



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 8162

BUENOS AIRES, 05 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019031-11-0 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 para la Especialidad Medicinal denominada BEPOTA / ALISKIRENO HEMIFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg - 300 mg; aprobada por Certificado N° 54.240.

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.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

W 4



## DISPOSICIÓN N° 8 1 6 2

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que a fojas 129 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BEPOTA / ALISKIRENO HEMIFUMARATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg - 300 mg; aprobada por Certificado N° 54.240 y Disposición N° 7475/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 34 a 87.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7475/07 los prospectos autorizados por las fojas 34 a 51, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



# DISPOSICIÓN N° 8 1 6 2

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

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° 54.240 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 y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019031-11-0

DISPOSICIÓN N° **8 1 6 2**

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **8162** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.240 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: BEPOTA / ALISKIRENO HEMIFUMARATO,  
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 150 mg - 300 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7475/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021325-07-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 7475/07.-	Prospectos de fs. 34 a 87, corresponde desglosar de fs. 34 a 51.-

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

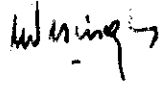
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.



Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.240 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días <sup>05 DIC 2011</sup> ....., del mes de .....

Expediente N° 1-0047-0000-019031-11-0

DISPOSICIÓN N° **8 1 6 2**

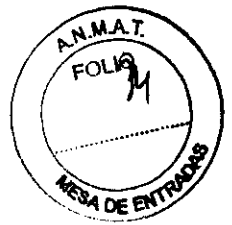
nc

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

8 1 6 2



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

**BEPOTA®**  
**ALISKIREN**

Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta

Industria Suiza

**FORMULA**

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, sílice anhidra coloidal, hipromelosa, macrogol, talco, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, sílice anhidra coloidal, hipromelosa, macrogol, talco, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.....c.s.

**ACCION TERAPEUTICA**

Antihipertensivo.

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la renina, código ATC: C09XA02.

**INDICACIONES**

Tratamiento de la hipertensión. Puede ser usado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES**

**Propiedades farmacodinámicas**

**Modo 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 SRA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-

Novartis Farmacología S.A.  
Ca. Dirección General de Regulación  
Gto. de Asesoría Reguladora

80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. La ARP elevada se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos y normotensos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

### *Efectos farmacodinámicos*

El riñón segrega renina en respuesta a reducciones del volumen sanguíneo y de la irrigación renal. Dicha respuesta inicia un ciclo que comprende el sistema 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 (ARA II), se acompaña de niveles elevados de APR. 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.

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 ( $\geq 65$  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 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 paciente 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  $\geq$  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.

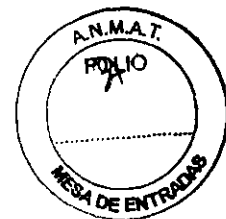
La seguridad y tolerabilidad de aliskiren fue evaluada a largo plazo a nivel gastrointestinal, en un estudio, durante 54 semanas, randomizado, doble ciego, con control activo (ramipril) en pacientes con hipertensión arterial, con 50 años de edad al menos. No hubo diferencia significativa en el riesgo 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 ninguno de los tratamientos indicados en este estudio. No fue detectado a nivel colorrectal efectos patológicos en los pacientes tratados con aliskiren .

### Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Bepota® 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 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. Bepota® se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de Bepota® en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de agentes antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARA II. Comparado con un diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Bepota® 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, Bepota® en monoterapia demostró ser seguro y eficaz.

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

Bepota® 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 coadministración de Bepota® 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 valsartán, Bepota® mostró un efecto hipotensor aditivo.

En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a HCTZ 25 mg, la adición de Bepota® 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 Bepota® 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 infrecuentemente un efecto hipotensor excesivo (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con Bepota® 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 standard 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 beta bloqueante y un tercio de los pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona] durante tres meses de seguimiento, se valoró el impacto de Bepota® 150 mg versus placebo, sobre el nivel del Péptido Natriurético Tipo B (B-type BNP) y se observó una reducción plasmática de dicho péptido del 25% en el grupo Bepota® comparado con el grupo placebo.

