



"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

3383

BUENOS AIRES,

28 ABR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001651-15-7 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 prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ / ALISKIREN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN (COMO HEMIFUMARATO 165,75 mg) 150 mg - ALISKIREN (COMO HEMIFUMARATO 165,75 mg) 300 mg, aprobada por Certificado N° 54.059.

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 N° 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



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN Nº

3 3 8 3

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 195 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 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ / ALISKIREN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN (COMO HEMIFUMARATO 165,75 mg) 150 mg - ALISKIREN (COMO HEMIFUMARATO 165,75 mg) 300 mg, aprobada por Certificado Nº 54.059 y Disposición Nº 5144/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 120 a 137, 145 a 162 y 188 a 194, para los prospectos y de fojas 138 a 144, 163 a 169 y 170 a 187, para la información para el paciente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3 3 8 3

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5144/07 los prospectos autorizados por las fojas 120 a 137 y la información para el paciente autorizada por las fojas 138 a 144, 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 N° 54.059 en los términos de la Disposición ANMAT N° 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 prospectos, información para el paciente, Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-001651-15-7

DISPOSICIÓN N°

3 3 8 3

jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3383** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.059 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 / ALISKIREN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN (COMO HEMIFUMARATO 165,75 mg) 150 mg - ALISKIREN (COMO HEMIFUMARATO 165,75 mg) 300 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5144/07.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005947-07-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 6323/14.	Prospectos de fs. 120 a 137, 145 a 162 y 188 a 194, corresponde desglosar de fs. 120 a 137. Información para el paciente de fs. 138 a 144, 163 a 169 y 170 a 187, corresponde desglosar de fs. 138 a 144.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo 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 N° 54.059 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de....**2.8 ABR 2015**

Expediente N° 1-0047-0000-001651-15-7

DISPOSICIÓN N°

3383

Jfs

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

3383

28 ABR 2015



INFORMACION PARA EL PACIENTE

RASILEZ®

ALISKIREN

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar RASILEZ®

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.

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona 48,20 mg; estearato de magnesio 5,00 mg; celulosa microcristalina 107,25 mg; povidona 12,00 mg; sílice anhidra coloidal 1,80 mg; hipromelosa 12,14 mg; polietilenglicol 4000 1,215 mg; talco 1,215 mg; óxido de hierro negro 0,007 mg; óxido de hierro rojo 0,03 mg; dióxido de titanio 2,39 mg.

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona 96,40 mg; estearato de magnesio 10,00 mg; celulosa microcristalina 214,50 mg; povidona 24,00 mg; sílice anhidra coloidal 3,60 mg; hipromelosa 18,56 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg; talco 1,86 mg; óxido de hierro negro 0,03 mg; óxido de hierro rojo 0,26 mg; dióxido de titanio 5,43 mg

En este prospecto

¿Qué es Rasilez® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Rasilez®

¿Cómo tomar Rasilez®?

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

ORIGINAL

383



Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Rasilez®?

Presentaciones

¿Qué es Rasilez® y para qué se utiliza?

Este medicamento se llama Rasilez® y viene en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene 150 mg ó 300 mg del principio activo aliskiren.

Rasilez® pertenece a una nueva clase de medicamentos, los «inhibidores de la renina», que contribuyen a reducir la tensión arterial alta.

Rasilez® se utiliza para tratar la tensión arterial alta. La tensión arterial alta aumenta el trabajo del corazón y las arterias. Cuando la tensión arterial alta persiste durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, y ello puede traer aparejado un accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca o insuficiencia renal. La tensión arterial alta aumenta el riesgo de padecer ataques cardíacos. La normalización de la tensión arterial reduce el riesgo de sufrir dichos trastornos.

¿Cómo funciona Rasilez®?

Aliskiren pertenece a una nueva clase de medicamentos, los «inhibidores de la renina», que contribuyen a reducir la tensión arterial alta.

Estos inhibidores reducen la cantidad de «angiotensina II» en el cuerpo. La angiotensina II hace que los vasos se contraigan, y con ello aumenta la tensión arterial. La reducción de la cantidad de angiotensina II permite que se relajen los vasos sanguíneos y disminuya la tensión arterial.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de cómo funciona Rasilez®, o por qué se le ha recetado este medicamento a usted, consulte a su médico.

