



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

DISPOSICIÓN N° 8581

BUENOS AIRES, 21 DIC 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013214-11-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



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

DISPOSICIÓN N° 8581

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

5
Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;





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

DISPOSICIÓN N° 8581

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ALISKEN y nombre/s genérico/s ALISKIREN, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

5.
ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

Handwritten signature and initials are present at the bottom left of the page.



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

DISPOSICIÓN N° 8581

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-013214-11-5

DISPOSICIÓN N°: 8581

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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **8 5 8 1**

Nombre comercial: ALISKEN

Nombre/s genérico/s: ALISKIREN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: FINADIET S.A.C.I.F.I., HIPOLITO YRIGOYEN 3769,
CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ALISKEN 150.

Clasificación ATC: C09XA02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN. PUEDE
SER USADO SOLO O ASOCIADO A OTROS AGENTES

5



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

ANTIHIPERTENSIVOS.

Concentración/es: 150 mg de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 150 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 2 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg,
CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 400 mg, POVIDONA K 30 15 mg,
CROSPOLIDONA 25 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG
3000 - TALCO) 15 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL / PVC + ACLAR ALUMINIZADO

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y 1000
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y
1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C. CONSERVAR EN
LUGAR FRESCO Y SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

57



8581

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ALISKEN 300.

Clasificación ATC: C09AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN. PUEDE SER USADO SOLO O ASOCIADO A OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.

Concentración/es: 300 mg de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 300 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 800 mg, POVIDONA K 30 30 mg, CROSPVIDONA 50 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 30 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL / PVC + ACLAR ALUMINIZADO

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

[Handwritten signature]



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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C. CONSERVAR EN
LUGAR FRESCO Y SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 8 5 8 1

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



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **8581**

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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-013214-11-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **8581**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALISKEN

Nombre/s genérico/s: ALISKIREN

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: FINADIET S.A.C.I.F.I., HIPOLITO YRIGOYEN 3769, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ALISKEN 150.

Clasificación ATC: C09XA02.

↙



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

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN. PUEDE SER USADO SOLO O ASOCIADO A OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.

Concentración/es: 150 mg de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 150 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 2 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 4 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 400 mg, POVIDONA K 30 15 mg, CROSPVIDONA 25 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 15 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL / PVC + ACLAR ALUMINIZADO

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C. CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO.

5 -

7



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: ALISKEN 300.

Clasificación ATC: C09AX02.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN. PUEDE SER USADO SOLO O ASOCIADO A OTROS AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS.

Concentración/es: 300 mg de ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: ALISKIRENO (COMO HEMIFUMARATO) 300 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 4 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 8 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA C.S.P. 800 mg, POVIDONA K 30 30 mg, CROSPVIDONA 50 mg, (ALCOHOL POLIVINILICO - DIOXIDO DE TITANIO - PEG 3000 - TALCO) 30 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL / PVC + ACLAR ALUMINIZADO

Presentación: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 14, 15, 20, 28, 30, 60, 500 Y



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

1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO DE
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

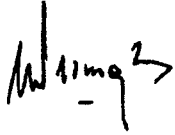
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C. CONSERVAR EN
LUGAR FRESCO Y SECO.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. el Certificado N°
56540, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
21 DIC 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **8581**


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

**Proyecto de Rótulo y Etiqueta**

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

ALISKEN 150**ALISKIREN 150 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato) 150 mg

Excipientes: Crospovidona, Povidona, Alcohol polivinílico/
dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio,

Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina c.s.p. 400 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto interno**"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños".*****Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente******a temperatura entre 15 y 30 °C***

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.**MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.**

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

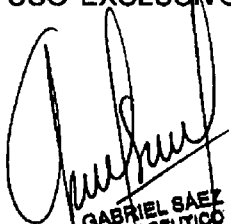
Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

NOTA: Este texto se repite en los envases con: 14, 15, 20, 28, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos "PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA
GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12513
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

8581



Proyecto de Rótulo y Etiqueta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos

ALISKEN 300

ALISKIREN 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lote - Vencimiento

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato) 300 mg

Excipientes: Crospovidona, Povidona, Alcohol polivinílico/
dióxido de titanio/PEG 3000/talco, Estearato de magnesio,

Dióxido de silicio coloidal, Celulosa microcristalina c.s.p. 800 mg

Posología y modo de uso: Ver prospecto interno

"Todo medicamento debe permanecer alejado del alcance de los niños".

***Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente
a temperatura entre 15 y 30 °C***

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

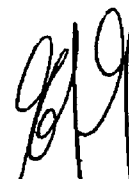
Tel.: 03327-452629

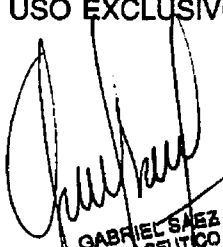
www.microsules.com.ar

Elaborado en:

NOTA: Este texto se repite en los envases con: 14, 15, 20, 28, 30, 40 y 60 comprimidos recubiertos

Envases con 500 y 1000 comprimidos recubiertos **"PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES"**


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.

8 5 8 1



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Argentina

ALISKEN 150 - 300

ALISKIREN 150 y 300 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Composición

ALISKEN 150

Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato) 150 mg

Excipientes: Crospovidona 25 mg, Povidona 15 mg, Alcohol polivinílico/
dióxido de titanio/PEG 3000/talco 15 mg, Estearato de magnesio 4,0 mg,
Dióxido de silicio coloidal 2,0 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 400 mg

ALISKEN 300

Cada comprimido recubierto contiene:

Aliskiren (como hemifumarato) 300 mg

Excipientes: Crospovidona 50 mg, Povidona 30 mg, Alcohol polivinílico/
dióxido de titanio/PEG 3000/talco 30 mg, Estearato de magnesio 8,0 mg,
Dióxido de silicio coloidal 4,0 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 800 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

Inhibidor de la renina. Código ATC: C09XA02

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión. Puede ser usado sólo o asociado a otros agentes antihipertensivos.

ACCION FARMACOLOGICA

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


MONICK SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M. N. 12813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.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 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Farmacocinética

Tras la absorción oral, las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan después de 1-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es aproximadamente del 2-3%. Las comidas con un alto contenido en grasa reducen la Cmax en un 85% y el AUC en un 70%. Tras la administración de una dosis única diaria, las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzan en un plazo de 5-7 días; dichas concentraciones son aproximadamente el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Distribución


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


Metabolismo y eliminación

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

Linealidad/no-linealidad

La exposición a aliskiren aumentó más que proporcionalmente respecto al incremento en la dosis. Tras la administración de una dosis única en el intervalo de dosis de 75 a 600 mg, la administración subsiguiente de una dosis doble dio como resultado un incremento de ~2,3 y 2,6 veces en el AUC y la Cmax, respectivamente. La no-linealidad puede ser más pronunciada en el estado estacionario. No se han identificado los mecanismos responsables de la desviación de la linealidad. Un posible mecanismo


MÓNICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.B.A.

es la saturación de los transportadores en el lugar de la absorción o en la vía del aclaramiento hepatobiliar.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de aliskiren es de 150 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no esté adecuadamente controlada, la dosis puede aumentarse hasta 300 mg una vez al día.

El 85-90% del efecto antihipertensivo se alcanza dentro de las dos primeras semanas de tratamiento con 150 mg una vez al día. Aliskiren puede usarse solo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Debe tomarse con una comida ligera una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día. Si la comida es rica en sustancias grasas éstas retrasan la absorción de aliskiren.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve a grave

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve a grave.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Antecedentes de angioedema con aliskiren.

Angioedema hereditario o idiopático.

Embarazo y lactancia

El uso concomitante de aliskiren con ciclosporina e itraconazol, dos inhibidores muy potentes de la gpP, y otros inhibidores potentes de la gpP (p.ej. quinidina) está


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.

contraindicado. También está contraindicada la ingesta conjunta del producto con el jugo de pomelo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Los pacientes que estén tomando otros medicamentos que inhiban el sistema renina-angiotensina (SRA), y/o aquéllos con una función renal comprometida y/o diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de hiperpotasemia durante el tratamiento con aliskiren.

Aliskiren debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento con aliskiren

Angioedema

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

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

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

Si aparece angioedema, debe interrumpirse de inmediato el tratamiento con aliskiren e instaurar una monitorización y tratamiento adecuados hasta obtener la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. Cuando haya una afectación de la lengua, glotis o laringe debe administrarse adrenalina. Además, deben proporcionarse las medidas oportunas para mantener la permeabilidad de las vías aéreas.