En un estudio realizado en 599 pacientes con hipertensión arterial, diabetes tipo II y nefropatía, todos ellos tratados con losartán 100 mg más terapia concomitante para la optimización del tratamiento antihipertensivo durante 6 meses de seguimiento, se valoró el agregado de Bepota® 300 mg versus placebo observándose una reducción del 20% en la tasa urinaria de albúmina/creatinina en los pacientes tratados con

Bepota® 300 mg comparado con el grupo placebo (de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol). La proporción de pacientes que redujeron dicha tasa hasta el 50% (comparado con el basal) para el grupo Bepota® y el grupo placebo fueron 24,7% y 12,5% respectivamente.

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

### *Propiedades farmacocinéticas*

#### **Absorción**

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan entre una 1 y 3 horas después de la absorción oral. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es de 2,6 %. Los alimentos reducen la exposición (AUC) y la  $C_{máx}$ , pero ejercen un efecto mínimo sobre la farmacodinamia; por ende, el medicamento se puede administrar independientemente de la ingestión 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.

#### **Distribución**

Tras la administración oral, el 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 el aliskiren se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (47 % a 51 %) e independiente de la concentración.

#### **Metabolismo y eliminación**

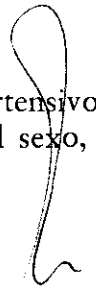
La vida media de eliminación es de unas 40 horas (varía entre 34 y 41 horas). El aliskiren se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (78 %). Se metaboliza cerca del 1,4 % de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de este metabolismo. Tras la administración oral 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 ( $C_{máx}$ ) y la exposición (AUC) de aliskiren aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el intervalo de 75 a 600 mg.

#### **Características en los pacientes**

Bepota® 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 étnico.

  
Nacional S.A. de Chile S.A.  
Co-Dirección de Asesoría y Control de Calidad  
Sede: Av. ... 13 57°  
Santiago



Se estudió la farmacocinética de aliskiren en pacientes con grados diversos de insuficiencia renal. Los AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  relativos de aliskiren en los individuos con insuficiencia renal eran entre 0,8 y dos 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 Bepota® en pacientes con insuficiencia renal entre leve y severa, pero se ha de ejercer cautela en la insuficiencia renal severa.

La farmacocinética del 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 del aliskiren en comparación con los sujetos sanos de características similares ( $C_{m\acute{a}x}$  menos de 1,2 veces mayor; AUC 1,6 veces mayor como máximo). Durante la hemodiálisis no se alteró significativamente la farmacocinética del 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.

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 Bepota® en esos pacientes.

Tampoco es necesario el ajuste posológico inicial de Bepota® en pacientes de edad avanzada.

#### Datos de toxicidad preclínica

##### *Carcinogenia*

Se evaluó el poder cancerígeno de aliskiren en un estudio de dos años de duración en ratas y en otro de seis meses de duración en ratones transgénicos. No hubo indicios de poder cancerígeno. Con dosis de 750 o 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 seis veces (según las concentraciones mucósicas) mayores que la DOSIS SIN EFECTOS TÓXICOS DETECTABLES (NOAEL) igual a 250 mg/kg/día del estudio de carcinogenia en ratas.

Intervención de la Secretaría de Salud  
Cofepris  
Calle de Arce y Hospital de Niños  
P.O. Box 1000  
Tel. 575 10 575



### Mutagenia

El aliskiren no dio muestras de capacidad mutágena en los estudios de mutagenia 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 embriofetales 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 posnatal 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/m<sup>2</sup> (cálculos estimados para un paciente de 50 kg).

## POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

### Hipertensión

La dosis inicial recomendada de Bepota® es 150 mg una 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 dos semanas tras el inicio del tratamiento con 150 mg diarios.

Bepota® se puede utilizar solo o asociado con otros antihipertensivos.

Bepota® se puede administrar con independencia del horario de las comidas.

### Uso en pacientes ancianos (de más de 65 años)

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes de edad avanzada.

### Uso en la insuficiencia renal

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes con insuficiencia renal entre leve y severa (ver “ADVERTENCIAS” y “Propiedades farmacocinéticas”).