Antes de tomar Rasilez®

Siga todas las instrucciones del médico cuidadosamente. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

Su médico puede solicitarle antes de la toma de Rasilez® o durante su tratamiento, un análisis de sangre, para comprobar los valores de potasio, magnesio, calcio, sodio, azúcar, colesterol, ácido úrico y las cantidades de glóbulos rojos y blancos, así como plaquetas. Su médico también puede controlar su función renal.

No tome Rasilez®:

- Si usted es alérgico (hipersensible) a aliskiren (Rasilez®) o a cualquier otro componente de Rasilez® enumerado al comienzo de este prospecto. Si usted sospecha que es alérgico, consulte con el médico.
- Si usted padece diabetes o insuficiencia renal de moderada a severa y está tomando medicamentos de la clase de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina (ARAI) o Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) al mismo tiempo.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Mintzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

3383



- Si el paciente es menor de 2 años.

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.

En cualquiera de esos casos, comuníquese al médico y no tome Rasilez®. El médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted.

Si usted cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

Tenga mucho cuidado con Rasilez®:

- Si usted padece deterioro de la función renal con síntomas tales como disminución del ritmo diurético (u otras condiciones que impactan la función renal) o una obstrucción de las arterias renales. Es especialmente importante si usted está tomando otras drogas que actúan sobre el SRAA (ver también "No tome Rasilez®") o ciertos tipos de analgésicos llamadas drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs) (ver también "Qué es Rasilez® y para qué se utiliza"). Su médico debe chequear sus niveles de electrolitos (principalmente potasio) en la sangre y también su función renal.
- Si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina), o medicamentos para controlar la presión arterial y actúan sobre el sistema SRAA, como los ARAII o los IECA.
- Si está embarazada o planea estarlo.
- 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).

En cualquiera de estos casos, dígaselo al médico antes de tomar Rasilez®.

Si usted sufre de tensión arterial baja al inicio del tratamiento, consulte con el médico.

Si usted 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 de la cara y el cuello (signo de angioedema) suspenda la toma de Rasilez® y póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Uso de otros medicamentos

Por favor, si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Podría ser necesario modificar la dosis, tomar otros recaudos y, en algunos casos, dejar de tomar uno de esos medicamentos. Ello vale tanto para los medicamentos de venta con receta como para los de venta sin receta, especialmente si se trata de:

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

ORIGINAL

3 3 8 31



- Medicamentos conocidos como IECAs o ARAII, las cuales ayudan a controlar la presión arterial alta.
- Ciclosporinas (droga 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.
- Diuréticos ahorradores de potasio, medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio o sales sustitutas que contienen potasio.
- Furosemida, un medicamento que se utiliza para aumentar la cantidad de orina (diurético).
- Ketoconazol, un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones causadas por hongos.
- 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.
- Ciertos tipos de analgésicos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (inhibidores de la COX-2). Su médico también podría evaluar su función renal.

Tomando Rasilez® con alimentos y bebidas

Usted puede tomar Rasilez® con o sin alimentos.

Personas mayores (65 años y más)

Usted puede tomar Rasilez® si tiene 65 años de edad o es mayor de esa edad.

Niños / adolescentes

Rasilez® es sólo para uso en adultos. Está contraindicado en pacientes menores a 2 años y no debe ser usado en pacientes de 2 a 6 años de edad. No se recomienda la administración de Rasilez® en pacientes menores de 18 años de edad.

Embarazo y Lactancia

No utilice Rasilez® si usted está embarazada o planea estarlo. Es importante que consulte con el médico de inmediato si piensa que está embarazada o intenta estarlo. El médico le dirá cuáles son los posibles riesgos de tomar Rasilez® durante el embarazo.

Si usted está en período de lactancia, dígaselo al médico.

Usted no debe amamantar mientras dure el tratamiento con Rasilez®, dado que eso puede resultar dañino para su bebé.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
COP Director Técnico - M.N. 1152
Apoderado

**¿Cómo utilizar Rasilez®?**

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico. No sobrepase la dosis recomendada.

Los pacientes con tensión arterial alta no suelen advertir los signos de este problema. Algunos se pueden sentir bastante bien. Para obtener óptimos resultados y reducir el riesgo de aparición de efectos secundarios, es extremadamente importante que usted tome este medicamento exactamente como el médico le ha dicho. No falte a las citas con el médico, incluso si se siente bien.

¿Cuánto tomar?

La dosis inicial suele ser 1 comprimido diario de 150 mg. En ciertos casos, el médico puede prescribir una dosis mayor (p. ej.: 1 comprimido de 300 mg) o un medicamento adicional para el tratamiento de la tensión arterial alta.

El médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Rasilez® hay que tomar. Según como usted responda al tratamiento, puede recetarle una dosis mayor o menor.

¿Cuándo y cómo tomar Rasilez®?

Ingiera los comprimidos de Rasilez® enteros y con un poco de agua. No mastique ni triture los comprimidos. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

¿Por cuánto tiempo tomar Rasilez®?

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico. El médico le comunicará cuánto ha de durar el tratamiento con Rasilez®.

Si se olvida de tomar Rasilez®

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si ya es tiempo de tomar la próxima, simplemente tome el comprimido siguiente en el horario habitual. No tome 2 comprimidos a la vez para compensar el olvido.

Si toma más Rasilez® de lo debido

Si ha tomado muchos comprimidos por accidente, hable con el médico de inmediato. Usted puede necesitar atención médica.

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

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

ORIGINAL

3 3 8 3



Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, algunos pacientes que tomen Rasilez® pueden experimentar efectos secundarios.

Algunos efectos adversos pueden ser serios (frecuencia desconocida):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) con síntomas tales como rash, 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).
- 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® 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 (esto podría ser una señal de una condición llamada necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Stevens Johnson).
- Alteraciones renales con síntomas tales como deterioro severo del ritmo diurético o deterioro del ritmo diurético (diuresis), esto podría ser una señal de insuficiencia 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, **informe a su médico inmediatamente.**

Otros efectos adversos:

Efectos adversos frecuentes: probablemente afecte entre 1 y 10 cada 100 pacientes:

- Diarrea.
- Altos niveles de potasio en sangre (hipercalcemia).

Efectos adversos poco frecuentes: probablemente afecte entre 1 y 10 cada 1000 pacientes:

- Rash cutáneo.

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

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

ORIGINAL



- Resultados de test con función hepática anormal.
- Resultados de test con función renal anormal.
- Resultados de test de sangre anormal.
- Bajo nivel de células en la sangre.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o si usted nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Información adicional

Si tiene alguna duda sobre este medicamento, por favor, póngase en contacto con el médico o el farmacéutico.

¿Cómo conservar Rasilez®?

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

**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**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.059
® Marca Registrada

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

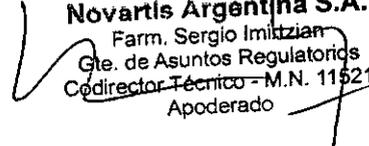
Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

BPL: 18/12/2014

2014-PSB/GLC-0702-s


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

ORIGINAL

3383



Novartis

RASILEZ®

ALISKIREN

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona 48,20 mg; estearato de magnesio 5,00 mg; celulosa microcristalina 107,25 mg; povidona 12,00 mg; sílice anhidra coloidal 1,80 mg; hipromelosa 12,14 mg; polietilenglicol 4000 1,215 mg; talco 1,215 mg; óxido de hierro negro 0,007 mg; óxido de hierro rojo 0,03 mg; dióxido de titanio 2,39 mg.

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona 96,40 mg; estearato de magnesio 10,00 mg; celulosa microcristalina 214,50 mg; povidona 24,00 mg; sílice anhidra coloidal 3,60 mg; hipromelosa 18,56 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg; talco 1,86 mg; óxido de hierro negro 0,03 mg; óxido de hierro rojo 0,26 mg; dióxido de titanio 3,43 mg.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo.

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la renina, código ATC: C09X A02.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral. Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el Sistema Renina Angiotensina (SRA) en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de Actividad de la Renina Plasmática (ARP), angiotensina I y angiotensina II.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado



Farmacodinamia

El riñón secreta renina en respuesta a reducciones del volumen sanguíneo y de la perfusión renal. Dicha respuesta inicia un ciclo que comprende el SRA y un circuito de autorregulación homeostática. La renina fragmenta el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo Angiotensina I (Ang I). La Ang I es sustrato de la ECA (Enzima Convertidora de Angiotensina) y de otras vías alternativas que la convierten en el octapéptido activo angiotensina II (Ang II). La Ang II es un vasoconstrictor potente y produce la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas presinápticas. También induce la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Todos estos efectos aumentan la tensión arterial. Los incrementos crónicos de Ang II redundan en la expresión de marcadores y mediadores de la inflamación y la fibrosis que se asocian con lesiones en el órgano afectado por la hipertensión. La Ang II inhibe asimismo la liberación de renina, produciendo una retroinhibición del sistema.