Pacientes con depleción de sodio y/o de volumen

Los pacientes con depleción marcada de volumen y/o de sodio (p. ej. los que reciben dosis elevadas de diuréticos) pueden sufrir hipotensión sintomática después de iniciar


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


DANIEL SAEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12816
MICROBULB ARGENTINA
S.A. de S.S. S.A.

el tratamiento con aliskiren. Esta situación debe corregirse antes de ser administrado, o se debe iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, aliskiren no se ha estudiado en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l o 2,00 mg/dl en hombres y/o una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada < 30 ml/min), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Se debe tener precaución en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave debido a la falta de datos sobre la seguridad de aliskiren.

Como con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, debe tenerse precaución cuando se administra aliskiren en presencia de condiciones que predisponen a una disfunción renal tales como hipovolemia (p. ej. debida a una pérdida de sangre, diarrea severa o prolongada, vómitos prolongados, etc.), enfermedad cardíaca, hepática o renal. Se ha notificado insuficiencia renal aguda, reversible tras interrumpir el tratamiento, en pacientes de riesgo que recibieron aliskiren durante la experiencia post-comercialización. En el caso que aparezca algún signo de insuficiencia renal debe interrumpirse inmediatamente la administración de aliskiren.

Estenosis de la arteria renal

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

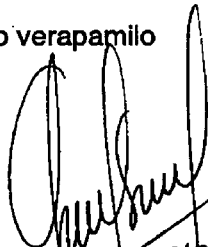
Inhibidores moderados de la gpP

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

INTERACCIONES



MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA



GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 18818
MICROBUELOS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



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

En ensayos clínicos de farmacocinética se han estudiado los siguientes compuestos: acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, isosorbida-5-mononitrato, ramipril e hidroclorotiazida. No se han identificado interacciones.

La administración concomitante de aliskiren con valsartán (reducción del 28%), metformina (reducción del 28%), amlodipina (aumento del 29%) o cimetidina (aumento del 19%) provocó un cambio entre el 20% y el 30% en la Cmax o el AUC de aliskiren.. Cuando se administró con atorvastatina, el AUC y la Cmax en estado estacionario de aliskiren aumentaron en un 50%. La administración concomitante de aliskiren no tuvo un impacto significativo sobre la farmacocinética de atorvastatina, valsartán, metformina o amlodipina. Por tanto, no es necesario un ajuste de dosis ni de aliskiren ni de estos medicamentos cuando se administran conjuntamente.

La biodisponibilidad de digoxina y verapamilo puede reducirse ligeramente con aliskiren. Los datos preliminares sugieren que irbesartán puede disminuir el AUC y la Cmax de aliskiren.

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

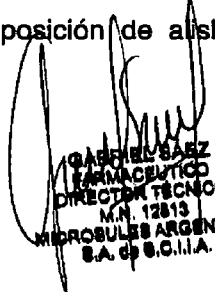
Interacciones con citocromo P450

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

Interacciones con la glicoproteína P

En estudios preclínicos se ha observado que el MDR1/Mdr1a/1b (gpP) resultó ser la bomba de expulsión más implicada en la absorción y la disposición de aliskiren.


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL BARZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO
M.N. 12813
MICROBULBOS ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



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

Inhibidores potentes de la gpP

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

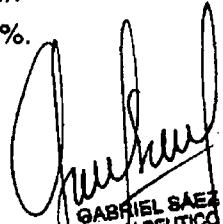
Inhibidores moderados de la gpP

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

Sustratos de la gpP o inhibidores débiles

No se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipina o cimetidina. Cuando se administró con atorvastatina (80 mg), el AUC de aliskiren (300 mg) en estado estacionario y la C_{max} aumentaron en un 50%.


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAENZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROBULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



Inhibidores de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)

Estudios preclínicos indican que aliskiren podría ser un sustrato de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos. Por ello, existe un potencial de interacciones entre los inhibidores de los OATP y aliskiren cuando se administran concomitantemente.

Furosemida

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Como otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina los AINEs pueden reducir el efecto antihipertensivo de aliskiren. En algunos pacientes con la función renal comprometida (pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada) aliskiren administrado concomitantemente con AINEs puede aumentar el deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, que normalmente es reversible. Por ello, se requiere precaución al combinar aliskiren con AINEs, especialmente en pacientes de edad avanzada.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio

En base a la experiencia de uso con otras sustancias que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otras sustancias que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (p. ej. heparina) pueden provocar un aumento de los niveles séricos de potasio. Se debe tener precaución si la medicación concomitante se considera necesaria.

Jugo de pomelo

La administración de jugo de pomelo con aliskiren dio lugar a una disminución en la AUC y la Cmax de aliskiren. La administración concomitante con 150 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 61% en la AUC de aliskiren y la administración concomitante con 300 mg de aliskiren dio lugar a una disminución del 38% en la AUC de aliskiren. Esta disminución probablemente se deba a una inhibición de la recaptación de aliskiren mediada por el polipéptido transportador de aniones orgánicos


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



en el tracto intestinal por parte del jugo de pomelo. Por ello, debido al riesgo de un fallo terapéutico, el jugo de pomelo no debe tomarse junto con aliskiren.

Warfarina

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

Ingesta de alimentos

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

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de aliskiren en mujeres embarazadas. No fue teratogénico en ratas o conejos. Sin embargo, otras sustancias que actúan directamente sobre el SRA se han asociado con graves malformaciones fetales y letalidad neonatal. Como cualquier medicamento que actúe directamente sobre el SRA, aliskiren no debe utilizarse durante el primer trimestre del embarazo o en mujeres que planeen quedarse embarazadas y está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los médicos que prescriban medicamentos que actúen sobre el SRA deben advertir a las mujeres que puedan quedarse embarazadas de los potenciales riesgos de estos medicamentos durante el embarazo. Por consiguiente, si se detecta un embarazo durante el tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con aliskiren

Lactancia

Se desconoce si aliskiren se excreta en la leche materna. Se excretó en la leche de ratas en periodo de lactancia. Por tanto, no se recomienda su uso en mujeres que estén dando de mamar.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

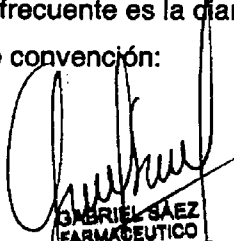
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe tenerse en cuenta cuando se conduzca o se maneje maquinaria que ocasionalmente pueden producirse mareos o fatiga asociados a la medicación antihipertensiva. La influencia de aliskiren sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La más frecuente es la diarrea.

Las reacciones adversas se especifican utilizando la siguiente convención:


MORICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SAEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.A.



muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Erupción

Raras: Angioedema

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, deterioro de la función renal

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Edema periférico

Exploraciones complementarias

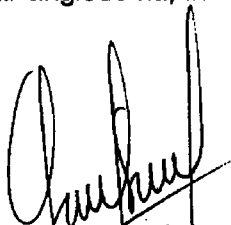
Raras: Disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito

Raras: Aumento de la creatinina en sangre

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, con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo o hidroclorotiazida.

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


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SÁEZ
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12613
MIGROSULES ARGENTINA
S.A. S.R.L.A.



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

SOBREDOSIS

Se dispone de datos limitados acerca de la sobredosis en humanos. La manifestación más probable de una sobredosis sería hipotensión, relacionada con el efecto antihipertensivo de aliskiren. Si se produce hipotensión sintomática, se debe iniciar un tratamiento de soporte.

“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" Tel.: (011) 4300-2115/ 4362-6063.

Hospital Nacional "A. Posadas" Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

“TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”.

***Conservar en lugar fresco y seco, preferentemente
a temperatura entre 15 y 30 °C***

PRESENTACIÓN

En envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 y 60 comprimidos;

Envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos recubiertos de USO HOSPITALARIO.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Dirección Técnica: Gabriel Saez. Farmacéutico.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana Km 36,5

B 1619 IEA – Garín – Pdo. de Escobar – Pcia. Buenos Aires

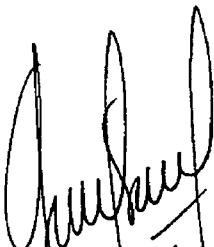
Tel.: 03327-452629

www.microsules.com.ar

Elaborado en:

Fecha última revisión: ... / ... / ...


MONICA SUSANA GUALDI
APODERADA


GABRIEL SÁEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 12813
MICROSULES ARGENTINA
S.A. de S.C.I.I.A.