### Uso en la insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y severa (ver “Propiedades farmacocinéticas”).

### Uso en niños y adolescentes

No se ha establecido la inocuidad ni la eficacia de Bepota® en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Bepota® en esta población.

## CONTRAINDICACIONES

Co-F. 100 mg/12.5 mg  
Co-F. 150 mg/12.5 mg  
Co-F. 200 mg/12.5 mg  
Co-F. 300 mg/12.5 mg  
Co-F. 450 mg/12.5 mg  
Co-F. 600 mg/12.5 mg  
Co-F. 900 mg/12.5 mg  
Co-F. 1200 mg/12.5 mg  
Co-F. 1800 mg/12.5 mg  
Co-F. 2700 mg/12.5 mg  
Co-F. 3600 mg/12.5 mg  
Co-F. 5400 mg/12.5 mg  
Co-F. 8100 mg/12.5 mg  
Co-F. 12150 mg/12.5 mg  
Co-F. 18225 mg/12.5 mg  
Co-F. 27337.5 mg/12.5 mg  
Co-F. 40912.5 mg/12.5 mg  
Co-F. 61368.75 mg/12.5 mg  
Co-F. 92053.125 mg/12.5 mg  
Co-F. 138078.75 mg/12.5 mg  
Co-F. 207118.125 mg/12.5 mg  
Co-F. 310677.1875 mg/12.5 mg  
Co-F. 466016.25 mg/12.5 mg  
Co-F. 699024.375 mg/12.5 mg  
Co-F. 1048536.5625 mg/12.5 mg  
Co-F. 1572804.84375 mg/12.5 mg  
Co-F. 2359207.265625 mg/12.5 mg  
Co-F. 3538810.8984375 mg/12.5 mg  
Co-F. 5308216.34765625 mg/12.5 mg  
Co-F. 7962324.521484375 mg/12.5 mg  
Co-F. 11943486.7822265625 mg/12.5 mg  
Co-F. 17915229.17333984375 mg/12.5 mg  
Co-F. 26872843.760009765625 mg/12.5 mg  
Co-F. 40309265.64001484375 mg/12.5 mg  
Co-F. 60463898.460022265625 mg/12.5 mg  
Co-F. 90695847.69003340625 mg/12.5 mg  
Co-F. 136043771.535050109375 mg/12.5 mg  
Co-F. 204065657.3025751640625 mg/12.5 mg  
Co-F. 306098485.95386274609375 mg/12.5 mg  
Co-F. 459147728.930794119140625 mg/12.5 mg  
Co-F. 688721593.39619117871875 mg/12.5 mg  
Co-F. 1033082390.09428676809375 mg/12.5 mg  
Co-F. 1549623585.141429152140625 mg/12.5 mg  
Co-F. 2324435377.71214372821875 mg/12.5 mg  
Co-F. 3486653066.568215592334375 mg/12.5 mg  
Co-F. 5229979599.852323388503125 mg/12.5 mg  
Co-F. 7844969399.77848508275390625 mg/12.5 mg  
Co-F. 11767454099.667727624130625 mg/12.5 mg  
Co-F. 17651181149.50169143619609375 mg/12.5 mg  
Co-F. 26476771724.2525371542940625 mg/12.5 mg  
Co-F. 39715157586.37880573144109375 mg/12.5 mg  
Co-F. 59072736379.56820860216140625 mg/12.5 mg  
Co-F. 87859104569.3523129032419140625 mg/12.5 mg  
Co-F. 131788656854.02846935486271875 mg/12.5 mg  
Co-F. 197682985281.0427040322940625 mg/12.5 mg  
Co-F. 296524477921.56405604844109375 mg/12.5 mg  
Co-F. 444786716882.34608407266140625 mg/12.5 mg  
Co-F. 667180075323.5191261089921875 mg/12.5 mg  
Co-F. 998770113015.2786891634884375 mg/12.5 mg  
Co-F. 1498755169543.418033801250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2248132754315.127050677734375 mg/12.5 mg  
Co-F. 3422209131472.6905760166015625 mg/12.5 mg  
Co-F. 5133313697208.035864244921875 mg/12.5 mg  
Co-F. 7699970545812.053798366875000 mg/12.5 mg  
Co-F. 11549955818718.0806977503125000 mg/12.5 mg  
Co-F. 17324933728077.121046625484375000 mg/12.5 mg  
Co-F. 26087400592116.68157087821875000 mg/12.5 mg  
Co-F. 39131100888175.02235611743125000 mg/12.5 mg  
Co-F. 58396651332262.533534171140625000 mg/12.5 mg  
Co-F. 87194977001393.80030125671875000 mg/12.5 mg  
Co-F. 130792465502090.70545188509375000 mg/12.5 mg  
Co-F. 196188698253136.058277787640625000 mg/12.5 mg  
Co-F. 294283047379704.5874166814609375000 mg/12.5 mg  
Co-F. 439424571069556.88112502219140625000 mg/12.5 mg  
Co-F. 659136856604335.321687533271875000 mg/12.5 mg  
Co-F. 988705284906503.982531300000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1483057927359755.473796906250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2224586891039633.2106953781250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 3381880336559450.31604306718750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 5072818504839175.74406450693750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 7609227757258763.616096760468750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 11413841635888125.4241451407031250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 17120762453832188.1362177110468750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 25681143680748282.20432656607031250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 38521715521122425.30649084906250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 57792573281683638.4597362736093750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 86998859922525377.709604410468750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 130498289883788067.0644066157031250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 195747434825582090.596609923593750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 293621152238373036.8949148853906250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 439931728357559555.342372278093750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 662897592536339333.0135584171406250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 994346388804519166.2703376257031250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1481519583206778750.405506438593750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2222279374810178125.6082596578906250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 3383419062215267188.91238948681250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 5075128593322900625.368564230218750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 7612702889984350938.04784644531250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 11419054334976526406.271769667968750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 17128581502464790625.4076545019531250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 25692872253707181250.61148175292968750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 38541308380560765625.9142726293906250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 57792573281683638438.3719089041093750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 86998859922525377658.0578633561718750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 130498289883788067127.086795034218750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 195747434825582090690.62919255131250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 293621152238373036835.9437888270000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 439931728357559556253.9156832405000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 662897592536339339380.8735248607500000 mg/12.5 mg  
Co-F. 994346388804519169070.3102872906250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1481519583206778763605.465420936093750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 22222793748101781254083.1981813843750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 33834190622152671881100.79727207656250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 50751285933229006251655.195908114843750000 mg/12.5 mg  
Co-F. 76127028899843509382482.7933621722656250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 114190543349765264063724.190043258406250000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1712858150246479062555886.7850648875000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2569287225370718125083830.1775973312500000 mg/12.5 mg  