Todos los compuestos que inhiben este sistema, incluidos los inhibidores de la renina, suprimen el circuito de retroinhibición, lo cual produce un incremento compensatorio de la concentración plasmática de renina. Cuando este aumento ocurre durante la terapia con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), se acompaña de niveles elevados de ARP. No obstante, durante el tratamiento con aliskiren los efectos del circuito de autorregulación están neutralizados. Como consecuencia de ello, se reduce la actividad renínica plasmática, la Ang I y la Ang II, ya sea que el aliskiren se utilice en monoterapia o en asociación con otros fármacos antihipertensivos.

El tratamiento con Rasilez® disminuye la ARP en pacientes hipertensos. En estudios clínicos, las reducciones de la ARP variaron de aproximadamente 50% a 80%. Cuando aliskiren se combinó con otras drogas antihipertensivas, se obtuvieron reducciones similares.

Farmacocinética

Absorción

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

Transportadores

Se comprobó en estudios preclínicos que MDR1/Mdr1a/1b (glucoproteína P) es el principal sistema de salida implicado en la absorción intestinal y la excreción biliar de aliskiren.

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

3 3 8 7
ORIGINAL



Distribución

Tras la administración oral, aliskiren se reparte de forma uniforme y sistémica. Después de la administración intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es casi de 135 litros, lo cual indica que aliskiren se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión de aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (47% a 51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La vida media de eliminación es de unas 40 horas (varía entre 34 y 41 horas). Aliskiren se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (78%). Se metaboliza cerca del 1,4% de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de este 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 o no linealidad

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

Poblaciones especiales

Rasilez® es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra 1 vez al día en pacientes adultos, sea cual fuere el sexo, la edad, el índice de masa corporal o el origen étnico.

Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de aliskiren en pacientes con grados diversos de insuficiencia renal. Los ABC y $C_{m\acute{a}x}$ relativos de aliskiren en los individuos con insuficiencia renal eran entre 0,8 y 2 veces mayores que los valores de los individuos sanos tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario. No obstante, los cambios observados no se correlacionaban con la gravedad de la insuficiencia renal. No es necesario el ajuste posológico inicial de Rasilez® en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada. El uso de Rasilez® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 ml/min), pero se ha de ejercer cautela en la insuficiencia renal severa (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION", y "ADVERTENCIAS").

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis. La administración de 1 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 ($C_{m\acute{a}x}$ menos de 1,2 veces mayor; ABC 1,6 veces mayor como máximo). Durante la hemodiálisis no se alteró significativamente la farmacocinética del aliskiren en los pacientes con nefropatía terminal. Por

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



consiguiente, no se justifica proceder al ajuste de la dosis en los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de aliskiren no fue significativamente distinta en los pacientes con enfermedad hepática entre leve y severa. Por consiguiente, no es necesario el ajuste posológico inicial de Rasilez® en esos pacientes (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

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

Tampoco es necesario el ajuste posológico inicial de Rasilez® en pacientes de edad avanzada (ver "POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

Pacientes pediátricos

En un estudio farmacocinético de tratamiento con aliskiren en 39 pacientes pediátricos hipertensos de edades comprendidas entre 6 y menos de 18 años que recibieron dosis diarias de 2 ó 6 mg/Kg de aliskiren, administrado en mini-comprimidos (3,125 mg/mini-comprimido), los parámetros farmacocinéticos fueron semejantes a los observados en los adultos. Los resultados de este estudio mostraron que ni la edad, ni el peso corporal ni el sexo tienen efectos significativos en la exposición sistémica a aliskiren (Ver "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN").

Los resultados de un estudio *in vitro* de MDR1 (glucoproteína P) en tejidos humanos señalaron un modelo de maduración de la MDR1 dependiente de la edad y del tejido. Se observó una gran variabilidad interindividual de los niveles de expresión de ARNm (hasta 600 veces). La expresión hepática de ARNm de MDR1 fue significativamente menor en las muestras procedentes de fetos, recién nacidos y lactantes de hasta 23 meses de edad.

No es posible determinar la edad a la que MDR1 (glucoproteína P) está ya madura. Se podría producir una sobrexposición a aliskiren en los niños con una MDR1 inmadura (ver "TRANSPORTADORES" y "POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN", "CONTRAINDICACIONES" y "DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA").

