

La seguridad y tolerabilidad de aliskiren fue evaluada a largo plazo a nivel gastrointestinal, en un estudio, durante 54 semanas, randomizado, doble ciego, con control activo (ramipril) en pacientes con hipertensión arterial, con 50 años de edad al menos. No hubo diferencia significativa en el riesgo relativo de eventos finales compuestos o bien cualquiera de los eventos contemplados (pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatorios, pólipos adenomatosos, y carcinomas) evaluados por colonoscopía. Los pacientes fueron seguidos durante 1 año, tratados con aliskiren 300 mg /día comparados con ramipril 10 mg/día, con un riesgo relativo de 1,03. Una duplicación del riesgo relativo de eventos finales compuestos fue excluído con un valor de p <0,0001. El score de hiperplasia de las mucosas, score de displasia y severidad de la inflamación fueron bajos a nivel basal y no fueron incrementados en ninguno de los tratamientos indicados en este estudio. No fue detectado a nivel colo-rectal efectos patológicos en los pacientes tratados con aliskiren.

Estudios utilizando aliskiren-hidroclorotiazida

Más de 3900 pacientes hipertensos recibieron Rasilez® D una vez al día en ensayos clínicos.

En los pacientes hipertensos, la administración diaria de Rasilez® D produjo reducciones dosis-dependientes de la tensión arterial sistólica y diastólica que se mantuvieron durante el intervalo de administración de 24 horas. El efecto antihipertensivo se manifiesta esencialmente en una semana y el efecto máximo se observa por lo general en un plazo de 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante un tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la asociación perduró durante 24 horas. Al suspender el tratamiento con aliskiren (con o sin hidroclorotiazida), la tensión arterial [illegible] a su nivel inicial (en 3 ó 4 semanas) sin indicios de efectos rebote.

Se estudió Rasilez® D en ensayos comparativos con placebo [illegible] 2762 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica ≥95 mmHg y <110 mmHg

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 104 MESA DE ENTRADAS

(tensión arterial media al inicio igual a 153,6/99,2 mmHg). En dicho estudio, Rasilez® D, en dosis de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg, produjo reducciones de la tensión arterial (sistólica/diastólica) dependientes de la dosis iguales a 17,6/11,9 mmHg y 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, frente a 7,5/6,9 mmHg con el placebo. Con dichas dosis fijas la mayor reducción de la tensión arterial fue asimismo significativamente superior a la que se observa con las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida por separado. La asociación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de la ARP causado por la hidroclorotiazida.

En un ensayo de comparación con el placebo, la administración de Rasilez® D en dosis de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg como tratamiento inicial de los pacientes hipertensos no susceptibles de regulación con un único fármaco dio por resultado unas tasas de regulación de la tensión arterial sistólica/diastólica significativamente mayores (<140/90 mmHg) que las de las monoterapias respectivas. En dicha población, dosis de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg de Rasilez® D causaron una reducción dosis-dependiente de la tensión arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, que fue significativamente superior a las monoterapias respectivas. En los pacientes con riesgos cardiovasculares adicionales (diabetes, insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad cardiovascular), las tasas de regulación y de reducción de la tensión arterial con Rasilez® D tendían a ser mayores que las monoterapias respectivas. La asociación farmacológica resultó tan inocua como las monoterapias respectivas, con independencia de la gravedad de la hipertensión o de la presencia o ausencia de un riesgo cardiovascular adicional. La hipotensión y los acontecimientos adversos relacionados con ésta fueron infrecuentes con la asociación farmacológica y su frecuencia no fue mayor en los pacientes ancianos.

En un estudio de 880 pacientes aleatorizados que no respondían adecuadamente a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la asociación de aliskiren-hidroclorotiazida (300 mg-25 mg) produjo una reducción de la tensión arterial sistólica/diastólica igual a 15,8/11,0 mmHg, significativamente mayor que la monoterapia con aliskiren (300 mg). En un estudio de 722 pacientes aleatorizados que no respondían adecuadamente a un tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la asociación de aliskiren-hidroclorotiazida (300 mg-25 mg) produjo una reducción de la tensión arterial sistólica/diastólica igual a 16,78/10,7 mmHg, significativamente mayor que la monoterapia con hidroclorotiazida (25 mg).

También se evaluó la eficacia y la inocuidad de Rasilez® D en otro ensayo clínico realizado en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondían a la hidroclorotiazida en dosis de 25 mg (tensión arterial sistólica/diastólica inicial de 149,4/96,8 mmHg). En dicha población de difícil tratamiento, Rasilez® D proporcionó una reducción de la tensión arterial (sistólica/diastólica) igual a 15,8/11,9 mmHg (frente a 15,4/11,3 mmHg con irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg con amlodipina/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg con hidroclorotiazida sola), con una inocuidad semejante a la de la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio realizado en 183 pacientes con hipertensión severa (tensión arterial diastólica media sentado (en reposo) ≥105 y <120 mmHg), aleatorizados, la pauta de tratamiento con aliskiren (al que se añadió hidroclorotiazida, posteriormente) redujo la tensión arterial de forma inocua y eficaz.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Sergio Hinojosa
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 105 MESA DE ENTRADAS

7081

Datos sobre toxicidad preclínica

Aliskiren

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con aliskiren no revelaron efectos adversos sobre la función del sistema nervioso central, respiratoria o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales eran indicativas del conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos de aliskiren. No hubo indicios de poder cancerígeno alguno de aliskiren en un estudio de dos años de duración realizado en ratas y en otro de seis meses de duración con ratones transgénicos. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en las ratas con la dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. Aliskiren careció de poder mutágeno, toxicidad embrio-fetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y postnatal no se vieron afectados en las ratas.

Los resultados de un estudio de toxicidad vía oral, durante 104 semanas, en monos muestra la ausencia de cambios histopatológicos vinculados a cualquier tratamiento en el tracto gastrointestinal a la dosis de 10 a 20 mg/Kg/día.

Hidroclorotiazida

Entre los estudios preclínicos que avalan la administración de la hidroclorotiazida al ser humano figuran ensayos de genotoxicidad *in vitro* y estudios de la toxicidad durante la reproducción y del poder cancerígeno en los roedores. La hidroclorotiazida no fue teratogénica ni produjo efectos sobre la fertilidad ni la concepción. Se dispone de cuantiosos datos clínicos sobre la hidroclorotiazida y dicha información se reproduce en los apartados respectivos.

Aliskiren e hidroclorotiazida

Por lo general, las ratas toleraron bien la asociación de aliskiren-hidroclorotiazida. No se han observado signos toxicológicos que revistieran interés para el uso terapéutico humano. Los signos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas de duración fueron atribuidos a efectos farmacológicos extremos de cada componente.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

La dosis recomendada es un comprimido diario.