Co-F. 385413083805607656263270.2663960000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 577925732816836384394905.9000000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 869988599225253776592358.8500000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1304982898837880671288538.2750000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1957474348255820906937807.4125000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2936211522383730368406711.1250000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 4399317283575595562605066.6875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 6628975925363393393907600.0312500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 9943463888045191690861406.2500000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 14815195832067787636292109.3750000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 222227937481017812549376664.0625000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 338341906221526718874054971.0937500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 5075128593322900625111182366.4062500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 7612702889984350938166789549.6093750000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 114190543349765264062501823244.4062500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 171285815024647906253750279766.6093750000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 256928722537071812505625319650.9062500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 385413083805607656264378029476.3750000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 577925732816836384396567044214.5625000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 869988599225253776594850566321.8437500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1304982898837880671287275849482.7656250000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1957474348255820906935913774224.1406250000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2936211522383730368408870661336.7187500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 4399317283575595562613306492005.0937500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 6628975925363393393919959738007.6406250000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 9943463888045191690879939607011.4687500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 14815195832067787636319909405517.2031250000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 22222793748101781254979864108275.8046875000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 33834190622152671887469796162413.7070312500000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 50751285933229006251177969243620.5609375000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 76127028899843509382767953865430.8468750000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 114190543349765264062661940798106.2703125000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 171285815024647906253999791727159.4062500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 256928722537071812505999791727159.4062500000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 385413083805607656263199587590739.1093750000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 577925732816836384394799385181098.6640625000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 869988599225253776592399183121498.5000000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1304982898837880671287199136782248.1250000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1957474348255820906935799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2936211522383730368407199105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 4399317283575595562610799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 6628975925363393393913199105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 9943463888045191690816799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 14815195832067787636200799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 222227937481017812548000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 338341906221526718872000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 5075128593322900625110000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 7612702889984350938160000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 11419054334976526406200000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 171285815024647906252800000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 256928722537071812504000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 385413083805607656264000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 577925732816836384392000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 869988599225253776592000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1304982898837880671282000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1957474348255820906932000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2936211522383730368402000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 4399317283575595562602000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 6628975925363393393902000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 9943463888045191690802000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 14815195832067787636202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 22222793748101781254802000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 33834190622152671887202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 50751285933229006251102000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 76127028899843509381602000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 11419054334976526406202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 171285815024647906252802000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 256928722537071812504002000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 38541308380560765626402000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 57792573281683638439202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 86998859922525377659202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 130498289883788067128202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 195747434825582090693202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 293621152238373036840202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 439931728357559556260202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 662897592536339339390202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 994346388804519169080202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1481519583206778763620202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 2222279374810178125480202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 3383419062215267188720202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 5075128593322900625110202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 7612702889984350938160202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 1141905433497652640620202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 17128581502464790625280202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 25692872253707181250400202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 3854130838056076562640202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 5779257328168363843920202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 8699885992252537765920202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 13049828988378806712820202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 19574743482558209069320202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 29362115223837303684020202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 43993172835755955626020202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 66289759253633933939020202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 99434638880451916908020202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 148151958320677876362020202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 222227937481017812548020202000000799105178348.1875000000000000 mg/12.5 mg  
Co-F. 33834190622152671887202