Estudios clínicos

Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración 1 vez al día de Rasilez® a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice Valle/Pico medio para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas

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



de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. Rasilez® se ha estudiado en 1864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de Rasilez® en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de agentes antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARAII. Comparado con un diurético (Hidroclorotiazida - HCTZ), Rasilez® 300 mg disminuyó la presión sistólica/diastólica en 17,0/12,3 mmHg, en comparación con una disminución de 14,4/10,5 mmHg con HCTZ 25 mg tras 12 semanas de tratamiento. En pacientes diabéticos hipertensos, Rasilez® en monoterapia demostró ser seguro y eficaz.

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de Rasilez® con el diurético hidroclorotiazida, el IECA ramipril, el bloqueante de canales de calcio amlodipina, el antagonista de los receptores de angiotensina valsartan y el β bloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas.

Rasilez® indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida y con ramipril. En pacientes que no respondieron adecuadamente a 5 mg del bloqueante de canales de calcio amlodipina, la co-administración de Rasilez® 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipina a 10 mg, pero con una menor incidencia de edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg frente a 11,2% con amlodipina 10 mg). En el ensayo clínico específicamente diseñado para estudiar el efecto de la terapia de combinación con el antagonista de los receptores de angiotensina valsartan, Rasilez® mostró un efecto hipotensor aditivo.

En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a HCTZ 25 mg, la adición de Rasilez® 300 mg indujo una reducción adicional de la presión arterial comparable a la obtenida con la adición de irbesartán 300 mg o amlodipina 10 mg. En pacientes hipertensos diabéticos, la combinación de Rasilez® con ramipril indujo una reducción adicional de la presión arterial, a la vez que una menor incidencia de tos (1,8%) que ramipril en monoterapia (4,7%).

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

En un estudio realizado en 302 pacientes con diagnóstico reciente o historia de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca estable y leve, todos ellos con tratamiento basal estándar para insuficiencia cardíaca estable [Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina (ARA II), un β bloqueante y un tercio de los pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona] durante 3 meses de seguimiento, se valoró el impacto de Rasilez® 150 mg versus placebo, sobre el nivel del Péptido Natriurético

Novartis Argentina S.A.

Firma: Sergio Imirtzian
Ste. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Tipo B (B-type BNP) y se observó una reducción plasmática de dicho péptido del 25% en el grupo Rasilez® comparado con el grupo placebo.

No se conoce aún si Rasilez® tiene efectos beneficiosos en términos de mortalidad, morbilidad cardiovascular y daño a órganos blanco.

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). Pasada 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 estadísticamente 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).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y con control activo, en el que la eficacia se evaluó en 1181 pacientes, una única administración diaria de 300 mg de aliskiren, 10 mg de amlodipina y 25 mg de hidroclorotiazida produjo una reducción estadísticamente significativa de la presión arterial media (sistólica/diastólica) de 37,9/20,6 mmHg en comparación con la reducción de 31,4/18,0 mmHg producida por la combinación de aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 30,8/17,0 mmHg con amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) en pacientes con hipertensión moderada a severa. En pacientes con hipertensión severa (PAS ≥ 180 mmHg), la reducción de la presión arterial producida por la triple combinación de aliskiren, hidroclorotiazida y amlodipina fue 49,5/22,5 mmHg en comparación con 38,1/17,6 mmHg con aliskiren/amlodipina (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg con aliskiren/hidroclorotiazida (300/25 mg) y 39,9/17,8 mmHg con amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg). La combinación de aliskiren/amlodipina/hidroclorotiazida fue en general bien tolerada y el evento adverso más comúnmente reportado fue el edema periférico.

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 colonoscopia. 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 excluido 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

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

ORIGINAL

338



ninguno de los tratamientos indicados en este estudio. No fueron detectados a nivel colo-rectal efectos patológicos en los pacientes tratados con aliskiren.

Datos de seguridad preclínica

Carcinogenicidad

Se evaluó el poder cancerígeno de aliskiren en un estudio de 2 años de duración en ratas y en otro de 6 meses de duración en ratones transgénicos. No hubo indicios de poder cancerígeno. Con dosis de 750 ó 1500 mg/Kg/día se observaron cambios proliferativos e inflamatorios en el tracto gastrointestinal inferior de ambas especies. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en la rata con la dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. Dichos resultados se atribuyeron a la conocida capacidad irritativa del aliskiren. 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.

En el ser humano, con la dosis de 300 mg, se han logrado márgenes de seguridad entre 9 y 11 veces (según las concentraciones fecales) o 6 veces (según las concentraciones mucósicas) mayores que la DOSIS SIN EFECTOS TOXICOS DETECTABLES (NOAEL) igual a 250 mg/Kg/día del estudio de carcinogenia en ratas.