El efecto antihipertensivo se manifiesta principalmente en una semana y el efecto máximo por lo general se observa en un plazo de 4 semanas.

Rasilez® D no debe ser indicado en combinación con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores AT1 de la Angiotensina 2 (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ver "CONTRAINDICACIONES").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 106 MESA DE ENTRADAS

Tratamiento inicial de los pacientes hipertensos

Para el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuya tensión arterial no pueda regularse con un solo fármaco la dosis inicial usualmente recomendada es de 150 mg/12,5 mg una vez al día. Si la tensión arterial permanece desregulada al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mg de aliskiren/25 mg de hidroclorotiazida. Se debe adaptar la dosis según la respuesta clínica del paciente.

Pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia

Los pacientes cuya tensión arterial no se regula adecuadamente con monoterapia pueden optar por la asociación de Rasilez® D. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede pasar directamente de la monoterapia a la asociación en dosis fijas de Rasilez® D.

Pacientes que responden adecuadamente a aliskiren y hidroclorotiazida en comprimidos separados

Por comodidad, los pacientes que ya estén tomando aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos separados pueden optar por un solo comprimido de Rasilez® D que contenga la dosis equivalente de cada fármaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver "Advertencias" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES"). Debido a hidroclorotiazida, Rasilez® D está contraindicado en los pacientes con anuria (ver "CONTRAINDICACIONES"). No se recomienda el uso de Rasilez® D en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min, ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

Debido a hidroclorotiazida, se recomienda utilizar Rasilez® D con especial precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "ADVERTENCIAS").

Pacientes de edad avanzada (mayores o igual a 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en esta población de pacientes (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda la administración de Rasilez® D a niños y adolescentes (menores de 18 años) pues se tienen insuficientes datos de inocuidad y eficacia en esta población (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Gerente de Asuntos Regulatorios
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 107 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

7 0 8 1

Modo de administración
Rasilez® D se puede administrar con o sin alimentos (ver "Características farmacológicas/ Propiedades").

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a aliskiren, hidroclorotiazida, otros derivados de sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Rasilez® D.

Rasilez® D está contraindicado durante el embarazo o en mujeres que planeen quedar embarazadas (ver "Mujeres en edad de procrear, embarazo, lactancia y fertilidad").

Anuria.

Se contraindica el uso de Aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2 o con insuficiencia renal moderada o grave, que utilizan Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECAs) o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II).

ADVERTENCIAS

Riesgo de disfunción renal / Alteraciones de los electrólitos séricos

La experiencia del uso de otras sustancias que actúan sobre el Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA), aliskiren puede incrementar los niveles de potasio, creatinina sérica y urea en sangre. El incremento de potasio sérico puede ser exacerbado por el uso concomitante de agentes que actúan sobre el SRAA o el uso de AINEs, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2).

Los pacientes con diabetes mellitus presentan un riesgo incrementado de hipercalemia durante la terapia con aliskiren.

El empeoramiento de la función renal puede ocurrir en pacientes tratados con aliskiren y el uso concomitante de otros agentes que actúan sobre el SRAA o AINEs, en aquellos pacientes con enfermedad renal previa, diabetes mellitus, o con otras condiciones que predispongan disfunción renal, tales como hipovolemia, insuficiencia cardiaca o enfermedad hepática.

Se sugiere un control adecuado y estricto de los electrolitos séricos para detectar posibles alteraciones de estos (potasio) al inicio y durante la terapia con Rasilez® D.

Es necesario tener prudencia a la hora de administrar simultáneamente suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros fármacos capaces de aumentar la concentración de potasio.
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deberían administrarse con precaución en pacientes con condiciones que impliquen una mayor pérdida de potasio, como nefropatías perdedoras de sal e insuficiencia renal de origen pre-renal (cardiogénico). Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (por ejemplo, debilidad muscular, paresias, o alteraciones del ECG), debe discontinuarse el tratamiento con Rasilez® D. Se recomienda la corrección de la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes del inicio del tratamiento con las tiazidas. Las concentraciones séricas de potasio y magnesio deberían revisarse periódicamente. Todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos deben ser

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Dpto. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11524
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS
7081

controlados debido a los posibles desequilibrios de los electrolitos, especialmente del potasio.

La angiotensina II es un intermediario en la relación renina-aldosterona, de modo que la coadministración de aliskiren produce una reducción del potasio plasmático menos pronunciada que la que se observa en una monoterapia con hidroclorotiazida (ver "Interacciones" y "REACCIONES ADVERSAS").

Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hiponatremia y alcalosis hipoclorémica o agravar la hiponatremia preexistente. Se ha observado hiponatremia acompañada de síntomas neurológicos (náuseas, desorientación progresiva, apatía) en algunos casos aislados. Se recomienda monitorear regularmente las concentraciones de sodio sérico.

Pacientes con insuficiencia renal preexistente

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (FG≥30 mL/min). El uso de Rasilez® D no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30ml/min). (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES"). La administración de Rasilez® D en combinación con otros agentes que actúan sobre el SRAA debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 mL/min) (ver "Interacciones").

El uso de aliskiren en combinación con IECAs o ARAII conlleva un riesgo elevado de insuficiencia renal, hiperpotasemia e hipotensión. Se sugiere valorar cuidadosamente los beneficios del uso combinado de aliskiren con IECAs o ARAII en cada paciente.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de Rasilez® D en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria en el riñón único.

De hecho otras drogas que actúan en SRAA pueden incrementar los niveles de urea y de creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal uni o bilateral, por lo tanto se debería proceder con cautela en estos pacientes.

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede aparecer hipotensión sintomática en raras ocasiones después de iniciar el tratamiento con Rasilez® D, en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción de volumen marcada o,
- Pacientes con depleción de sal (por ejemplo, aquellos que reciben altas dosis de diuréticos) o,
- Uso combinado de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA (ver "Interacciones").

La depleción de volumen o de sal debe corregirse antes de la administración de Rasilez® D , o el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 15.
Apoderado

Pacientes con deterioro hepatico

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Debido a hidroclorotiazida, se recomienda administrar Rasilez® D con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "POSOLOGÍA/

A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" Y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

Lupus Eritematoso Sistémico

Los diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, exacerban o activan el lupus eritematoso sistémico.

Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos.
Al igual que otros diuréticos, hidroclorotiazida puede elevar los niveles de ácido úrico debido a una reducción del aclaramiento del mismo, y puede provocar o exacerbar la hiperuricemia y precipitar la gota en pacientes susceptibles.
Las tiazidas disminuyen la excreción urinaria de calcio y pueden causar un aumento leve del calcio sérico en ausencia de trastornos conocidos del metabolismo del calcio. Dado que hidroclorotiazida puede aumentar las concentraciones de calcio sérico, debe usarse con precaución en pacientes con hipercalcemia. Una marcada hipercalcemia que no responde a la retirada de la tiazida o una calcemia ≥ 12 mg/dL pueden ser evidencia de un proceso hipercalcémico subyacente independiente de las tiazidas.
Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea de los pacientes con hipercalcemia e hipofosfatemia en tratamiento prolongado con tiazidas. Si el paciente presenta hipercalcemia, es necesaria una clarificación del diagnóstico.