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

## ADVERTENCIAS

### Embarazo

El 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 toxicidad 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 (ver "Embarazo" y "Lactancia") ni en mujeres que planean quedar embarazadas. 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 Bepota®.

### Hiponatremia o hipovolemia

Los pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) pueden padecer hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Bepota®. Dicha situación debe corregirse antes de administrar Bepota®, o bien debe instaurarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

### Insuficiencia renal

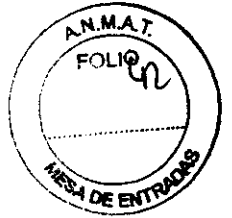
En los ensayos clínicos, no se estudió Bepota® en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  en las mujeres y  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  en los varones o filtración glomerular estimada  $< 30$  ml/min), ni en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorrenal. Como la información disponible sobre los efectos de Bepota® es escasa, hay que proceder con cautela en los pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave. Otras sustancias que actúan en el sistema renina-angiotensina pueden aumentar las concentraciones de potasio, creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo en estos pacientes, y lo mismo cabe esperar de Bepota®.

### Estenosis de la arteria renal

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

### Uso concomitante de Bepota® con ciclosporina A o itraconazol

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



**Angioedema:** ha sido reportado durante el tratamiento con aliskiren. En estudios clínicos controlados, el angioedema ocurrió en forma rara durante el tratamiento con aliskiren, con una tasa similar al placebo o a hidroclorotiazida. 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).

## PRECAUCIONES

### Interacciones

Bepota® tiene una reducida capacidad para interactuar con otros medicamentos.

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de Bepota® 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 el acenocumarol, el atenolol, el celecoxib, el fenofibrato, la pioglitazona, el alopurinol, el isosorbida-5-mononitrato, la digoxina, el ramipril y la hidroclorotiazida y no se han identificado interacciones.

Los datos preliminares sugieren que irbesartán puede disminuir el AUC y la  $C_{máx}$  de Bepota®.

La biodisponibilidad de digoxina puede reducirse ligeramente con Bepota®.

En experimentos con animales, se ha demostrado que la glicoproteína P (gpP) es un factor determinante de la biodisponibilidad de Bepota®. Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de Bepota®.

La coadministración de aliskiren con valsartán (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 AUC de aliskiren. La coadministración de aliskiren no ejerció efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de atorvastatina, valsartán, metformina o amlodipina. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni la de esas sustancias coadministradas.

**Interacciones con el CYP 450:** El 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.

**Interacciones con la glucoproteína P:** 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.



**Sustratos o inhibidores leves de la gpP:** no se han observado interacciones relevantes con atenolol, digoxina, amlodipina o cimetidina. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de aliskiren en estado de equilibrio (300 mg) aumentaron en un 50% cuando el aliskiren (300 mg) se administró con atorvastatina (80 mg).

**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% (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ). 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 una dosis única oral de 300 mg de aliskiren junto a 240 mg de verapamilo produjo un incremento del AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de aliskiren cercano al doble. Cabe esperar que el aumento de las concentraciones plasmáticas de aliskiren en presencia 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  $\leq 600$  mg, o el doble de la mayor dosis terapéutica recomendada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren.

**Inhibidores potentes de la gpP:** Un estudio de interacciones farmacológicas con dosis únicas realizado en sujetos sanos ha demostrado que la ciclosporina (200 mg y 600 mg) aumenta la  $C_{m\acute{a}x}$  de aliskiren 75 mg aproximadamente 2,5 veces y el AUC unas 5 veces. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) incrementa la ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  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").

**Furosemida:** Cuando el aliskiren se coadministró con furosemida, el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de furosemida disminuyeron en un 28 % y un 49 %, respectivamente. Así pues, cuando se instaure o modifique el tratamiento con furosemida conviene vigilar los efectos para evitar la posible utilización subóptima.

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** 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 puede provocar un deterioro de la función renal e incluso una posible insuficiencia renal aguda, que por lo general es reversible. Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los fármacos que actúan sobre dicho sistema, como el 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 coadministración, es preciso tener cautela (ver "REACCIONES ADVERSAS").

#### Warfarina

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

#### Ingesta de alimentos



Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de Bepota® de forma significativa.

#### 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 toxicidad 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), Bepota® no debe utilizarse durante la gestación (ver "PRECAUCIONES") ni en mujeres que planean quedar embarazadas. 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 los riesgos potenciales de estos agentes durante el embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Bepota® debe interrumpirse cuanto antes.

#### Lactancia

No se sabe si el aliskiren pasa a 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 Bepota®, tomando en consideración la importancia de Bepota® para la madre.

#### Angioedema

Ha sido reportado durante el tratamiento con aliskiren. En estudios clínicos controlados, el angioedema ocurrió en forma rara durante el tratamiento con aliskiren, con una tasa similar al placebo o a hidroclorotiazida. 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).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

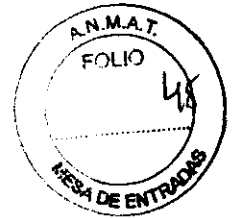
No se han efectuado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de Bepota® en más de 7.800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2.300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1.200 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 Bepota® 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.

Comité de Vigilancia de la Salud  
Guatemala, 15 de Julio de 2010





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

Las reacciones adversas (Tabla 1) se enumeran bajo cada epígrafe de frecuencia en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Tabla 1

#### Trastornos gastrointestinales

*Frecuentes:* Diarrea

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

*Poco frecuentes:* Rash

*Poco frecuentes:* Reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.

#### Trastornos del sistema inmune

*Raras:* Hipersensibilidad.

Se han notificado casos de angioedema durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema durante el tratamiento con aliskiren (0,3%), con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo (0,4%) o hidroclorotiazida (0,2%).

### Datos de laboratorio

En ensayos clínicos controlados, la administración de Bepota® raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En ensayos clínicos en pacientes hipertensos, Bepota® 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 Bepota® en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que Bepota® se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron

**ORIGINAL**

8 1 6 2



frecuentes (5,5%). Por tanto, como con cualquier agente que actúe sobre el SRA, se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca.

*Experiencia de Post Marketing:* edema periférico y presencia de niveles de creatinina en sangre elevados (frecuencia desconocida).

## **SOBREDOSIFICACION**

Se dispone de escasos datos relacionados con sobredosis en seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensiva de aliskiren, 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.*

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Lea cuidadosamente este prospecto antes de tomar BEPOTA®

Conserve este prospecto. Tal vez deba volver a leerlo.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Si necesita información adicional, consulte con el médico o el farmacéutico.

**Bepota®**, comprimidos recubiertos con película de 150 mg y 300 mg

El principio activo de Bepota® es el aliskiren.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, macrogol, talco, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

### **1 Qué es Bepota® y para qué se utiliza**

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

Novartis Farmacéutica S.A.  
Calle de la Industria 15.575  
Gr. de Av. de Regulaciones  
Buenos Aires

Bepota® 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.

Bepota® 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, una insuficiencia cardíaca o una 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.

## 2 Antes de tomar Bepota®

### No tome Bepota®:

Si usted es alérgico (hipersensible) al aliskiren (Bepota®) o a cualquier otro componente de Bepota® enumerado al comienzo de este prospecto. Si usted sospecha que es alérgico, consulte con el médico.

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

### Tenga mucho cuidado con Bepota®:

- Si a usted no le funcionan bien los riñones.
- Si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina).
- 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).

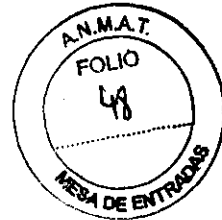
En cualquiera de estos casos, dígaselo al médico antes de tomar Bepota®.

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

- Si Ud. está experimentando cualquier reacción alérgica con síntomas tales como hinchazón principalmente en la cara y garganta (angioedema), suspenda la toma de Bepota® y póngase en contacto con su médico en forma inmediata.

### Bepota® y las personas de edad avanzada

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



### Bepota® y los niños o adolescentes

No se recomienda la administración de comprimidos de Bepota® en pacientes menores de 18 años de edad.

### Embarazo

No utilice Bepota® 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 Bepota® durante el embarazo.

### Lactancia

Si usted amamanta, dígaselo al médico.

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

### 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:

- Ciclosporinas: (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.
- Diuréticos ahorradores de potasio, medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio o sales sustitutas que contienen potasio.
- La furosemida, un medicamento que se utiliza para aumentar la cantidad de orina (diurético).
- El 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.
- 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.



### 3 Cómo utilizar Bepota®

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

El médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Bepota® hay que tomar.

Según como usted responda al tratamiento, puede recetarle una dosis mayor o menor.

#### Cuándo y cómo tomar Bepota®

Ingiera los comprimidos de Bepota® 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 Bepota®

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

#### Si se olvida de tomar Bepota®

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 dos comprimidos a la vez para compensar el olvido.

#### Si toma más Bepota® de lo debido

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

### 4 Posibles efectos secundarios

Bepota® puede producir efectos secundarios en algunas personas, pero no en todo el mundo.

*Algunos efectos adversos pueden ser serios:*

Efectos adversos raros: afecta probablemente entre 1 y 10 cada 10.000 pacientes:

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) con síntomas tales como rash, picazón, urticaria, dificultad en la respiración o en la deglución (para tragar), mareos.



- 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 Bepota® y póngase en contacto con su médico en forma inmediata.

Efectos adversos poco frecuentes: afectan entre 1 y 10 por cada 1000 pacientes:

- 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).

*Otros posibles efectos adversos:*

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

- Diarrea

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

- Rash cutáneo
- Incremento del potasio sérico

*Otros efectos adversos a través de reportes espontáneos:*

- Edemas con hinchazón de manos, tobillos y rodillas. Resultados de test con función renal anormal.

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

### 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 CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

- Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.
- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- Conservar en el envase original.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 54.240

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Lago Oliva  
Co-Directora General M.N. 15.575  
Cre. de Actividades Regulatorias  
Buenos Aires

ORIGINAL

8 1 6 2



Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, Stein, CH 4332 Suiza.

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

BPI: 05/07/2011

Novartis Argentina S.A.  
Buenos Aires  
Dirección: Ramallo 1851, C1429DUC  
Código Postal: 145575  
Gerente de Gestión Regulatoria  
Apoderada