Mutagenicidad

Aliskiren no dio muestras de capacidad mutágena en los estudios de mutagenicidad realizados *in vitro* e *in vivo*. Entre los ensayos se hicieron pruebas *in vitro* en células bacterianas y de mamífero y determinaciones *in vivo* en ratas.

Toxicidad en el sistema reproductor

Los estudios de toxicidad en la reproducción con aliskiren no arrojaron pruebas de toxicidad ni de malformaciones embrionofetales con dosis de hasta 600 mg/Kg/día (ratas) o 100 mg/Kg/día (conejos). En la rata, no se observó afectación de la fertilidad ni del desarrollo prenatal y post-natal con dosis de hasta 250 mg/Kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos fueron entre 6-16 y 6 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana máxima recomendada (300 mg) en mg/m² (cálculos estimados para un paciente de 50 Kg).

Estudios en crías

Los estudios de toxicidad en crías de ratas indicaron que la inmadurez de la MDR1 es la causa de la exposición excesiva a aliskiren (>400 veces mayor en ratas de 8 días de vida que en ratas adultas) y los efectos tóxicos resultantes. Esto indica que los pacientes pediátricos con una MDR1 inmadura corren el riesgo de presentar una sobreexposición a aliskiren y efectos tóxicos asociados (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES").

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

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



Posología

Población destinataria general (Adultos)

La dosis inicial recomendada de Rasilez® es 150 mg 1 vez al día. En los pacientes cuya tensión arterial no esté adecuadamente controlada, se puede aumentar la dosis hasta 300 mg diarios.

El efecto antihipertensivo es considerable (del 85% al 90%) en un plazo de 2 semanas tras el inicio del tratamiento con 150 mg diarios.

Rasilez® se puede utilizar solo o asociado con otros antihipertensivos. Rasilez® no debe ser indicado en combinación con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECAs) o Antagonistas de los Receptores AT1 de la Angiotensina II (ARAI) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ver "CONTRAINDICACIONES" e "INTERACCIONES").

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes con insuficiencia renal entre leve y moderada. El uso de Rasilez® no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 mL/min) (ver "ADVERTENCIAS" y "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES").

Insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y severa (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES").

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

No es necesario ajustar la dosis inicial en esta población (ver "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES").

Pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad)

Rasilez® está contraindicado en los niños menores de 2 años (Ver "CONTRAINDICACIONES", "ADVERTENCIAS" y "DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA").

Rasilez® no debe utilizarse en niños de 2 a menos de 6 años debido a la toxicidad relacionada con una posible sobrexposición a aliskiren (ver "ADVERTENCIAS", "CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES" y "DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA").

No se tienen datos suficientes en niños de 6 a menos de 18 años y no se ha establecido la inocuidad ni la eficacia de Rasilez® en este grupo de edad. No se recomienda su uso en esta población.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

3385



Modo de administración

Rasilez® se puede administrar con independencia del horario de las comidas (ver “CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES”).

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- 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 (ARAI).
- Pacientes pediátricos menores de 2 años (Ver “ADVERTENCIAS” y “DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA”).

ADVERTENCIAS

Embarazo

Aliskiren no fue teratógeno en ensayos convencionales con animales ni ejerció efectos asociados con el tratamiento en el estudio de desarrollo prenatal realizado en ratas (ver “Datos de seguridad preclínica”). Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renina-angiotensina se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no se recomienda el uso de aliskiren durante el embarazo ni en mujeres que planean quedar embarazadas (ver “Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad”). Los profesionales de la salud que prescriben cualquier agente que actúe sobre el Sistema Renina-Angiotensina (SRA) deberán advertir a las mujeres en edad de procrear sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, se ha de interrumpir cuanto antes la administración de Rasilez®.

Riesgo de hipotensión sintomática

Puede ocurrir hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilez® en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción de volumen marcada o,
- Pacientes con depleción de sal 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 administrar Rasilez®, o bien debe instaurarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imrtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

3383



Pacientes con insuficiencia renal preexistente

En los ensayos clínicos, no se estudió Rasilez® en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ en las mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ en los varones o filtración glomerular (FG estimada $< 30 \text{ ml/min}$), ni en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorrenal.

El uso de Rasilez® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa (FG $< 30 \text{ ml/min}$) ver CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES).

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.