General

Es más probable que las reacciones de hipersensibilidad a hidroclorotiazida se produzcan en los pacientes alérgicos y asmáticos.

Uso concomitante con ciclosporina A o itraconazol

No está recomendado el uso concomitante de aliskiren con potentes inhibidores de la glucoproteína P como ciclosporina A o itraconazol(ver "Interacciones").

Reacciones anafilácticas y Angioedema

Se han descripto reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas y angioedemas durante el tratamiento con aliskiren (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En estudios clínicos controlados, angioedema ocurrió en forma rara durante el tratamiento con aliskiren, con una tasa similar al placebo o a hidroclorotiazida. Desde la comercialización del producto, se han comunicado reacciones anafilácticas con una frecuencia desconocida. Es necesario tener una especial precaución en los pacientes propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes deberían discontinuar el tratamiento rápidamente y debería reportar a su médico cualquier signo o síntoma que sugiera de una reacción alérgica (en particular, dificultad en la respiración o en la deglución, hinchazón en cara, extremidades, ojos, labios, lengua). Se deben tomar las medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Armenian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 110 MESA DE ENTRADAS
0 8 1

Glaucoma agudo de ángulo estrecho
Hidroclorotiazida, una sulfonamida, se ha asociado con una reacción idiosincrática que da como resultado miopía transitoria aguda y glaucoma agudo de ángulo estrecho. Los síntomas incluyen disminución brusca de la agudeza visual o dolor ocular, y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con la droga. El glaucoma agudo de ángulo estrecho no tratado puede conducir a la pérdida permanente de la visión.
El tratamiento primario es discontinuar hidroclorotiazida lo más rápidamente posible. Puede ser necesario tratamiento médico o quirúrgico si no se logra controlar la presión intraocular. Los factores de riesgo de desarrollar glaucoma agudo de ángulo estrecho incluyen una historia de alergia a sulfamidas o a penicilina.

PRECAUCIONES

Interacciones

Rasilez® D

La coadministración de aliskiren e hidroclorotiazida no modificó sustancialmente la exposición farmacocinética estacionaria, área bajo la curva, (ABC) ni la concentración máxima ($C_{máx}$) de ambos componentes en los voluntarios sanos.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2)

En los pacientes con edad avanzada, hipovolémicos (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs con fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina y diuréticos tiazídicos pueden provocar un deterioro de la función renal e incluso una posible insuficiencia renal aguda, que por lo general es reversible. La administración concomitante de AINEs puede atenuar el efecto antihipertensivo de los fármacos que actúan sobre el sistema, SRAA como aliskiren. La administración concomitante de AINEs puede disminuir el efecto de la actividad diurética e hipertensiva de la tiazida, componente de Rasilez® D. La hipovolemia concurrente puede inducir a una insuficiencia renal aguda.

Aliskiren

Interacciones farmacodinámicas

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio

La experiencia de uso de otras sustancias que afectan el SRAA indica que el uso simultáneo de aliskiren con los siguientes medicamentos puede aumentar la concentración plasmática de potasio: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos salinos que contengan potasio. Conviene ejercer prudencia si la comedicación se estima necesaria (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Novartis Argentina S.A.
Fam. Sandro Mirizian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11.518
Apoderado

Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

El uso concomitante de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA tales como IECA o ARA II, se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación

A.N.M.A.T. FOLIO 111 MESA DE ENTRADAS

con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal, electrolitos en pacientes tratados con aliskiren, y otros agentes que afectan el SRAA (ver "ADVERTENCIAS").

El uso concomitante de aliskiren con un ARA II o IECA en la diabetes tipo 2 y en pacientes con insuficiencia renal grave está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES" y "ADVERTENCIAS").

Furosemida

La co-administración oral de aliskiren y furosemida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de aliskiren, pero redujo la exposición a la furosemida. Cuando aliskiren (300 mg/día) se coadministró con furosemida (20 mg/día), el ABC y la Cmáx de furosemida disminuyeron en un 28% y un 49%, respectivamente. En los pacientes con insuficiencia cardiaca, la co-administración de aliskiren (300 mg / día) redujo el ABC plasmática y la Cmax de furosemida oral (60 mg / día), en un 17% y 27%, respectivamente, también redujo de la excreción urinaria de furosemida en un 29%, en 24 horas. Durante la co-administración de aliskiren (300 mg / día) y furosemida (60 mg / día) la excreción urinaria de sodio y el volumen de orina se redujeron durante las primeras 4 horas, un 31% y 24%, respectivamente, en comparación con furosemida sola. Pequeños cambios en la eficacia y la farmacocinética de furosemida se observaron con aliskiren 150 mg / día, que no alcanzaron significación estadística. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el volumen total de orina y la excreción de sodio en orina durante 24 horas, observados en el estado estacionario, cuando se administró furosemida sola en comparación con la co-administración con aliskiren 150 mg, o 300 mg. No hubo cambios estadísticamente significativos en el peso de los pacientes tratados concomitantemente con furosemida y aliskiren (media = 83,6 Kg con 150 mg de aliskiren, y media = 84,6 Kg con 300 mg de aliskiren), en comparación con el peso de los pacientes tratados con furosemida sola (media = 83,4 Kg). En los pacientes tratados con furosemida oral y aliskiren, es recomendable vigilar los efectos de furosemida cuando se instaure o se modifique la dosis de furosemida o de aliskiren.

Interacciones farmacocinéticas

Aliskiren tiene poca capacidad de interacción farmacocinética con otros medicamentos.

En los estudios de farmacocinética clínica del aliskiren no se han identificado interacciones clínicamente importantes con ninguno de los compuestos investigados que se enumeran a continuación: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartan, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni la de esas sustancias coadministradas. Sin embargo, se requiere precaución con el uso concomitante de aliskiren con un ARA II o un IECA (ver " Bloqueo dual del SRAA").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 112 MESA DE ENTRADAS

Interacciones con la glucoproteína (gpP):
En los estudios *in vitro*, la MDR1 (gpP) resultó ser el transportador de expulsión más implicado en la absorción y la disposición de aliskiren. La capacidad de que ocurran interacciones farmacológicas en el sitio de la glucoproteína P probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

Inhibidores potentes de la glucoproteína P: un estudio de interacción farmacológica tras dosis únicas efectuado en sujetos sanos demostró que la ciclosporina A (200 ó 600 mg) quintuplica el ABC de aliskiren (75 mg) y produce una concentración máxima unas 2,5 veces mayor de este fármaco. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) incrementa la ABC y la Cmáx de aliskiren (150 mg) en 6,5 y 5,8 veces respectivamente. En consecuencia, el uso concomitante de aliskiren con estas drogas no está recomendado (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Inhibidores moderados de la glucoproteína P: La coadministración de ketoconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) aumentó en un 80% la concentración plasmática de aliskiren (ABC y Cmáx). Los ensayos preclínicos indican que la coadministración de aliskiren y ketoconazol aumenta la absorción gastrointestinal de aliskiren y reduce la excreción biliar. La co-administración de una única dosis vía oral de aliskiren 300 mg con verapamilo 240 mg incrementó el ABC y la Cmáx de aliskiren, 2 veces. El aumento de la concentración plasmática de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo es idéntico al que cabría esperar si la dosis de aliskiren se duplicara; en los ensayos clínicos comparativos se toleraron bien dosis de aliskiren de hasta 600 mg (el doble de la mayor dosis terapéutica recomendada). Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren.

Sustratos o inhibidores débiles de la glucoproteína P: no se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipina y cimetidina. El ABC y la $C_{máx}$ de aliskiren (300 mg) en el estado estacionario aumentaron en un 50% cuando el aliskiren se administró con atorvastatina (80 mg).

Interacciones con el CYP 450: aliskiren no inhibe las isoformas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del citocromo P450 apenas metabolizan aliskiren, de modo que no cabe esperar que aliskiren modifique la exposición sistémica de los inhibidores, inductores o sustratos de dichas enzimas.

Hidroclorotiazida
Litio: se han descripto elevaciones reversibles de las concentraciones plasmáticas de litio así como toxicidad durante el uso simultáneo de Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina I (IECA) y tiazidas. No hay antecedentes de uso concomitante de aliskiren y litio. Así pues, durante el uso simultáneo, se aconseja vigilar las concentraciones plasmáticas de litio.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Otras drogas antihipertensivas: las tiazidas potencian el efecto antihipertensivo de otras drogas antihipertensivas (ej. guanetidina, metildopa, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima

A.N.M.A.T. FOLIO 113 MESA DE ENTRADAS

convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

Relajantes del músculo esquelético: las tiazidas, como hidroclorotiazida, potencian la acción de los relajantes del músculo esquelético, como los derivados del curare.

Medicamentos que afectan la concentración sérica de potasio: el efecto hipopotasémico de los diuréticos se acentúa con la administración concomitante de diuréticos caliuréticos, corticoides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados del ácido salicílico o antiarrítmicos (ver "ADVERTENCIAS").

Medicamentos que afectan la concentración sérica de sodio: el efecto hiponatrémico de los diuréticos se acentúa con la administración concomitante de drogas como antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, etc. Se recomienda precaución en caso de administración prolongada de estas drogas (ver "ADVERTENCIAS").

Antidiabéticos: las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario ajustar las dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

Glucósidos de la digital: la hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por las tiazidas, que pueden manifestarse como efectos adversos, propician la aparición de arritmias cardíacas inducidas por la digital (ver "ADVERTENCIAS").

Alopurinol: la administración con diuréticos tiazídicos (como hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad a alopurinol.

Amantadina: la administración con diuréticos tiazídicos (como hidroclorotiazida) puede aumentar la incidencia de los efectos adversos causados por amantadina.

Agentes antineoplásicos (ej. ciclofosfamida, metrotexato): la administración con diuréticos tiazídicos puede reducir la excreción renal de los agentes citotóxicos y aumentar sus efectos mielosupresores.

Anticolinérgicos: los anticolinérgicos pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos (por ejemplo: atropina, biperideno); ello se debe aparentemente a la disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciamiento gástrico. Por el contrario, los fármacos procinéticos como la cisaprida pueden reducir la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos.

Resinas de intercambio iónico: la absorción de diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, se ve disminuida por colestiramina o colestipol. Sin embargo, el escalonamiento de las dosis de hidroclorotiazida y las resinas, tales que hidroclorotiazida se administre por lo menos 4 horas antes o 4-6 horas después de la administración de las resinas, reduciría al mínimo la interacción.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Mindlin
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 114 MESA DE ENTRADAS

7081

Vitamina D: la administración de diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio, puede potenciar el aumento del potasio plasmático.

Ciclosporina: el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones gotosas.

Sales de calcio: su administración con diuréticos tiazídicos puede aumentar la reabsorción tubular de calcio, produciendo hipercalcemia.

Diazóxido: los diuréticos tiazídicos pueden aumentar el efecto hiperglucémico del diazóxido.

Metildopa: ha habido casos de anemia hemolítica con la administración simultánea de hidroclorotiazida y metildopa en la literatura específica.

Alcohol, barbitúricos o narcóticos: la coadministración de diuréticos tiazídicos con alcohol, barbitúricos o narcóticos puede potenciar la hipotensión ortostática.

Aminas presoras: hidroclorotiazida puede reducir la respuesta a las aminas presoras como la noradrenalina, pero la significancia clínica de este efecto no es suficiente para impedir su uso.

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Mujeres en edad fértil

Los profesionales de la salud que prescriban medicamentos que actúen sobre el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) deben advertir a las mujeres en edad fértil sobre los riesgos potenciales de estos agentes durante el embarazo.

Rasilez® D está contraindicado en mujeres que planeen quedar embarazadas (ver "Embarazo").

Embarazo

Se dispone de datos insuficientes sobre el uso del aliskiren durante el embarazo. El aliskiren no fue teratógeno ni en la rata ni en el conejo. Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el SRAA se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como cualquier otro medicamento que ejerce una acción directa en el SRAA, no se debe utilizar aliskiren durante el embarazo ni en las mujeres que pretendan quedar embarazadas.

Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia con ictericia o trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse con otras reacciones adversas registradas en los adultos.

Como no se han llevado a cabo estudios clínicos específicos con esta asociación, Rasilez® D está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Rasilez® D debe interrumpirse cuanto antes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gerente de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico
Apoderado
M.N. 11621

A.N.M.A.T. FOLIO 115 MESA DE ENTRADAS

2081

Lactancia

No se recomienda la administración de Rasilez® D durante la lactancia. Hidroclorotiazida se excreta en la leche materna. No se sabe si aliskiren se excreta en la leche humana, pero sí que se segrega en la leche de las ratas lactantes.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de aliskiren e hidroclorotiazida en la fertilidad humana. En estudios con animales, no se ha demostrado deterioro de la fertilidad en estudios realizados con aliskiren e hidroclorotiazida con (ver "Datos de seguridad preclínicos).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad para la asociación

Se ha evaluado la inocuidad de Rasilez® D en nueve ensayos clínicos en los que participaron más de 3900 pacientes, entre los cuales unos 700 pacientes recibieron tratamiento durante 6 meses y 190, durante un año. La frecuencia de eventos adversos no guardó relación alguna con el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el origen o grupo étnico. El tratamiento con dosis de Rasilez® D de hasta 300 mg/25 mg produjo una frecuencia general de eventos adversos semejante a la del placebo. Los eventos adversos fueron por lo general leves y transitorios y sólo esporádicamente exigieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente al aliskiren y la hidroclorotiazida es la diarrea.

Información adicional sobre la asociación

Diarrea: la diarrea es una reacción adversa dependiente de la dosis de aliskiren. En los ensayos clínicos comparativos, la frecuencia de diarrea en los pacientes tratados con Rasilez® D fue baja y nunca superior a la de los pacientes que recibieron aliskiren o hidroclorotiazida.

Potasio plasmático: en un vasto ensayo clínico de aliskiren comparado con el placebo, los efectos opuestos del aliskiren (150 ó 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) sobre el potasio plasmático prácticamente se compensaban entre sí en muchos pacientes. En otros, puede que predomine uno u otro efecto.

Se deben efectuar controles en forma adecuada del potasio sérico para detectar posibles desequilibrios de electrólitos (potasio) al inicio y durante el tratamiento con Rasilez® D.

Información adicional sobre los componentes individuales

Rasilez® D puede entrañar las mismas reacciones adversas que sus componentes individuales, aunque dichas reacciones no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Información adicional sobre aliskiren

Reacciones adversas de los ensayos clínicos

El tratamiento con aliskiren fue bien tolerado: hasta los 300 mg se registró una frecuencia general de eventos adversos parecida a la del placebo. Los eventos adversos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 116 MESA DE ENTRADAS

fueron por lo general leves y transitorios y rara vez exigieron la suspensión del tratamiento. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente.

También se observaron exantemas y angioedemas durante el tratamiento con aliskiren. En los ensayos clínicos controlados rara vez se observaron angioedemas durante el tratamiento con aliskiren (0,3%), siempre en un porcentaje similar a los del tratamiento con placebo (0,4%) o hidroclorotiazida (0,2%).

La incidencia de tos fue semejante en el grupo de placebo y de aliskiren (0,6% y 0,9%, respectivamente).

Las reacciones adversas a los medicamentos en ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. La versión MedDRA utilizada es 15.1. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a un medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥1/100, <1/10); poco frecuentes (≥1/1000, <1/100); raras (≥1/10 000, <1/1000); muy raras (<1/10 000), incluidas las notificaciones aisladas.

Tabla 1 Reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos - Aliskiren

Trastornos Gastrointestinales	
Frecuente:	Diarrea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Rash.
Investigaciones	
Frecuentes:	Hipercalemia.

Hemoglobina y hematocrito: se han observado reducciones pequeñas de la hemoglobina y el hematocrito (una reducción media de casi 0,05 mmol/L y de 0,16 del porcentaje del volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de anemia. Este efecto también se aprecia con otros fármacos que actúan sobre el SRAA, tales como los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina I (IECAs) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

Potasio plasmático: en los pacientes con hipertensión arterial idiopática en monoterapia con aliskiren los aumentos del potasio plasmático fueron pequeños y esporádicos. No obstante, en un estudio en el que aliskiren se utilizó asociado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en una cohorte de diabéticos, los aumentos de las cifras de potasio plasmático fueron más frecuentes (5,5%) (ver "CONTRAINDICACIONES").

Es conviente vigilar metódicamente los electrólitos y la función renal de los pacientes que toman aliskiren (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Dr. Oscar Tecchi
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 117 MESA DE ENTRADAS

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos de la literatura (frecuencia no conocida)

2081

Las siguientes reacciones adversas (Tabla 2) son derivadas de la experiencia post-comercialización con aliskiren, a través de los informes de casos espontáneos y casos de la literatura. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia, por lo tanto se clasifican no-conocida. La versión MedDRA utilizada es 15.1. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clase de órgano del sistema, reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y de literatura (frecuencia no conocida)

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones anafilácticas (ver "Advertencias" y "Precauciones"); hipersensibilidad, urticaria

Trastornos cardíacos

Mareos; edema periférico

Trastornos vasculares

Hipotensión

Trastornos gastrointestinales

Nauseas, vómitos

Trastornos hepatobiliares

Trastornos hepáticos*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas adversas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; prurito; eritema

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal falla renal

Investigaciones

Aumento de creatinina en sangre, aumento de enzimas hepáticas

* Casos aislados de trastornos hepáticos con síntomas clínicos y pruebas de laboratorio, de más marcada disfunción hepática.

Información adicional sobre hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se ha prescripto durante muchos años, frecuentemente en dosis superiores a las que contiene Rasilez® D. Los siguientes efectos adversos adicionales han sido identificados en pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, como hidroclorotiazida:

Muy frecuentes: principalmente con dosis elevadas, hipokalemia, hiperlipidemia.

Frecuentes: urticaria y otras formas de exantema, falta de apetito, náuseas y vómitos leves, hipotensión postural –que se agrava con el alcohol, los anestésicos o los sedantes– e impotencia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia.

Novartis Argentina S.A.
Dpto. de Asuntos Regulatorios
Copirector Técnico - M.N. 1152

A.N.M.A.T. FOLIO 118 MESA DE ENTRADAS

Raras: reacción de fotosensibilidad, molestias abdominales, estreñimiento, diarrea, colestasis o ictericia, arritmias, cefalea, mareos, trastornos del sueño, depresión, parestesias, alteraciones visuales, trombocitopenia, a veces con púrpura, hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético.

Muy raras: vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares a las del lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucocitopenia, agranulocitosis, insuficiencia de la médula ósea, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, disnea con neumonitis, edema pulmonar y alcalosis hiperclorémica.

Reacciones adversas notificadas durante la etapa de post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas en base a notificaciones durante la etapa de post-comercialización. Dado que la notificación de estas reacciones es voluntaria, y que se basa en una población de tamaño incierto, no siempre es posible efectuar una estimación de su frecuencia. Por lo tanto, se les ha asignado una frecuencia "desconocida".

Frecuencia "desconocida": insuficiencia renal aguda, trastornos renales, anemia aplásica, eritema multiforme, fiebre, espasmos musculares, astenia, glaucoma agudo de ángulo estrecho.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se tienen datos acerca de sobredosis en los seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensora de aliskiren e hidroclorotiazida, lo más probable es que la sobredosis produzca hipotensión. En caso de hipotensión sintomática, se ha de instaurar un tratamiento de apoyo.

En un estudio realizado en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis, se observó que la depuración por diálisis del aliskiren era baja (<2% de la depuración oral). Por consiguiente, la diálisis resulta inadecuada para tratar la sobredosis de aliskiren.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98 y 280 comprimidos recubiertos, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario".

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 30°C. - Proteger de la humedad.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 119 MESA DE ENTRADAS

7081

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058, Torre Annunziata (NA), Italia.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.819

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 27/05/2014 2014-PSB/GLC-0678-s

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imintzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 120 MESA DE ENTRADAS

7081

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RASILEZ® D
ALISKIREN/HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta

Industria Italiana

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 150/12,5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 150/25 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000; óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 300/12,5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio .....c.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 300/25 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio .....c.s.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 121 MESA DE ENTRADAS

7081

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Rasilez® D

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

En este prospecto

¿Qué es Rasilez® D y para qué se utiliza?
Antes de tomar Rasilez ® D
¿Cómo tomar Rasilez ® D?
Posibles efectos adversos
¿Cómo conservar Rasilez ® D?
Presentaciones

¿Qué es Rasilez® D y para qué se utiliza?

Este medicamento se llama Rasilez® D y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene dos principios activos, aliskiren (150 mg ó 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ó 25 mg). Ambas substancias ayudan a controlar la presión arterial elevada (hipertensión).

Rasilez® D se utiliza para tratar la hipertensión arterial. La hipertensión arterial incrementa la carga de trabajo en el corazón y en las arterias. Si esto continúa durante un tiempo prolongado, daña los vasos sanguíneos del cerebro, corazón y riñones, pudiendo causar un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, ataque cardíaco o insuficiencia renal. La reducción de la presión arterial hasta un nivel normal disminuye el riesgo de desarrollar estos trastornos.

¿Como actúa Rasilez® D?

Aliskiren pertenece a una nueva clase de medicamentos denominados inhibidores de la renina, que ayudan a disminuir la hipertensión arterial. Los inhibidores de la renina disminuyen la cantidad de Angiotensina II que produce el organismo. La Angiotensina II produce el estrechamiento de los vasos sanguíneos, por lo tanto aumenta la presión arterial. La reducción de Angiotensina II permite la relajación de los vasos sanguíneos, logrando disminuir la presión arterial.

Hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos denominados diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida causa un incremento en la producción de orina, logrando disminuir la presión arterial.

Si tiene alguna consulta acerca de cómo Rasilez® D actúa o por qué le ha sido prescripto este medicamento, consulte a su médico.

Novartis Argentina S.A.
Sergio Mirtaine
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 122 MESA DE ENTRADAS

Antes de tomar Rasilez® D

Siga las indicaciones de su médico cuidadosamente. Ellas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

Su médico puede solicitarle antes de la toma de Rasilez® D o durante su tratamiento, exámenes sanguíneos de potasio, sodio, magnesio, calcio, glucemia, colesterol ácido úrico, recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Su médico también puede monitorear su función renal.

No tome Rasilez® D

- Si es alérgico (hipersensible) a aliskiren o hidroclorotiazida o sulfonamidas o alguno de los otros ingredientes de Rasilez® D listado en este prospecto.
- Si tiene problemas al orinar (anuria).
- Si está embarazada, en período de lactancia o planea quedar embarazada.
- Si usted padece diabetes tipo 2 (también llamada diabetes mellitus no insulino dependiente) y está tomando medicamentos de la clase de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina (ARA II) o Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) al mismo tiempo.

El uso de aliskiren en combinación con IECAs o ARAII conlleva un riesgo elevado de insuficiencia renal, aumento de potasio en sangre e hipotensión. Se sugiere valorar cuidadosamente los beneficios del uso combinado de aliskiren con IECAs o ARAII en cada paciente.

Si alguno de estos puntos aplica a usted, no tome Rasilez® D y consulte con su médico.

Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.

Tenga especial cuidado con Rasilez® D

- Si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina), o medicamentos para controlar la presión arterial que actúan sobre el sistema SRAA, como los ARA II o los IECA.
- Si está siendo tratado con ciclosporina (droga utilizada en caso de trasplante para evitar el rechazo del mismo, u otra indicación. Ej: Artritis reumatoidea o dermatitis atópica) o itraconazol (medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas).
- Si usted tiene fiebre, erupción cutánea facial y dolor en las articulaciones, que pueden ser signos de lupus eritematoso (o antecedentes de esta enfermedad).
- Si tiene diabetes (nivel elevado de azúcar en la sangre).
- Si tiene un nivel elevado de colesterol o de triglicéridos en la sangre.
- Si tiene un nivel bajo de potasio (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal) o magnesio en la sangre.
- Si tiene un nivel bajo de sodio en la sangre (con o sin síntomas como cansancio, confusión, espasmos musculares y convulsiones).
- Si tiene un nivel elevado de calcio en sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor de estómago, dolor de riñón, mayor frecuencia urinaria, sed, debilidad muscular, y espasmos musculares).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521

A.N.M.A.T. FOLIO 123 MESA DE ENTRADAS

- Si tiene un nivel elevado de ácido úrico en sangre.
- Si usted padece insuficiencia renal con síntomas tales como disminución del ritmo diurético (u otra condición que puede impactar sobre la función renal), estrechamiento o bloqueo de una de las arterias que suministran sangre al riñón. Es especialmente importante si usted esta tomando otras drogas que actúan sobre el SRAA (ver también "No tome Rasilez® D") o ciertos tipos de analgésicos llamadas drogas antiinflamatorios no esteriodeas (AINEs) (ver también "Que es Rasilez® D y para que se utiliza"). Su medico debe chequear los valores de electrolitos (principalmente potasio) en la sangre y también su función renal.
- Si padece problemas en el hígado.
- Si padece de alergia o asma.
- Si experimenta una disminución de capacidad visual o dolor de ojos. Estos pueden ser síntomas de un aumento de la presión en los ojos y pueden ocurrir en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con Rasilez® D. Si no se trata, esto puede conducir a la pérdida permanente de la visión.

Si alguno de estos puntos mencionados aplica a usted, **dígaselo al médico antes de tomar Rasilez® D.**

Si experimenta mareos y/o sensación de desmayo al inicio o durante el tratamiento con Rasilez® D, consulte con su médico.

Si tiene alguno de estos síntomas, **llame a su médico inmediatamente.**

- Si Ud. está experimentando dificultad para respirar o tragar, presión en el pecho, ronchas, erupción cutánea general, hinchazón, picazón, mareos, vómitos, dolor abdominal (signos de una reacción alérgica grave) o hinchazón principalmente en la cara y garganta (signo de angioedema), suspenda la toma de Rasilez® D y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Comunique a su médico o farmacéutico si toma o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluyendo los que ha comprado sin receta. En particular:

- Medicamentos conocidos como IECAs o ARA II, las cuales ayudan a controlar la presión arterial alta.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como el ketoconazol, anfotericina o penicilina G.
- Medicamentos usados para ulceración e inflamación esofágica (carbenoxolone).
- Medicamentos para reducir la presión arterial.
- Suplementos de potasio, substitutos de la sal que contienen potasio o medicamentos ahorradores de potasio.
- Litio, antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos utilizados para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- Antiepilépticos como carbamazepina (medicamentos utilizados para el tratamiento de las convulsiones).
- Medicamentos utilizados para aliviar el dolor o la inflamación, especialmente los antiinflamatorios no esteroides (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la Cox-2. Su médico también podría evaluar su

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico M.N. 11321
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

7081

función renal.

- Medicamentos de tipo corticoides, esteroides.
- Digoxina u otros glucósidos digitálicos (medicamentos para el corazón).
- Relajantes musculares (medicamentos utilizados durante las operaciones).
- Alopurinol (tratamiento para la gota).
- Amantadina (un medicamento utilizado para el tratamiento del Parkinson, también utilizado para el tratamiento de ciertas enfermedades virales).
- Ciertos medicamentos para la terapia del cáncer.
- Agentes anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar una variedad de trastornos gastrointestinales, como cólicos, espasmos de la vejiga urinaria, asma, enfermedad del movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda a la anestesia).
- Diazoxido (para el tratamiento de la hipertensión).
- Ciclosporina (drogas utilizada en caso de trasplante para evitar el rechazo del mismo u otra indicación. Ej: Artritis reumatoidea o dermatitis atópica).
- Itraconazol, un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas.
- Insulina o medicamentos anti-diabéticos de vía oral.
- Colestiramina y colestipol, resinas utilizadas principalmente para tratar los niveles elevados de lípidos en la sangre.
- Vitamina D y sales de calcio.
- Atorvastatina (un medicamento indicado para pacientes con niveles de colesterol elevado).
- Verapamilo (un medicamento indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares).
- Otros medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial.
- Barbitúricos, narcóticos (medicamentos con propiedades inductoras del sueño) y alcohol.
- Aminas presoras, como noradrenalina (sustancias que aumentan la presión arterial).

Uso de Rasilez® D con alimentos y bebidas
No existen interacciones con los alimentos y las bebidas: Ud. puede tomar Rasilez® D con o sin las comidas.

Pacientes ancianos (mayores de 65 años)
No existen recomendaciones especiales de dosificación para pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolecentes (menores de 18 años)
El uso de Rasilez® D no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 125 MESA DE ENTRADAS

Mujeres en edad fértil, embarazo y lactancia

No tome Rasilez® D si está embarazada o planea estarlo. Es importante chequear con su médico de inmediato si piensa que puede haber quedado embarazada o lo está planeando.

Su médico le dirá cuáles son los posibles riesgos de tomar Rasilez® D durante el embarazo.

No tome Rasilez® D si está en período de lactancia. Y si lo está, dígaselo a su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

7081

¿Cómo tomar Rasilez® D?

Los pacientes que tienen hipertensión arterial a menudo no presentan ningún signo de esta enfermedad. Muchos se sienten asintomáticos. Es muy importante que tome este medicamento exactamente en la forma indicada por su médico con el fin de obtener los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos colaterales. Mantenga sus visitas al médico, incluso si se siente bien.

Siga las indicaciones de su médico cuidadosamente. No exceda de la dosis recomendada.

Rasilez® D es solo de uso oral.

¿Cuánto tomar de Rasilez® D?

El médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Rasilez® D debe tomar.

La dosis habitual de Rasilez® D es de 1 comprimido al día.

No cambie de dosis ni interrumpa el tratamiento sin antes haber hablado con su médico.

Según como usted responda al tratamiento, su médico podrá recetarle una dosis mayor o menor.

¿Cuándo tomar de Rasilez® D?

Si Ud. toma Rasilez® D cada día a la misma hora, le permitirá a recordar en que momento deberá tomar su medicamento.

¿Cómo tomar de Rasilez® D?

Ud. puede tomar Rasilez® D con o sin alimentos. Ingiera los comprimidos de Rasilez® D con un vaso de agua.

¿Durante cuánto tiempo debe tomar Rasilez® D?

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado su médico.

Si tiene consultas adicionales sobre el empleo de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Si toma más Rasilez® D de lo indicado

Si experimenta desmayos y/o mareos, hable con su médico de inmediato.

A.N.M.A.T. FOLIO 126 MESA DE ENTRADAS

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777

7081

Si olvida tomar Rasilez® D

Es recomendable tomar su medicamento a la misma hora cada día, preferiblemente por la mañana. Sin embargo, si olvida tomar una dosis de este medicamento, tómela tan pronto como le sea posible. Si está cercana la hora de la próxima dosis (por ejemplo, en cuestión de 2 ó 3 horas), no tome la dosis que omitió y tome la dosis correspondiente. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si suspende la toma Rasilez® D

La interrupción del tratamiento con Rasilez® D puede hacer que su enfermedad empeore. No deje de tomar su medicamento a menos que lo indique su médico.

Efectos adversos posibles

Como todos los medicamentos, los pacientes que tomen Rasilez® D pueden experimentar efectos secundarios en algunas personas, pero no en todo el mundo.

La frecuencia de los efectos adversos que se enumeran a continuación se define utilizando la siguiente clasificación:

Frecuentes: *Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

Poco frecuentes: *Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.*

Raras: *Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.*

Muy raras: *Estos efectos secundarios pueden afectar a menos de 1 de cada 10000 pacientes.*

Efectos adversos con Rasilez® D

Como todos los medicamentos, Rasilez® D puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Frecuentes:

- Diarrea.

Si alguno de **estos le afecta gravemente, informe a su médico.**

Efectos adversos serios con aliskiren o hidroclorotiazida

Aliskiren (frecuencia no conocida)

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) con síntomas tales como erupción, picazón, urticaria, dificultad en la respiración o en la deglución (para tragar), mareos, vómitos, dolor abdominal (esto puede ser señal de una reacción alérgica severa llamada reacción anafiláctica).

Novartis Argentina S.A.
Adm. Segundo Montes
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521

A.N.M.A.T. FOLIO 127 MESA DE ENTRADAS

- Si usted presenta una reacción alérgica que provoca hinchazón en la cara, labios, garganta y/o lengua y ésta presenta dificultad en la respiración y en la deglución (angioedema), suspenda la toma de Rasilez® D y póngase en contacto con su médico en forma inmediata.
- Rash, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Stevens Johnson).
- Alteraciones renales con síntomas tales como deterioro severo del ritmo diurético o deterioro del ritmo diurético (disfunción renal), esto podría ser una señal de insuficiencia o falla renal.
- Náuseas, pérdida del apetito, orina oscura o color amarillento de la piel y los ojos (signos de trastorno hepático).

Si usted experimenta cualquiera de estos síntomas, **dígaselo a su médico inmediatamente.**

Hidroclorotiazida ***(raras o muy raras)*****:**

- Ojos o la piel amarillentos (ictericia).
- Latidos cardiacos irregulares (arritmias).
- Sangrado espontáneo y/o hematomas, a veces por debajo de la piel, que es una señal de bajo nivel de plaquetas en sangre (trombocitopenia).
- Erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre, picazón (síntomas de una inflamación de los vasos sanguíneos también llamada vasculitis).
- Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o en boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis tóxica epidérmica, eritema multiforme).
- Erupción facial, dolor en las articulaciones, trastornos musculares, fiebre (lupus eritematoso).
- Dolor severo en la zona superior del estómago (pancreatitis).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en boca debido a infecciones (leucopenia).
- Fiebre, dolor de garganta, infecciones más frecuentes (agranulocitosis).
- Debilidad, hematomas e infecciones frecuentes (pancitopenia, anemia aplásica).
- Piel pálida, cansancio, dificultad para respirar, orina oscura (anemia hemolítica).
- Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo (reacción de hipersensibilidad).
- Dificultad para respirar con fiebre, tos, respiración sibilante, disnea (dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar).
- Disminución grave de la producción de orina (posibles signos de trastornos renales o falla renal).
- Disminución de la visión o dolor de ojos debido a un aumento de la presión ocular (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo estrecho).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imritzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

Si usted experimenta cualquiera de estos síntomas, **dígaselo a su médico inmediatamente.**

7081

Otros posibles efectos adversos con aliskiren o hidroclorotiazida solos

Aliskiren

Frecuentes:

- Altos niveles de potasio en sangre (hipercalemia).

Poco frecuentes:

- Erupción en la piel.

Otros efectos adversos (con frecuencia desconocida):

- Picazón.
- Enrojecimiento de la piel.
- Mareos.
- Edema con hinchazón de las manos, los tobillos o los pies.
- Presión arterial baja.
- Náuseas
- Vómitos
- Resultados de laboratorio con función hepática anormal.
- Resultados de laboratorio con función renal anormal.
- Resultados de laboratorio de sangre anormal.
- Bajo nivel de células en la sangre.

Si alguno de estos **le afecta gravemente, informe a su médico.**

Hidroclorotiazida

Frecuentes:

- Erupción cutánea con picazón y otras formas de erupción cutánea.
- Disminución del apetito.
- Náuseas y vómitos.
- Desmayo y/o mareos (que pueden agravarse por el alcohol, anestésicos o sedantes).
- Incapacidad de lograr o mantener una erección.

Raras:

- Mareos.
- Aumento de la sensibilidad al sol.
- Molestia abdominal.
- Estreñimiento.
- Dolor de cabeza.
- Alteraciones del sueño.
- Depresión.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 129 MESA DE ENTRADAS

- Sensación de hormigueo o entumecimiento.
- Trastornos de la visión.

Si alguno de estos síntomas **le afecta gravemente, informe a su médico.**

7081

Otros efectos adversos (con frecuencia desconocida):

- Debilidad (astenia).
- Fiebre.
- Espasmos musculares.

¿Cómo conservar Rasilez® D?

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones
Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98 y 280 comprimidos recubiertos, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario".

Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058, Torre Annunziata (NA), Italia.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.819

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 27/05/2014 **2014-PSB/GLC-0678-s**

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

A.N.M.A.T. FOLIO 185 MESA DE ENTRADAS

RASILEZ® D

ALISKIREN / HIDROCLOROTIAZIDA

150 /12,5 mg

Comprimidos recubiertos

7081

Venta bajo receta **Industria Italiana**

Fórmula
Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg

Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 120,75 mg, crospovidona 49,70 mg, lactosa monohidratada 25,00 mg, almidón de trigo 24,50 mg, povidona 12,00 mg, estearato de magnésio 5,35 mg, dióxido de silicio coloidal 5,30 mg, talco 5,29 mg hidroxipropilmetilcelulosa 11,42 mg, polietilenglicol 4000 1,14 mg, dióxido de titanio 2,29 mg.

Posología
Según prescripción medica

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 54.819

Contenido
Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños
Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058, Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

® Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Director Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 14 y 10 comprimidos solo se diferencian en su contenido.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 196 MAD ENTRADAS

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

RASILEZ® D

ALISKIREN / HIDROCLOROTIAZIDA

150 /25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta **Industria Italiana**

Fórmula
Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg

Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 134,25 mg, crospovidona 50,20 mg, lactosa monohidratada 50,00 mg, almidón de trigo 49,00 mg, povidona 12,00 mg, estearato de magnésio 6,70 mg, dióxido de silicio coloidal 8,80 mg, talco 9,54 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 12,44 mg, polietilenglicol 4000 1,24 mg; óxido de hierro rojo 0,004 mg, óxido de hierro amarillo 0,082 mg, dióxido de titânio 2,49 mg

Posología
Según prescripción medica

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 54.819

Contenido
Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños
Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058, Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851 (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 14 y 30 comprimidos solo se diferencian en su contenido.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 107 MESA DE ENTRADAS

7081

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

RASILEZ® D

ALISKIREN / HIDROCLOROTIAZIDA

300 /12,5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta **Industria Italiana**

Fórmula
Cada comprimido recubierto contiene:

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 300/12,5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg

Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 241,50 mg, crospovidona 100,40 mg, lactosa monohidratada 25,00 mg, almidón de trigo 24,50 mg, povidona 24,00 mg, estearato de magnésio 9,35 mg, dióxido de silicio coloidal 7,10 mg, talco 6,01 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 18,56 mg, polietilenglicol 4000 1,86 mg, óxido de hierro rojo 0,009 mg, dióxido de titanio 3,70 mg, óxido de hierro negro 0,011 mg.

Posología
Según prescripción medica

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 54.819

Contenido
Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños
Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058, Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 14 y 30 comprimidos solo se diferencian en su contenido.

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO 198 MESA DE ENTRADAS

7081

PROYECTO DE RÓTULO O ETIQUETA

RASILEZ® D

ALISKIREN / HIDROCLOROTIAZIDA

300 /25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta **Industria Italiana**

Fórmula
Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg

Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 241,50 mg, crospovidona 99,40 mg, lactosa monohidratada 50,00 mg, almidón de trigo 49,00 mg, povidona 24,00 mg, estearato de magnésio 10,70 mg, dióxido de silicio coloidal 10,60 mg, talco 10,01 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 17,08 mg, polietilenglicol 4000 1,71 mg, óxido de hierro rojo 0,007 mg, óxido de hierro amarillo 0,30 mg, dióxido de titanio 3,41 mg.

Posología
Según prescripción medica

Conservar a menos de 30°C y proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 54.819

Contenido

Envase conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058, Torre Annunziata (NA), Italia.

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos aires, Argentina
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Lote N°: Fecha de Vencimiento:

Novartis Argentina S.A
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

® Marca Registrada

Nota: Se deja constancia que los rótulos de los envases conteniendo 14 y 30 comprimidos solo se diferencian en su contenido.