El uso de aliskiren sólo o en combinación con otros agentes que actúan sobre el SRAA (IECAs o ARAII) está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (TFG $< 30 \text{ mL/min}$).

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (FG $\geq 30 \text{ ml/min}$).

Pacientes con estenosis de la arteria renal

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

Como otros agentes que actúan sobre el SRAA, aliskiren puede incrementar los niveles de potasio, creatinina sérica y urea en sangre (BUN). 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 los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2) (ver "Interacciones"). 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 otros agentes que actúan sobre el SRAA o AINEs concomitantemente, en aquellos pacientes con enfermedad renal previa, diabetes mellitus, o con otras condiciones que predispongan disfunción renal, tales como hipovolemia, insuficiencia cardíaca 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®.

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

ORIGINAL

3383



Uso concomitante de Rasilez® 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 descrito reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas y angioedema durante el tratamiento con aliskiren (ver “REACCIONES ADVERSAS”). En estudios clínicos controlados, el 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 deberían reportar a su médico cualquier signo o síntoma que sugiera 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.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aliskiren es un sustrato de la glucoproteína P, y no puede descartarse una sobreexposición a aliskiren en los niños en los que este transportador farmacológico esté inmaduro. No es posible determinar la edad a la que este transportador alcanza la madurez (Ver “CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES” y “DATOS DE SEGURIDAD PRECLÍNICA”). Por tanto, Rasilez® está contraindicado en los niños menores de 2 años y no debería utilizarse en los niños de 2 a menos de 6 años. Se dispone de pocos datos sobre toxicidad, procedentes de un estudio farmacocinético del tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6 a menos de 18 años (Ver “REACCIONES ADVERSAS” y “CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES”). No se recomienda el uso de Rasilez® en este grupo de edad.

PRECAUCIONES

Interacciones

Interacciones farmacodinámicas

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 co-administración de AINEs con fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina puede provocar un deterioro de la función renal e incluso una posible insuficiencia renal aguda, que por lo general es reversible. La administración

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



concomitante de AINEs puede atenuar el efecto antihipertensivo de los agentes que actúan sobre el SRAA, incluyendo aliskiren.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio

Basándose en la experiencia con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante del aliskiren con los siguientes medicamentos puede causar un incremento de la potasemia: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio. Si se considera necesaria la co-administración, es preciso tener cautela (ver "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").

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, se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal, y electrolitos en pacientes tratados con aliskiren, y otros agentes que afectan el SRAA (ver "ADVERTENCIAS").

El uso concomitante de aliskiren con un ARAII o IECA está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES") en la diabetes tipo 2 y en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "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 co-administró con furosemida (20 mg/día), el ABC y la $C_{máx}$ de furosemida disminuyeron en un 28% y un 49%, respectivamente. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la co-administración de aliskiren (300 mg/día) redujo el ABC plasmática y la $C_{máx}$ 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imiltzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Código Técnico - M.N. 11524
Apoderado



Interacciones farmacocinéticas

Rasilez® tiene una reducida capacidad para interactuar farmacocinéticamente con otros medicamentos.

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de Rasilez® con medicamentos utilizados comúnmente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

Entre los compuestos que se investigaron en los estudios de farmacocinética clínica figuran acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, digoxina, ramipril y hidroclorotiazida y no se han identificado interacciones.

La co-administración de aliskiren con valsartan (reducción del 28%), metformina (reducción del 28%), amlodipina (aumento del 29%) o cimetidina (aumento del 19%) redundó en una modificación de entre el 20% y el 30% de la $C_{máx}$ o el ABC de aliskiren. La co-administración de aliskiren no ejerció efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de atorvastatina, valsartan, metformina o amlodipina. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni la de esas sustancias co-administradas. Sin embargo, se requiere precaución con el uso concomitante de aliskiren con un ARAII o un IECA (ver "Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)").

Interacciones con la glucoproteína P (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 interacciones farmacológicas con dosis únicas realizado en sujetos sanos ha demostrado que la ciclosporina (200 mg y 600 mg) aumenta la $C_{máx}$ de aliskiren 75 mg aproximadamente 2,5 veces y el ABC unas 5 veces. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) incrementa la ABC y la $C_{máx}$ 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 gpP: la administración concomitante de ketoconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) dio lugar a un aumento de la concentración plasmática de aliskiren del 80% (ABC y $C_{máx}$). Los estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol aumenta la absorción gastrointestinal de aliskiren y reduce la excreción biliar. La co-administración de 1 dosis única oral de 300 mg de aliskiren junto a 240 mg de verapamilo produjo un incremento del ABC y la $C_{máx}$ de aliskiren cercano al doble. Cabe esperar que el aumento de las concentraciones plasmáticas de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo sea el mismo que el que se produciría si se duplicara la dosis de aliskiren; en ensayos clínicos controlados se observó que se toleran bien dosis de aliskiren ≤ 600 mg, o el doble de la mayor dosis terapéutica recomendada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

3383



Sustratos o inhibidores leves de la gpP: no se han observado interacciones relevantes con atenolol, digoxina, amlodipina o cimetidina. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren (300 mg) en estado de equilibrio aumentaron en un 50% cuando 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 el aliskiren, de modo que no cabe esperar que esta droga afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiben, inducen o son metabolizados por estas enzimas.

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 de procrear sobre los riesgos potenciales de estos agentes durante el embarazo. Para las mujeres que planean quedar embarazadas, consulte la subsección "Embarazo".

Embarazo

No se tienen suficientes datos sobre el uso de aliskiren en mujeres embarazadas. El aliskiren no fue teratógeno en ratas ni en conejos (ver "Datos de seguridad preclínica"). Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renina-angiotensina se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como cualquier medicamento que actúa directamente sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), Rasilez® no debe utilizarse durante la gestación (ver "PRECAUCIONES") ni en mujeres que planean quedar embarazadas. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Rasilez® debe interrumpirse cuanto antes.

Lactancia

No se sabe si el aliskiren se excreta en la leche humana. El aliskiren se excreta en la leche de ratas lactantes. Debido a la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, se ha de optar por suspender la lactancia natural o por interrumpir el tratamiento con Rasilez®, tomando en consideración la importancia de Rasilez® para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de aliskiren en la fertilidad humana. Se ha demostrado en estudios realizados en ratas que no hay reducción de la fertilidad (ver "Datos de seguridad preclínica").

Novartis Argentina S.A.

Firm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 1152
Apoderado



REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Rasilez® en más de 7800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1200 tratados durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Rasilez® a dosis de hasta 300 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

La incidencia de tos fue similar entre el grupo placebo (0,6%) y los pacientes tratados con Rasilez® (0,9%).

Ocurrió angioedema durante el tratamiento con aliskiren. En estudios clínicos controlados, el angioedema ocurrió raramente durante el tratamiento con aliskiren (0,3%) con tasas comparables al tratamiento con placebo (0,4%) o hidroclorotiazida (0,2%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas reportadas 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 convención siguiente (CIOMS III): *Muy Frecuentes* ($\geq 1/10$); *Frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *Poco Frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *Raras* ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); *Muy Raras* ($< 1/10000$).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en ensayos clínicos

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Rash.

Investigaciones

Frecuentes: Hipercalemia.

Datos de laboratorio

En ensayos clínicos controlados, la administración de Rasilez® raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En

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



ensayos clínicos en pacientes hipertensos, Rasilez® no provocó efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos en ayunas, la glucosa en ayunas o el ácido úrico.

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

Niveles séricos de potasio: en pacientes con hipertensión esencial tratados con Rasilez® en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes. Sin embargo, en un ensayo clínico en que Rasilez® se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%) (ver "CONTRAINDICACIONES").

Se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

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

Las siguientes reacciones adversas (Tabla 2) son derivadas de la experiencia post-comercialización con Rasilez®, 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 con frecuencia 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, las 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

Náuseas y vómitos

Trastornos hepato biliares

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

ORIGINAL



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.

Pacientes pediátricos

La escasa cantidad de datos toxicológicos procedentes de un estudio farmacocinético del tratamiento con aliskiren en 39 niños hipertensos de 6 a menos de 18 años indica que es previsible que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean semejantes a los observados en los adultos hipertensos.

SOBREDOSIFICACION

Se dispone de escasos datos relacionados con sobredosificación en seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensiva de aliskiren, lo más probable es que la sobredosificación 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 sobredosificación 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

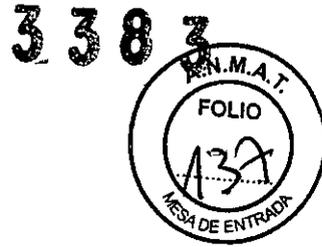
Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

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

ORIGINAL



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.059
® Marca Registrada

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.

CDS: 18/12/2014

2014-PSB/GLC-0702-s

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado