"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 1897

BUENOS AIRES, 30 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001562-12-4 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 RASILAMLO D / ALISKIREN - AMLODIPINA -HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - 150 mg / 5 mg / 12,5 mg, 300 mg / 5 mg / 12,5 mg, 300 mg / 5 mg / 25 mg, 300 mg / 10 mg / 12,5 mg, 300 mg / 10 mg / 25 mg, aprobada por Certificado Nº 56.556.

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

Que a fojas 316 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 RASILAMLO D / ALISKIREN - AMLODIPINA -HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - 150 mg / 5 mg / 12,5 mg, 300 mg / 5 mg / 12,5 mg, 300 mg / 5 mg / 25 mg, 300 mg / 10 mg / 12,5 mg, 300 mg / 10 mg / 25 mg, aprobada por Certificado Nº 56.556 y Disposición Nº 8709/11, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 158.

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

DISPOSICIÓN Nº 1897

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 8709/11 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 88, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.556 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001562-12-4

DISPOSICION Nº

mb

1897

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

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 Nº.....1897..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.556 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: RASILAMLO D / ALISKIREN – AMLODIPINA - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - 150 mg / 5 mg / 12,5 mg, 300 mg / 5 mg / 12,5 mg, 300 mg / 5 mg / 25 mg, 300 mg / 10 mg / 12,5 mg, 300 mg / 10 mg / 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 8709/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001784-11-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 8709/11.-	Prospectos de fs. 54 a 158, corresponde desglosar de fs. 54 a 88.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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 Nº 56.556 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 30 MAR 2012

Expediente Nº 1-0047-0000-001562-12-4

DISPOSICIÓN Nº 1897

mb

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

ORIGINAL

1897

MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

RASILAMLO® D
ALISKIREN / AMLODIPINA / HIDROCLOROTIAZIDA

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA **Industria Suiza**

FÓRMULA:

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

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Amlodipina (como besilato 6,94 mg).....5 mg
Hidroclorotiazida..... 12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 234,36 mg; crospovidona 48,70 mg; povidona 12,00 mg; sílice coloidal anhidra 1,80 mg; estearato de magnesio 2,95 mg; dióxido de titanio 1,99 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 10,0007 mg; óxido de hierro rojo 0,004 mg; óxido de hierro negro 0,0057 mg; polietilenglicol 4000 0,0098 mg; talco 0,0098 mg.....c.s.

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

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Amlodipina (como besilato 6,94 mg).....5 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 488,16 mg; crospovidona 97,40 mg; povidona 24,00 mg; sílice coloidal anhidra 3,60 mg; estearato de magnesio 5,90 mg; dióxido de titanio 3,79 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,299 mg; óxido de hierro rojo 0,054 mg; óxido de hierro negro 0,011 mg; polietilenglicol 4000 1,923 mg; talco 1,923 mg.....c.s.

Cada comprimido recubierto de **Rasilamlo® D 300/5/25** contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Amlodipina (como besilato 6,94 mg)..... 5 mg
Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 475,66 mg; crospovidona 97,40 mg; povidona 24,00 mg; sílice coloidal anhidra 3,60 mg; estearato de magnesio 5,90 mg; dióxido de titanio 3,49 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,283 mg; óxido de hierro rojo 0,073 mg; óxido de hierro negro 0,006 mg; óxido de hierro amarillo 0,29 mg; polietilenglicol 4000 1,929 mg; talco 1,929 mg.....c.s.

Cada comprimido recubierto de **Rasilamlo® D 300/10/12,5** contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Amlodipina (como besilato 13,87 mg)..... 10 mg
Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 481,23 mg; crospovidona 97,40 mg; povidona 24,00 mg; sílice coloidal anhidra 3,60 mg; estearato de magnesio 5,90 mg; dióxido de titanio 3,55 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,28 mg; óxido de hierro rojo 0,27 mg; óxido de hierro negro 0,03 mg; polietilenglicol 4000 1,935 mg; talco 1,935 mg.....cs.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Cada comprimido recubierto de **Rasilamlo® D 300/10/25** contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Amlodipina (como besilato 13,87 mg)..... 10 mg
Hidroclorotiazida..... 25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina 468,73 mg; crospovidona 97,40 mg; povidona 24,00 mg; sílice coloidal anhidra 3,60 mg; estearato de magnesio 5,90 mg; dióxido de titanio 2,13 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,285 mg; óxido de hierro rojo 0,314 mg; óxido de hierro negro 0,029 mg; óxido de hierro amarillo 1,38 mg; polietilenglicol 4000 1,931 mg; talco 1,931 mg.....c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Acción antihipertensiva. Rasilamlo® D es una combinación de aliskiren, un inhibidor directo de la renina, amlodipina, un bloqueante de los canales de calcio, e hidroclorotiazida (HCTZ), un diurético tiazídico, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial. **Cód. ATC: C09X A54**

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión arterial.

- Rasilamlo® D está indicado en pacientes cuya tensión arterial no puede controlarse adecuadamente con dos de las siguientes clases de antihipertensivos: inhibidores directos de la renina, antagonistas del calcio o diuréticos.
- Rasilamlo® D está indicado como terapia sustitutiva en pacientes que ya están recibiendo dosis equiparables de aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos separados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES

Acción Farmacológica

Rasilamlo® D es una asociación de tres antihipertensivos que controlan la tensión arterial de los pacientes con hipertensión arterial idiopática mediante mecanismos complementarios: aliskiren pertenece a la clase de los inhibidores directos de la renina, amlodipina, a la de los antagonistas del calcio e hidroclorotiazida, a la de los diuréticos tiazídicos. Los efectos combinados de la inhibición del Sistema Renina Angiotensina (SRA), la vasodilatación mediada por el bloqueo de los canales del calcio y la eliminación de cloruro de sodio provocan una reducción de la tensión arterial que es superior a la de las combinaciones terapéuticas correspondientes.

Rasilamlo® D

La administración de Rasilamlo® D a pacientes hipertensos una vez al día provoca una reducción clínicamente significativa de la tensión arterial sistólica y diastólica, que se mantiene durante todo el intervalo de administración de 24 horas. La mayor reducción de la tensión arterial con Rasilamlo® D comparado con las combinaciones terapéuticas respectivas fue evidente en todo momento, incluso en las primeras horas de la mañana, con la supervisión ambulatoria de la tensión arterial durante un período de 24 horas.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Tecnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Rasilamlo® D fue objeto de un estudio clínico comparativo con tratamiento activo, aleatorizado y doble ciego, participaron 1181 pacientes, de los cuales 773 fueron pacientes con hipertensión moderada (TASMS: 160-180 mmHg) y 408 con hipertensión severa (TASMS >180 mmHg) al inicio. Muchos pacientes eran obesos (49%) y más del 14% de la población total padecía diabetes.

En dicho estudio, Rasilamlo® D (en dosis de 300/10/25 mg) produjo una reducción estadísticamente significativa de la tensión arterial media (sistólica/diastólica) con respecto al inicio en pacientes con hipertensión moderada o severa, de 37,9/20,6 mmHg, frente a 31,4/18,0 mmHg con aliskiren-amlodipina (300/10 mg), de 28,0/14,3 mmHg con aliskiren-hidroclorotiazida (300/25 mg) y de 30,8/17,0 mmHg con amlodipina-hidroclorotiazida (10/25 mg). En pacientes con hipertensión severa (TAS ≥ 180 mmHg), la reducción de la tensión arterial con respecto al inicio fue de 49,5/22,5 mmHg con Rasilamlo® D, frente a 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). El efecto de Rasilamlo® D fue evidente apenas una semana después del inicio, y la mayor parte del efecto antihipertensivo se logró en el curso de las dos semanas de ajuste hasta la dosis máxima. El efecto antihipertensivo era independiente de la edad, el sexo, la raza, el grupo étnico o el índice de masa corporal en los pacientes con hipertensión moderada o grave.

Rasilamlo® D se asoció a una reducción significativa de la actividad de la renina plasmática (34%) con respecto al inicio; en cambio, la terapia combinada de amlodipina e hidroclorotiazida aumentó dicha actividad en un 170%.

En un estudio de toxicidad de 28 a 54 semanas de duración, sin ciego, Rasilamlo® D (300/10/25 mg) produjo una reducción media de la tensión arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante las 28 a 54 semanas de tratamiento. La eficacia de Rasilamlo® D se mantuvo durante un año de tratamiento sin que hubiera una mengua del efecto.

En un estudio comparativo con tratamiento activo, aleatorizado, doble ciego y de 36 semanas de duración efectuado en ancianos con hipertensión arterial (≥65 años de edad), Rasilamlo® D (300/10/25 mg) produjo una reducción clínicamente significativa de la TAS/TAD con respecto al inicio igual a 31,9/14,7 mmHg en los pacientes cuya tensión arterial no logró controlarse (TAS ≥140 mmHg) con una terapia combinada de aliskiren e hidroclorotiazida.

Aliskiren

Aliskiren reduce de forma prolongada y dependiente de la dosis la tensión arterial sistólica y diastólica de los pacientes con hipertensión arterial. La administración de aliskiren en dosis de 150 y 300 mg una sola vez al día redujo eficazmente la tensión arterial durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio durante las primeras horas de la mañana), con un cociente valle/pico medio del 98% con la dosis de 300 mg. Al cabo de dos semanas se apreciaba entre el 85% y 90% del máximo efecto antihipertensivo. Dicho efecto se mantuvo en los pacientes tratados durante más de un año, como lo reveló la diferencia estadísticamente significativa con respecto al placebo cuatro semanas después de retirada la aleatorización. Al cesar el tratamiento, las cifras de tensión arterial revirtieron progresivamente hasta su valor inicial en el curso de algunas semanas, sin efectos de rebote en la tensión arterial ni en la APR.

No ha habido indicios de hipotensión tras la administración de la primera dosis, ni efectos sobre la frecuencia del pulso en los pacientes de los ensayos comparativos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Rara vez la hipotensión fue excesiva (0,1%) en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren solo. Tampoco fue frecuente (<1%) en - los tratamientos combinados a base de aliskiren y otros antihipertensivos.

En los ensayos comparativos, el efecto antihipertensivo de la asociación de aliskiren e hidroclorotiazida, o bien de aliskiren y ramipril, resultó aditivo y las asociaciones fueron bien toleradas. La asociación de aliskiren y ramipril (un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina) produjo una menor incidencia de tos que ramipril solo (aliskiren/ramipril: 1,8%; ramipril: 4,7%). La coadministración de valsartan (un antagonista de los receptores de la angiotensina II o ARAII) fue bien tolerada.

La eficacia antihipertensiva de aliskiren es comparable a la de otras clases de antihipertensivas, como los IECA, los ARAII y los antagonistas del calcio.

Aliskiren en monoterapia fue inocuo y eficaz en los pacientes diabéticos hipertensos. Asociado al ramipril, aliskiren produjo una reducción aditiva de la tensión arterial en comparación con las monoterapias correspondientes.

Los efectos antihipertensivos de aliskiren son independientes de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico del paciente.

En un estudio de 3 meses realizado con 302 pacientes con diagnóstico o antecedentes de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca leve y estable, quienes estaban recibiendo un tratamiento convencional de la insuficiencia cardíaca estable (un IECA o un ARA, un betabloqueante y, un tercio de ellos, un antagonista de la aldosterona), la adición de 150 mg de aliskiren fue bien tolerado. Las concentraciones de péptido natriurético de tipo B (PNB) se redujeron en un 25% en el grupo tratado con aliskiren en comparación con el placebo.

En un estudio de 9 meses realizado en 901 pacientes ancianos (≥65 años de edad) con hipertensión sistólica idiopática se comparó la eficacia y la seguridad de un tratamiento a base de aliskiren con las de un tratamiento a base de ramipril. Ambos tratamientos (150 ó 300 mg de aliskiren al día o 5 ó 10 mg de ramipril al día) se administraron durante 36 semanas con la posibilidad de añadir hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) y amlodipina (5 ó 10 mg) al tratamiento a las semanas 12 y 22, respectivamente. Durante el período de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren redujo la tensión arterial sistólica o diastólica en unos 14,0/5,1 mmHg y la monoterapia con ramipril la redujo en unos 11,6/3,6 mmHg. Las diferencias de tensión arterial sistólica y diastólica fueron estadísticamente significativas. Al cabo de 12 semanas, hubo necesidad de añadir hidroclorotiazida al tratamiento en el 46,3% de los pacientes que recibían aliskiren y en el 55,5% de los pacientes que recibían ramipril. Al cabo de 22 semanas, hubo necesidad de añadir amlodipina al tratamiento en el 11,5% de los pacientes que recibían aliskiren y en el 15,7% de los pacientes que recibían ramipril. La tolerabilidad fue comparable en ambos grupos terapéuticos, pero hubo más casos de tos con ramipril que con aliskiren (14,2% frente a 4,4%). El evento adverso más frecuente con aliskiren fue la diarrea (6,6%, frente a 5,0% con ramipril).

La seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo de aliskiren se evaluaron en un estudio aleatorizado, con doble ciego y comparativo (con ramipril), de 54 semanas de duración, realizado en pacientes al menos de 50 años de edad con hipertensión arterial idiopática. A juzgar por la colonoscopía, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de padecer pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatorios, pólipos adenomatosos y carcinoma al cabo de un año de tratamiento diario con aliskiren (300 mg), comparado con el tratamiento diario con ramipril (10 mg) (riesgo relativo general de 1,03e). La duplicación del riesgo relativo del criterio de valoración

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

compuesto (principal criterio de valoración del estudio) se excluyó con una p <0,0001. Las puntuaciones de hiperplasia de la membrana mucosa, la puntuación de displasia y la gravedad de la inflamación eran bajas al inicio y no se observaron aumentos en ninguno de los dos grupos de tratamiento. No se detectaron efectos patológicos de aliskiren en la porción colorrectal.

Amlodipina

El componente amlodipina de Rasilamlo® D inhibe el ingreso transmembranoso de los iones de calcio en el músculo liso vascular y cardíaco. La acción antihipertensiva de amlodipina se debe a un efecto relajante directo del músculo liso vascular, que provoca una reducción de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial. Los datos experimentales indican que amlodipina se fija tanto en los sitios de unión a dihidropiridinas como en los sitios de unión a compuestos no dihidropiridínicos.

Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y del músculo liso vascular dependen del movimiento de los iones de calcio extracelulares hacia el interior de los miocitos a través de canales iónicos específicos.

Cuando amlodipina se administra a la dosis terapéutica a pacientes con hipertensión, produce una vasodilatación que provoca un descenso de la tensión arterial en decúbito y en bipedestación. Dicho descenso no se acompaña de una alteración significativa de la frecuencia cardíaca o de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas con la administración crónica.

El efecto farmacológico se correlaciona con las concentraciones plasmáticas tanto en los pacientes jóvenes como en los ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina produjeron una disminución de la resistencia vascular renal y un aumento de la tasa de filtración glomerular y del flujo plasmático renal eficaz, sin alteración de la fracción de filtración o de la proteinuria.

Al igual que sucede con otros antagonistas del calcio, las evaluaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio (o la implantación de un marcapasos) en los pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina redundan generalmente en un pequeño aumento del índice cardíaco que no se acompaña de una afectación significativa de la dP/dt o de la tensión telediastólica ventricular izquierda ni del volumen telediastólico. En los estudios hemodinámicos, amlodipina no se asoció a un efecto inótropo negativo cuando se administró en dosis terapéuticas a animales y seres humanos, incluso cuando se administró con betabloqueantes a seres humanos.

Amlodipina no altera el funcionamiento del nódulo sinoauricular, ni la conducción auriculoventricular en animales *in vivo* o en seres humanos. En los ensayos clínicos de administración de amlodipina con betabloqueantes a pacientes que padecían de hipertensión arterial o de angina de pecho, no se observaron efectos adversos en los trazados electrocardiográficos.

Se ha comprobado que amlodipina ejerce efectos clínicos beneficiosos en los pacientes que padecen angina de pecho crónica estable, angina vasoespástica o una arteriopatía coronaria angiográficamente documentada.

Hidroclorotiazida

El principal sitio de acción de los diuréticos tiazídicos es el túbulo contorneado distal de los riñones. Se ha comprobado que la corteza renal dispone de un receptor de gran afinidad que es un sitio de fijación fundamental para la acción diurética de las tiazidas y la inhibición del transporte de NaCl en el túbulo contorneado distal. Las

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

tiazidas inhiben el transporte de Na^+Cl^-, probablemente al competir por el sitio del Cl^-, con lo cual afectan los mecanismos de reabsorción de electrólitos: de forma directa, al aumentar la eliminación de sodio y cloro en grado aproximadamente equivalente, y de forma indirecta, al disminuir, gracias a la acción diurética, el volumen plasmático, con el consiguiente aumento de la actividad de la renina plasmática, la secreción de aldosterona y la eliminación urinaria de potasio y una disminución del potasio sérico.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

Aliskiren

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 del 2,6%. Los alimentos reducen la $C_{máx}$ y la exposición (ABC), pero ejercen un efecto mínimo en la farmacodinamia, de modo que aliskiren puede administrarse con o sin alimentos. Se alcanzan concentraciones plasmáticas estables entre el 5to y 7mo día después de la administración de dosis únicas diarias; dichas concentraciones son casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Cuando aliskiren se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estable es de unos 135 litros, lo cual indica que el fármaco se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión de aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (de 47 a 51%) e independiente de la concentración.

Amlodipina

Cuando se administran dosis orales terapéuticas de amlodipina solo, la monoterapia alcanza su concentración plasmática máxima entre 6 y 12 horas. Se calcula que su biodisponibilidad absoluta es entre el 64 y el 80%. La ingestión de alimentos no afecta la biodisponibilidad de amlodipina.

El volumen de distribución es de unos 21 L/Kg. Los estudios de amlodipina *in vitro* han revelado que cerca del 97,5% del fármaco circulante se fija a proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral ($T_{máx}$ de 2 horas aproximadamente). Con la administración concomitante de alimentos, se ha reportado tanto un aumento como una disminución de la biodisponibilidad sistémica de hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. Estos efectos son de escasa magnitud y revisten poca importancia clínica. La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida tras la administración oral es del 70%.

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

Rasilamlo® D

Tras la administración oral de un comprimido de dosis fijas de aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida, se alcanzan concentraciones máximas de aliskiren en un plazo de 1 ó 2 horas, de amlodipina, en 8 horas, y de hidroclorotiazida, en 2 ó 3 horas. La velocidad y el grado de absorción de aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida tras la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

administración de un comprimido de dosis fijas son similares a las que se logran con las formas farmacéuticas individuales.

Un estudio sobre el efecto de los alimentos en el que los comprimidos de dosis fijas de 300/10/25 mg se administraron con un alimento convencional rico en grasas, reveló que los alimentos disminuyen la velocidad y el grado de absorción de aliskiren en grado similar cuando se administra una monoterapia de aliskiren. Los alimentos no afectan la farmacocinética de amlodipina o de hidroclorotiazida en los comprimidos de dosis fijas.

Metabolismo y eliminación

Aliskiren

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

Amlodipina

Una gran proporción de amlodipina (cerca del 90%) se convierte en metabolitos inactivos en el hígado.

Amlodipina se elimina del plasma de forma bifásica y tiene una vida media de eliminación terminal entre 30 y 50 horas. Alcanza una concentración plasmática estable al cabo de 7 u 8 días de administración continua. El diez por ciento de la amlodipina original y el 60% de los metabolitos de la amlodipina son excretados en orina.

Hidroclorotiazida

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

Linealidad / no linealidad

Aliskiren

La concentración plasmática máxima ($C_{máx}$) y la exposición (ABC) del aliskiren aumentan linealmente al aumentar la dosis en el intervalo comprendido entre 75 y 600 mg.

Amlodipina

La amlodipina muestra una farmacocinética lineal en el intervalo terapéutico comprendido entre 5 y 10 mg.

Hidroclorotiazida

El aumento del ABC media es lineal y proporcional a la dosis en el rango terapéutico.

Características en los pacientes

Poblaciones especiales

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Disfunción hepática

La farmacocinética de aliskiren no se altera significativamente en los pacientes con enfermedad hepática de grado leve a severa. Por lo tanto, no se requiere un ajuste posológico inicial de aliskiren en los pacientes con insuficiencia hepática de grado leve a severa.

Los pacientes con deterioro hepáticos han disminuido la depuración de amlodipina con un aumento resultante del ABC aproximadamente un 40-60%.

La hepatopatía no influye significativamente en la farmacocinética de la hidroclorotiazida, por lo que no se considera necesario reducir la dosis. Sin embargo, Rasilamlo® D debería ser administrado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "PRECAUCIONES").

Disfunción renal

Se estudió la farmacocinética de aliskiren en pacientes que presentaban grados diversos de insuficiencia renal. Los ABC y $C_{máx}$ 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 estable. No obstante, los cambios observados no se correlacionaban con la gravedad de la insuficiencia renal. No es necesario el ajuste posológico inicial de aliskiren en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a severa, pero se debe tener cuidado 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 ($C_{máx}$ 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 lo tanto, el ajuste de la dosis no está garantizado en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

La insuficiencia renal no afecta de forma significativa a la farmacocinética de amlodipina.

En presencia de insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas máximas y los valores de ABC de hidroclorotiazida se incrementan, y la tasa de excreción urinaria se reduce. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, la vida media de eliminación es casi el doble. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida también se reduce en gran medida en comparación con el aclaramiento renal de aproximadamente 300 mL/min que presentan los pacientes con función renal normal. Por lo tanto, se recomienda administrar Rasilamlo® D con precaución a pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 ml/min, ver "ADVERTENCIAS").

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la farmacocinética de Rasilamlo® D en los pacientes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

No es necesario el ajuste posológico inicial de aliskiren en los pacientes ancianos.

El tiempo necesario para alcanzar el pico de concentración plasmática de amlodipina es similar en ancianos y en sujetos más jóvenes. La depuración de amlodipina tiende a estar disminuido con incremento del ABC y de la vida media en ancianos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elisa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Datos limitados sugieren que el aclaramiento sistémico de la hidroclorotiazida disminuye en sujetos de edad avanzada, tanto sanos como hipertensos, en comparación con voluntarios jóvenes sanos. No existen datos específicos acerca del efecto de hidroclorotiazida en los pacientes geriátricos.

No es necesario el ajuste de la dosis inicial de Rasilamlo® D en los pacientes ancianos.

Datos sobre toxicidad preclínica

No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad con Rasilamlo® D, pues dichos estudios ya se han efectuado con los componentes individuales.

Los efectos adversos de las asociaciones de aliskiren-hidroclorotiazida o de aliskiren-amlodipina ya se han descrito en estudios preclínicos. Ambas asociaciones fueron generalmente bien toleradas por las ratas. Los resultados de los estudios de toxicidad oral de 2 y 13 semanas de duración son equivalentes a los obtenidos con los componentes individuales.

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con aliskiren no revelaron efectos adversos en las funciones del sistema nervioso central, respiratorio o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales concuerdan con el conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos de aliskiren. No se detectaron signos de potencial cancerígeno de aliskiren en un estudio de dos años de duración realizado en ratas, ni en otro de seis meses de duración efectuado en ratones transgénicos. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego descritos en ratas con la dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. Los resultados de un estudio de toxicidad oral realizado posteriormente en monos titíes durante 104 semanas revelaron una ausencia de alteraciones histopatológicas relacionadas con el tratamiento en el tracto gastrointestinal con dosis de 10 y 20 mg/Kg/día. Aliskiren careció de poder mutágeno, toxicidad embriofetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y posnatal no se afectaron en las ratas.

El perfil de seguridad de amlodipina ha sido bien establecido tanto clínico como preclínico. No se observaron hallazgos relevantes en estudios carcinogenéticos ni mutagenéticos.

No hay efectos sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipina (ratas machos de 64 días y ratas hembras de 14 días antes del apareamiento) a la dosis de hasta 10 mg/kg/día (8 veces la máxima dosis recomendada en humanos de 10 mg sobre la base de 1 mg/m^2, basado en el peso del paciente de 50 Kg).

No fue hallada evidencia de teratogenicidad o toxicidad embrio/fetal cuando las ratas hembras y conejas preñadas fueron tratadas vía oral con maleato de amlodipina a una dosis de hasta 10 mg/Kg/día durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis. Sin embargo el número de crías fue significativamente disminuido (cerca del 50%) y el número de muertes intrauterinas fue significativamente incrementado (cerca de 5 veces). Amlodipina ha mostrado prolongar tanto el período de gestación y de duración del trabajo de parto en ratas hembras a estas dosis.

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de Rasilamlo® D es un comprimido por día.

Rasilamlo® D debe administrarse por vía oral.

Rasilamlo® D se puede tomar con independencia del horario de la comida. Los pacientes deben establecer un horario habitual para la toma de Rasilamlo® D.

La mayor parte del efecto antihipertensivo se establece en un plazo de dos semanas después de la instauración del tratamiento o del aumento escalonado de la dosis. Si la tensión arterial no logra controlarse adecuadamente al cabo de 2 ó 4 semanas de tratamiento, se puede ajustar la dosis hasta la dosis máxima de 300 mg de aliskiren/10 mg de amlodipina/25 mg de hidroclorotiazida. La posología debe individualizarse y adaptarse en función de la respuesta clínica del paciente.

En los ensayos clínicos, con independencia de la dosis de los componentes individuales, los pacientes a quienes se sustituyó un tratamiento con las asociaciones dobles respectivas por Rasilamlo® D experimentaron una mayor reducción de la tensión arterial con el uso de la asociación triple.

Rasilamlo® D no debe ser indicado en combinación con inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores AT1 de la Angiotensina II (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus de tipo II.

Población destinataria en general

Pacientes que reciben un tratamiento inadecuado con asociaciones dobles

Si la tensión arterial del paciente no logra controlarse de forma adecuada con una asociación de aliskiren (u otro inhibidor directo de la renina) e hidroclorotiazida (u otro diurético), o una asociación de amlodipina (u otro antagonista del calcio) e hidroclorotiazida (u otro diurético), o una asociación de aliskiren (u otro inhibidor directo de la renina) y amlodipina (u otro antagonista del calcio), se puede administrar Rasilamlo® D en reemplazo de dichas combinaciones terapéuticas antes mencionadas.

Si al recibir una asociación doble de los componentes de Rasilamlo® D el paciente experimenta reacciones adversas limitantes de la dosis frente a uno de los componentes individuales, dicho tratamiento puede sustituirse por la forma de Rasilamlo® D que contenga la dosis más baja del componente a fin de lograr una reducción equiparable de la tensión arterial con una mejor tolerabilidad.

Pacientes que reciben un tratamiento adecuado con aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos independientes

Si el paciente ya recibe una asociación de aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida en comprimidos independientes, dicha asociación puede sustituirse por un solo comprimido de Rasilamlo® D que contenga las mismas dosis de los componentes a fin de propiciar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Debido a la hidroclorotiazida, Rasilamlo® D está contraindicado en los pacientes con anuria (ver "CONTRAINDICACIONES"). Rasilamlo® D no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min) (ver "ADVERTENCIAS" y "*Propiedades Farmacocinéticas*").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Los diuréticos tiazídicos como monoterapia son ineficaces en pacientes con insuficiencia renal grave (FG<30 mL/min), pero pueden ser útiles en estos pacientes, cuando se utilizan con precaución en combinación con un diurético de asa, aún en pacientes con FG<30 mL/min.

La dosis de ajuste no es requerida en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "*Propiedades Farmacocinéticas*").

Disfunción hepática

Debido a la hidroclorotiazida y a la amlodipina, especial precaución debe tenerse cuando se administre Rasilamlo® D en los pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "ADVERTENCIAS" Y "*Propiedades Farmacocinéticas*").

Pacientes pediátricos

Todavía no se ha confirmado la inocuidad y la eficacia de Rasilamlo® D en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad), de modo que no se recomienda el uso del medicamento en esta población.

Pacientes de avanzada edad (mayor o igual a 65 anos)

No es necesario ajustar la dosis inicial en esta población de pacientes (ver "*Propiedades Farmacocinéticas*").

CONTRAINDICACIONES

Rasilamlo® D está contraindicado durante la gestación (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad"), anuria, hipersensibilidad a alguno de los componentes de Rasilamlo® D o a otros derivados de sulfonamidas.

Rasilamlo® D en combinación con ARA II o IECA en pacientes con diabetes mellitus tipo II está contraindicado.

ADVERTENCIAS

Riesgo de disfunción renal / Alteraciones de los electrólitos séricos

Como otros agentes que actúan en el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA), aliskiren puede incrementar los niveles de potasio, creatinina sérica y urea en sangre. El incremento de potasio sérico puede ser exacerbado por el uso concomitante de agentes que actúan sobre el SRAA o el uso de AINEs.
Los pacientes con diabetes mellitus presentan un riesgo incrementado de hipercalemia durante la terapia con aliskiren.
Se sugiere un control adecuado y estricto de los electrolitos séricos para detectar posibles alteraciones de estos (potasio) al inicio y durante la terapia con Rasilamlo® D.
El empeoramiento de la función renal puede ocurrir en pacientes tratados con aliskiren y otros agentes que actúan en forma concomitante sobre el SRAA o AINEs , en aquellos pacientes con enfermedad renal previa, diabetes mellitus, o con otras condiciones que predispongan disfunción renal.
Los diuréticos tiazídicos pueden precipitar la aparición de hipopotasemia o exacerbar la hipopotasemia preexistente. Los diuréticos tiazídicos deberían administrarse con precaución en pacientes con condiciones que impliquen una mayor pérdida de potasio, como nefropatías perdedoras de sal e insuficiencia renal de origen pre-renal

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

(cardiogénico). Si la hipopotasemia se acompaña de signos clínicos (por ejemplo, debilidad muscular, paresias, o alteraciones del ECG), debe discontinuarse el tratamiento con Rasilamlo® D. Se recomienda la corrección de la hipopotasemia y cualquier hipomagnesemia coexistente antes del inicio del tratamiento con las tiazidas. Las concentraciones séricas de potasio y magnesio deberían revisarse periódicamente. Todos los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos deben ser controlados debido a los posibles desequilibrios de los electrolitos, especialmente del potasio.

La angiotensina II es un compuesto intermedio del vínculo entre la renina y la aldosterona, de modo que al coadministrar aliskiren la reducción del potasio sérico es menos pronunciada que la que se observa con la hidroclorotiazida sola (ver "REACCIONES ADVERSAS" y "Interacciones").

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

Pacientes con hiponatremia o hipovolemia

En pacientes con hiponatremia y/o hipovolemia graves, como los que reciben altas dosis de diuréticos, puede aparecer hipotensión sintomática en raras ocasiones después de iniciar el tratamiento con Rasilamlo® D. Rasilamlo® D debería utilizarse sólo después de la corrección de cualquier depleción pre-existente de sodio y/o volumen plasmático. De lo contrario, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica.

En los pacientes con hipertensión arterial no complicada que han recibido Rasilamlo® D en ensayos comparativos breves, la incidencia de hipotensión ha sido baja (0,3%).

Pacientes con deterioro renal previo

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (FG≥30 mL/min, ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "*Propiedades Farmacocinéticas*"). Rasilamlo® D no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa (FG<30 mL/min).

En pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 mL/min) no está recomendada la administración de Rasilamlo® D solo o en combinación con otros agentes que actúan sobre el SRAA.

Pacientes con estenosis de la arteria renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

Amlodipina es ampliamente metabolizada por el hígado. Debido a la hidroclorotiazida y a la amlodipina, especial precaución debe tenerse cuando se administre Rasilamlo® D a pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Pacientes con estenosis de las válvulas aórtica o mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como todos los vasodilatadores, se requiere un especial cuidado a la hora de administrar amlodipina a pacientes que sufren de estenosis de las válvulas aórtica o mitral o de una miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Pacientees con insuficiencia cardíaca

En general, los antagonistas del calcio, como amlodipina, deben utilizarse con cuidado en los pacientes aquejados de una insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*).

Pacientes con infarto agudo de miocardio

En especial, los pacientes con enfermedad coronaria con lesiones obstructivas severas, después del inicio o incremento de la dosis de amlodipina, pueden presentar empeoramiento de la angina o bien padecer un infarto agudo de miocardio.

Lupus eritematoso sistémico

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

Otras alteraciones metabólicas

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

General

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

Uso concomitante con ciclosporina A o itraconazol

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

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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).

Glaucoma agudo de ángulo estrecho

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

PRECAUCIONES

Interacciones:

Rasilamlo® D

Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con hipertensión no reveló ningún cambio clínicamente importante en la exposición (ABC) o la $C_{máx}$ de aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida en el estado estable en comparación con las combinaciones terapéuticas correspondientes.

Antiinflamatorios no esteroides (AINEs): en pacientes con edad avanzada, con hipovolemia (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 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. La administración concomitante de AINEs puede reducir el efecto diurético y antihipertensivo del componente tiazídico de Rasilamlo® D. La hipovolemia concurrente puede inducir a una insuficiencia renal aguda.

Aliskiren

Aliskiren tiene poca capacidad de interacción con otros medicamentos.

En los estudios de farmacocinética clínica de aliskiren no se han identificado interacciones clínicamente importantes con ninguno de los compuestos investigados que se enumeran a continuación: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isosorbida, irbesartan, digoxina, ramipril, valsartan, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni la de esas sustancias coadministradas.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Urosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

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

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

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

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

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

Amlodipina

Simvastatina: la administracion concomitante de multiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg simvastatina produjo un incremento del 77% de la exposición de simvastatina comparada con simvastatina sola. Se recomendó limitar la dosis de simvastatina a 20 mg día en pacientes tratados con amlodipina.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Drosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Inhibidores CYP3A4: la administración concomitante de diltiazem 180 mg diaros con 5 mg de amlodipina en pacientes hipertensos de edad avanzada produjo un incremento de 1,6 veces de la exposición sistema de amlodipina. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (ejemplo: ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden incrementar la concentración plasmática de amlodipina mayor que diltiazem. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se administra amlodipina con inhibidores de la CYP3A4.

Inductores CYP3A4: No hay información disponible sobre el efecto cuantitativo de los inductores de la CYP3A4 sobre amlodipina. Los pacientes deberían ser monitoreados para un efecto clínico adecuado cuando la amlodipina es co-administrada con inductores de la CYP3A4.

Amlodipina ha sido administrado sin problemas de toxicidad de forma simultánea con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), nitratos orgánicos de efecto prolongado, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Hidroclorotiazida

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

Otras drogas antihipertensivas: las tiazidas potencian el efecto antihipertensivo de otras drogas antihipertensivas (ej. guanetidina, metildopa, beta-bloqueantes, vasodilatadores, bloqueantes de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina e inhibidores directos de la renina).

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

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

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

Antidiabéticos: las tiazidas pueden alterar la tolerancia a la glucosa. Puede ser necesario reajustar las dosis de insulina y de antidiabéticos orales (ver "ADVERTENCIAS").

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

AINEs e Inhibidores selectivos de la Cox-2: la coadministración de AINEs (por ejemplo, un derivado del ácido salicílico, la indometacina) puede debilitar la actividad

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de Rasilamlo® D. La hipovolemia asociada puede inducir una insuficiencia renal aguda.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se tienen suficientes datos sobre el uso de aliskiren en mujeres embarazadas. Aliskiren no ha sido teratógeno ni en la rata ni en el conejo, pero otras sustancias que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte neonatal. Como cualquier otro medicamento que ejerce una acción directa sobre el SRA, aliskiren no debe administrarse durante el embarazo, ni tampoco en mujeres que hayan planificado quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un fármaco activo sobre el SRA deben advertir a las mujeres fértiles contra el riesgo de utilizar dichos fármacos durante la gestación.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre el uso de amlodipina en mujeres embarazadas. Los estudios de amlodipina en animales han revelado signos de toxicidad para la función reproductiva a la dosis de 8 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg (ver "*Datos sobre toxicidad preclínica*"). Se desconoce el riesgo para el ser humano.

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

Rasilamlo® D no debe administrarse durante la gestación, ni tampoco a mujeres que estén planificando quedarse embarazadas (ver "CONTRAINDICACIONES"). Si una mujer se queda embarazada durante la terapia, debe suspenderse la administración de Rasilamlo® D tan pronto como sea posible.

Lactancia

Se desconoce si aliskiren o amlodipina pasan a la leche materna. Aliskiren se excreta en la leche de las ratas lactantes. Hidroclorotiazida pasa a la leche materna.

Por consiguiente, no es prudente que las madres que amamantan tomen Rasilamlo® D.

Fertilidad

No hay información disponible de los efectos de amlodipina sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en ratas no han mostrado efectos de amlodipina en la fertilidad (ver "*Datos sobre toxicidad preclínica*").

Efectos sobre la capacidad de manejo de vehículos y uso de maquinarias:

Lo mismo que con otros antihipertensivos, se aconseja cautela al conducir u operar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Rasilamlo® D

Rasilamlo® D se ha administrado a más de 1155 pacientes en ensayos clínicos finalizados, incluso a 182 de ellos durante un año o más. El tratamiento con Rasilamlo® D fue bien tolerado en dosis de hasta 300/10/25 mg, con una incidencia general de eventos adversos similar a la de las asociaciones dobles correspondientes. La incidencia de eventos adversos no guardó relación alguna con el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el grupo étnico del paciente. Los eventos adversos han sido, por lo general, de naturaleza leve y transitoria. El tratamiento debió interrumpirse a causa de un acontecimiento clínico adverso en el 3,6% de los pacientes tratados con Rasilamlo® D, en el 2,4% de los que recibieron aliskiren-amlodipina, en el 0,7% del grupo de aliskiren-hidroclorotiazida y en el 2,7% de los que recibieron amlodipina-hidroclorotiazida.

No se detectó ninguna reacción adversa nueva asociada específicamente a Rasilamlo® D, aparte de las ya conocidas de las monoterapias correspondientes.

El edema periférico es una reacción adversa conocida del amlodipina, que depende de la dosis administrada. En un breve estudio comparativo con asociaciones dobles, la incidencia de edema fue del 7,1% con Rasilamlo D y del 8,0% con aliskiren-amlodipina, del 4,1% con amlodipina-hidroclorotiazida y del 2,0% con aliskiren-hidroclorotiazida.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elea Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Otros acontecimientos adversos posibles con los fármacos individuales

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

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren fue bien tolerado, con una incidencia general de eventos adversos similar a la del placebo hasta la dosis de 300 mg. Los eventos adversos han sido generalmente leves y transitorios y solo en ocasiones han exigido la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

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

La incidencia de tos fue similar en los pacientes que recibieron placebo (0,6%) o aliskiren (0,9%).

Las reacciones adversas o experiencias adversas observadas (Tabla 1 y Tabla 2) se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: *muy frecuentes* (≥ 1/10); *frecuentes* (≥1/100, <1/10); *poco frecuentes* (≥1/1000, <1/100); *raras* (≥1/10 000, <1/1000); *muy raras* (<1/10 000), incluidas las notificaciones aisladas. Dentro de cada frecuencia, las reacciones adversas están listadas de acuerdo al un orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 - Reacciones adversas con aliskiren

Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Diarrea.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuente:	Exantema.
Poco frecuente:	Reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.
Investigaciones	
Frecuente:	Hipercalemia.
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuente:	Hipersensibilidad.
Rara:	Deterioro renal.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Mareos.
Trastornos del sistema nervioso	
Rara:	Hipotensión.
Trastornos del sistema inmunitario	
Rara:	Hipersensibilidad.

Acontecimientos post-comercialización: Edema periférico (de frecuencia desconocida), aumento de la concentración plasmática de creatinina (de frecuencia desconocida).

Hemoglobina y hematócrito: Se han observado leves disminuciones de la hemoglobina y del hematócrito (una reducción media de alrededor de 0,05 mmol/L y de 0,16% del volumen porcentual, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

tratamiento debido a anemias. Este efecto también se observa con otros agentes que actúan en el SRAA, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensinaII.

Potasio sérico: Los aumentos del potasio sérico fueron pequeños e infrecuentes en los pacientes con hipertensión arterial idiopática tratados con aliskiren solamente (del 0,9%, frente al 0,6% con placebo). No obstante, en un estudio en el que el aliskiren se utilizó asociado a un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en una población diabética, los aumentos del potasio sérico fueron más frecuentes (del 5,5%) (ver "CONTRAINDICACIONES").

Supervisar metódicamente los electrólitos y la función renal cuando sea utilizado aliskiren.

Amlodipina

Otros acontecimientos adversos comunicados con la amlodipina en monoterapia, con independencia de su asociación causal con el fármaco de estudio, son listaedos en la Tabla 2 siguiente:

Debido a que los ensayos clínicos con amlodipina se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra droga, pudiendo no reflejar las tasas observadas en la práctica (en la vida real).

Tabla 2 - Reacciones adversas con amlodipina

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIAS
Trastorno del sistema hematológico	
Leucocitopenia	*Muy raras*
Trombocitopenia	*Muy raras*
Trastornos del sistema inmune	
Reacciones alérgicas	*Muy raras*
Trastornos de la nutrición y metabolismo	
Hiperglucemia	*Muy raras*
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	*Poco frecuente*
Cambios del humor incluyendo ansiedad	*Poco frecuente*
Trastornos del sistema nervioso	
Mareos	*Frecuente*
Cefalea	*Frecuente*
Somnolencia	*Frecuente*
Temblor	*Poco frecuente*
Hipoestesia	*Poco frecuente*
Disgeusia	*Poco frecuente*
Parestesias	*Poco frecuente*
Síncope	*Poco frecuente*
Hipertonia	*Muy raras*
Neuropatía periférica	*Muy raras*

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIAS
Trastornos oculares	
Diplopía	*Poco frecuente*
Deterioro visual	*Poco frecuente*
Trastornos auditivos y del laberinto	
Tinnitus	*Poco frecuente*
Trastornos cardiacos	
Palpitaciones	*Frecuente*
Arritmias	*Muy raras*
Fibrilación auricular	*Muy raras*
Bradicardia	*Muy raras*
Taquicardia ventricular	*Muy raras*
Infarto de miocardio	*Muy raras*
Trastornos vasculares	
Flushing (enrojecimiento)	*Frecuente*
Hipotensión	*Poco frecuente*
Vasculitis	*Muy raras*
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Disnea	*Poco frecuente*
Rinitis	*Poco frecuente*
Tos	*Muy raras*
Trastornos gastrointestinales	
Dolor Abdominal	*Frecuente*
Nauseas	*Frecuente*
Vómitos	*Poco frecuente*
Dispepsia	*Poco frecuente*
Sequedad bucal	*Poco frecuente*
Constipación	*Poco frecuente*
Diarrea	*Poco frecuente*
Pancreatitis	*Muy raras*
Gastritis	*Muy raras*
Hiperplasia gingival	*Muy raras*
Trastornos hepatobiliares	
Hepatitis	*Muy raras*
Ictericia	*Muy raras*
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	
Alopecia	*Poco frecuente*
Hiperhidrosis	*Poco frecuente*
Prurito	*Poco frecuente*

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIAS
Rash	*Poco frecuente*
Purpura	*Poco frecuente*
Alteración de la pigmentación cutánea	*Poco frecuente*
Fotosensitibilidad	*Poco frecuente*
Angioedema	*Muy raras*
Urticaria	*Muy raras*
Eritema multiforme	*Muy raras*
Síndrome de Stevens-Johnson	*Muy raras*
Trastornos del tejido conectivo y del musculoesquelético	
Dolor lumbar	*Poco frecuente*
Espasmo muscular	*Poco frecuente*
Mialgia	*Poco frecuente*
Artralgia	*Poco frecuente*
Trastornos renales y urinarios	
Trastornos de la micción	*Poco frecuente*
Nocturia	*Poco frecuente*
Polaquiuria	*Poco frecuente*
Trastornos mamarios y del sistema reproductivo	
Ginecomastia	*Poco frecuente*
Disfunción eréctil	*Poco frecuente*
Trastornos generales y del sitio de administración	
Edema	*Frecuente*
Fatiga	*Frecuente*
Astenia	*Poco frecuente*
Dolor	*Poco frecuente*
Malestar	*Poco frecuente*
Dolor de pecho	*Poco frecuente*
Investigaciones	
Pérdida de peso	*Poco frecuente*
Aumento de peso	*Poco frecuente*
Incremento de las enzimas hepáticas *(asociado frecuentemente con colestasis)*	*Muy raras*

Hidroclorotiazida

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

Trastornos del metabolismo y la nutrición: principalmente con dosis elevadas, hipokalemia, hiperlipidemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

hipercalcemia, hiperglucemia, glucosuria y empeoramiento del estado metabólico diabético, alcalosis hipoclorémica.

Trastornos cardíacos y vasculares: hipotensión ortostática (*frecuente*), que puede agravarse con las bebidas alcohólicas o los anestésicos o los sedantes; arritmia (*rara*), vasculitis necrosante (*muy rara*).

Trastornos del sistema nervioso central y periférico: cefalea, mareo, parestesia (*raras*).

Trastornos gastrointestinales y hepatobiliares: náuseas y vómitos leves (*frecuentes*); malestar abdominal, estreñimiento, diarrea, colestasis o ictericia (*raras*); pancreatitis (*muy rara*).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia, a veces con púrpura (*rara*); leucocitopenia, agranulocitosis, falla de la médula ósea, anemia hemolítica (*muy raras*).

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad (*muy raras*).

Trastornos psiquiátricos: depresión (*rara*), alteraciones del sueño.

Trastornos del sistema respiratorio: dificultad respiratoria, incluidos la neumonitis y el edema pulmonar (*muy raras*).

Trastornos cutáneos y subcutáneos: Urticaria y otras formas de exantema (*frecuente*); reacciones de fotosensibilidad (*raras*), necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares al lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo (*muy raras*).

Trastornos de los órganos de los sentidos: trastornos visuales (*raras*).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: disminución del apetito (*frecuente*).

Trastornos del sistema reproductor: impotencia (*frecuente*).

Reacciones adversas notificadas durante la etapa de post-comercialización

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen casos de sobredosis con Rasilamlo® D.

La manifestación más probable de una sobredosis es la hipotensión relacionada con el efecto antihipertensivo de la asociación de aliskiren, amlodipina e hidroclorotiazida. En caso de hipotensión sintomática, se debe instaurar un tratamiento de apoyo.

La sobredosis de amlodipina puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso con choque (*shock*) y muerte del paciente, durante el tratamiento. La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosis de amlodipina requiere de un soporte cardiovascular activo

Novartis Argentina S.A.
Co-Director Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

incluyendo el monitoreo de la función respiratoria y cardiaca, elevación de las extremidades, atención del volumen circulante y del ritmo diurético.

Un vasoconstrictor puede ser útil para restaurar el tono vascular y la presión arterial, descartando contraindicación alguna de su empleo.

Si la ingestión es reciente, considérese la inducción del vómito o el lavado gástrico.

Se ha visto que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipina o en las dos horas posteriores a la ingestión reduce significativamente la absorción de amlodipina.

El gluconato de calcio intravenoso puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales de calcio.

No es probable que amlodipina se elimine por diálisis, pero hidroclorotiazida puede eliminarse por esa vía.

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 este prospecto con atención antes de comenzar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto. Podría necesitar leerlo nuevamente.
- Consulte con su médico o farmacéutico para información adicional.
- Este medicamento ha sido prescripto para usted. No lo entregue a otro ni lo utilice para tratar otras enfermedades.
- Si alguno de los efectos adversos lo afecta severamente, o si observa algún efecto adverso no incluido en este prospecto, infórmeselo a su médico o farmacéutico.

Contenidos del prospecto para el paciente:

1. Qué es Rasilamlo® D y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Rasilamlo® D
3. Cómo tomar Rasilamlo® D
4. Efectos adversos posibles

1. Qué es Rasilamlo® D y para qué se utiliza

Qué es Rasilamlo® D

Este medicamento se llama Rasilamlo® D y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene dos principios activos, aliskiren (150 mg ó 300 mg), amlodipina (5 mg ó 10 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ó 25 mg). Estas sustancias ayudan a controlar la presión arterial elevada (hipertensión).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grosa
Co-Directora Tecnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Para qué se utiliza Rasilamlo® D

Rasilamlo® D se utiliza para el tratamiento de la tensión arterial alta. La tensión arterial alta exige un esfuerzo adicional del corazón y las arterias. Si no se trata, puede dañar a varios órganos del cuerpo. Entre los órganos especialmente vulnerables a las lesiones que produce la tensión arterial alta figuran el corazón, el cerebro, el riñón, los vasos sanguíneos y los ojos. La tensión arterial alta puede provocar derrames cerebrales (accidentes cerebrovasculares), insuficiencias cardíacas, ataques cardíacos (infartos de miocardio) o lesiones en las retinas de los ojos. La tensión arterial alta aumenta el riesgo de ataques al corazón. La reducción de la tensión arterial a su nivel normal reduce el riesgo de padecer dichos trastornos.

Como actúa Rasilamlo® D

Aliskiren pertenece a una nueva clase de medicamentos conocidos como *inhibidores directos de la renina,* que ayudan a disminuir la tensión arterial alta. Los inhibidores directos de la renina reducen la cantidad de angiotensina II que el organismo es capaz de producir. La angiotensina II hace que los vasos sanguíneos se contraigan, lo cual aumenta la tensión arterial. La reducción de la cantidad de angiotensina II permite que se relajen los vasos sanguíneos y ello disminuye la tensión arterial.

Amlodipina pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como *antagonistas del calcio* (o bloqueantes de los canales del calcio), que ayudan a reducir la tensión arterial alta. Amlodipina hace que los vasos sanguíneos se dilaten y se relajen, provocando el descenso de la tensión arterial.

Hidroclorotiazida pertenece a la clase de los denominados *diuréticos tiazídicos.* Esta sustancia aumenta la excreción de orina (la diuresis) y ello también reduce la tensión arterial.

Si tiene alguna duda sobre el modo de acción de Rasilamlo® D o si desea conocer el motivo de su prescripción pregunte a su médico de cabecera.

2. Antes de tomar Rasilamlo® D

Siga las indicaciones de su médico cuidadosamente. Ellas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.
Es posible que deba realizarse exámenes de sangre antes y durante el tratamiento con Rasilamlo® D. Mediante los mismos se supervisarán los niveles de electrolitos (como potasio, sodio, calcio o magnesio) en la sangre, y también se podrá controlar su función renal.

No tome Rasilamlo® D

- Si usted es alérgico (hipersensible) a aliskiren, amlodipina o a otras dihidropiridinas (antagonistas del calcio, un grupo de medicamentos antihipertensivos al que pertenece amlodipina), hidroclorotiazida o a las sulfonamidas o a cualquiera de los componentes de Rasilamlo® D que figuran al inicio de este prospecto.
- Si sufre de una incapacidad para excretar orina (anuria).
- Si está embarazada o ha planificado estarlo.
- Si usted padece diabetes tipo II (también llamada diabetes mellitus no insulino dependiente) y está tomando medicamentos de la clase de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina (ARA II) o Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) al mismo tiempo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Director Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

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

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

Tenga especial cuidado con Rasilamlo® D

- Si usted sufre de alergia o de asma.
- Si padece vómitos o diarrea o toma algún diurético (un medicamento que aumenta la cantidad de orina excretada).
- Si sufre de un problema grave del riñón con síntomas tales como disminución del ritmo diurético (u otra condición que puede impactar sobre la función renal) o de un estrechamiento o una obturación de las arterias que irrigan el riñón. Es especialmente importante, si usted esta tomando otras drogas que actúan sobre el SRAA (ver también "No tome Rasilamlo® D") o ciertos tipos de analgésicos llamadas drogas antiinflamatorios no esteriodeas (AINEs) (ver también "Qué es Rasilamlo® D y para qué se utiliza"). Su médico debe chequear sus niveles de electrolitos (principalmente potasio) en sangre y también su función renal
- Si padece trastornos en el hígado (insuficiencia hepática).
- Si sufre de una enfermedad en el corazón o si experimentó ataques cardiacos.
- Si está tomando ciclosporina (un medicamento que se utiliza para evitar el rechazo de un órgano trasplantado o en enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide o la dermatitis atópica) o itraconazol (un medicamento que se utiliza para tratar las infecciones causadas por hongos, es decir, fúngicas).
- Si tiene fiebre, sarpullido en el rostro y dolor en las articulaciones, que pueden ser signos de lupus eritematoso, o si tiene antecedentes de lupus eritematoso.
- Si su concentración sanguínea de azúcar es alta (diabetes).
- Si le han dicho que tiene concentraciones altas de colesterol o de triglicéridos en la sangre.
- Si le han dicho que tiene concentraciones bajas de potasio (con o sin síntomas como debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal) o de magnesio en la sangre.
- Si tiene un nivel bajo de sodio en la sangre (con o sin síntomas como cansancio, confusión, espasmos musculares y convulsiones).
- Si tiene un nivel elevado de ácido úrico en sangre.
- Si le han dicho que tiene una concentración alta de calcio en la sangre (con o sin síntomas como náuseas, vómitos, constipación, dolor de estómago, mayor frecuencia urinaria, sed, debilidad muscular, y espasmos musculares).

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

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

Si experimenta mareos y/o sensación de desmayo al inicio o durante el tratamiento con Rasilamlo® D, **llame a su médico a la brevedad.**

Si experimenta una disminución de capacidad visual o dolor de ojos, llame a su médico a la brevedad. Estos pueden ser síntomas de un aumento de la presión en

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

los ojos y pueden ocurrir en cuestión de horas a semanas desde el inicio del tratamiento con Rasilamlo® D. Si no se trata, esto puede conducir a la pérdida permanente de la visión

Uso de otros medicamentos

Si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, dígaselo al médico o al farmacéutico, incluso si los ha comprado sin receta. Esos medicamentos pueden ser:

- Diuréticos, unos medicamentos que aumentan la cantidad de orina excretada, especialmente los diuréticos ahorradores de potasio.
- Suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio.
- Ciclosporina, un medicamento utilizado para evitar el rechazo de un órgano trasplantado o como tratamiento de otras afecciones, como la artritis reumatoide o la dermatitis atópica.
- Ketoconazol, un medicamento utilizado para el tratamiento de las infecciones fúngicas.
- Itraconazol, un medicamento utilizado para el tratamiento de las infecciones fúngicas.
- Simvastatina o atorvastatina, medicamentos utilizados para el tratamiento del colesterol alto.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del SIDA o infecciones con HIV (tales como ritonavir, indinavir).
- Furosemida, un medicamento empleado para el tratamiento de ciertos trastornos del corazón (insuficiencia cardíaca) o del edema.
- Verapamilo, un medicamento utilizado para el tratamiento de la tensión arterial alta o de las enfermedades del corazón.
- Antiarrítmicos (medicamentos utilizados para tratar problemas cardíacos).
- Algunos antinfecciosos, como la anfotericina o la penicilina G.
- Medicamentos contra las úlceras y la inflamación del esófago (carbenoxolona).
- Litio, antidepresivos, antipsicóticos, medicamentos utilizados para el tratamiento de algunas enfermedades mentales.
- Metildopa, un medicamento utilizado para el tratamiento de la tensión arterial alta.
- Antiepilépticos como la carbamazepina (medicamentos empleados para el tratamiento de las convulsiones).
- Medicamentos que alivian el dolor o la inflamación, especialmente los antinflamatorios no esteroides (AINEs), incluidos los inhibidores selectivos de la Cox-2. Su médico también podría evaluar su función renal.
- Medicamentos similares a la cortisona, corticoesteroides.
- Digoxina u otros glucósidos de la digital (un medicamento para el corazón).
- Relajantes musculares (medicamentos que se usan en las operaciones).
- Alopurinol (un medicamento contra la gota).
- Amantadina (un medicamento utilizado para tratar la enfermedad de Parkinson; también utilizado para tratar ciertas enfermedades virales).
- Ciertos medicamentos contra el cáncer.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

- Anticolinérgicos (medicamentos que se utilizan para el tratamiento de diversos trastornos –como los retortijones del tubo digestivo, los espasmos de la vejiga urinaria, el asma, los mareos, los espasmos musculares o la enfermedad de Parkinson– y también como adyuvantes en la anestesia).
- Diazóxido (utilizado para el tratamiento de la tensión arterial alta).
- Insulina o antidiabéticos orales.
- Colestiramina y colestipol, unas resinas que se utilizan fundamentalmente para el tratamiento de la cantidad elevada de lípidos en la sangre.
- Vitamina D y las sales de calcio.
- Otros medicamentos utilizados para tratar la hipertensión arterial.
- Barbituratos, narcóticos (medicamentos con propiedades inductoras del sueño) y alcohol.
- Aminas presoras, como noradrenalina (sustancias que aumentan la presión arterial).

Uso de Rasilamlo® D con alimentos y bebidas

No existen interacciones con los alimentos y las bebidas: Ud. puede tomar Rasilamlo® D con o sin comida.

Pacientes ancianos (mayores de 65 años)

No existen recomendaciones especiales de dosificación para pacientes mayores de 65 años.

Niños y adolecentes (menores de 18 años)

El uso de Rasilamlo® D no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

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

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

No tome Rasilamlo® D si está amamantando. Y si lo está, dígaselo a su médico.

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

Mujeres en edad fértil

No debe tomar Rasilamlo® D si está embarazada o si lo planea (ver "Embarazo y lactancia").

Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de tomar Rasilamlo® D durante el embarazo.

Conducir vehículos y utilizar maquinarias

Si usted siente mareos después de tomar Rasilamlo® D, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas hasta que los mareos hayan desaparecido.

3. Cómo tomar Rasilamlo® D

Tome siempre Rasilamlo® D exactamente como le ha indicado el médico. Si tiene dudas al respecto, consulte a su médico o farmacéutico.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Los pacientes con tensión arterial alta no suelen advertir los signos de este problema. La mayoría se siente relativamente bien. Por eso, es muy importante que usted tome el medicamento exactamente como le ha indicado el médico o el farmacéutico y que no falte a las consultas con el médico, incluso si se siente bien.

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

Rasilamlo® D es solo de uso oral.

Cuánto tomar de Rasilamlo® D

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

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

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

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

Cuándo tomar de Rasilamlo® D

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

Cómo tomar de Rasilamlo® D

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

Durante cuánto tiempo debe tomar Rasilamlo® D

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado su médico.

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

Si toma más Rasilamlo® D de lo indicado

Si ha tomado demasiados comprimidos de Rasilamlo® D por accidente, hable con médico de inmediato. Usted podría necesitar atención médica.

Si olvida tomar Rasilamlo® D

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

Si suspende la toma Rasilamlo® D

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

4. Efectos adversos posibles

Como todos los medicamentos, Rasilamlo® D puede producir algunos efectos secundarios, aunque no todas las personas padecen esos efectos.

A continuación se mencionan los efectos indeseados potencialmente graves que se han registrado con los productos que contienen solamente aliskiren, amlodipina o hidroclorotiazida como principio activo:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

1897

Aliskiren

Algunos efectos secundarios pueden ser graves:

Efectos secundarios raros (afectan a menos de 1 de 1000 pacientes):

- Reacciones alérgicas con síntomas como sarpullido, picazón e hinchazón del rostro, los labios, la garganta o la lengua que pueden dificultar la respiración o la ingestión (angioedema).
- Reacción alérgica (hipersensibilidad) con síntomas tales como rash, prurito, picazón, dificultad al respirar o tragar, mareos.
- Alteraciones renales con síntomas tales como deterioro severo del ritmo diurético (diuresis) insuficiencia renal.

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).
- Alteraciones renales con síntomas tales como deterioro del ritmo diurético (deterioro renal),

Si usted padece alguno de esos efectos, dígaselo a su médico de inmediato.

Otros posibles efectos secundarios son:

Efectos secundarios frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Diarrea.
- Altos niveles de potasio en sangre (pudiendo desencadenar graves casos de espasmos musculares y el ritmo cardíaco anormal). Su médico deberá chequearlo regularmente.
- Mareos.

Efectos secundarios poco frecuentes (afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes):

- Erupción cutánea.
- Presión arterial baja.

Si alguno de ellos **lo afecta gravemente, dígaselo a su médico.**

Otros efectos secundarios de notificaciones espontáneas:

- Edema con hinchazón de las manos, los tobillos o los pies. Resultados anómalos en las pruebas de la función renal.

Si alguno de ellos **lo afecta gravemente, dígaselo a su médico.**

Amlodipina

Algunos eventos adversos serios pueden ser

Si Ud. experimenta

- Erupción cutánea con o sin dificultades para respirar (posibles signos de reacciones alérgicas).
- Sangrado espontáneo y/o hematomas (posibles síntomas de trombocitopenia).
- Fiebre, dolor de garganta o úlcera en boca debido a infecciones (posibles síntomas de leucocitopenia).
- Sensación de entumecimiento u hormigueo con sensación de ardor en los dedos de manos y pies (posibles síntomas de neuropatía periférica).
- Latidos cardíacos irregulares (posibles síntomas de fibrilación auricular).
- Baja frecuencia cardiaca (posibles síntomas de bradicardia).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

- Dolor repentino y opresivo de pecho (posibles síntomas de infarto de miocardio).
- Rash, manchas rojo púrpura, fiebre, picazón (posibles síntomas de vasculitis).
- Dolor severo en la zona superior del abdomen (posibles síntomas de pancreatitis).
- Presencia de ojos y piel amarillentos, nauseas, pérdida del apetito, orina ligeramente coloreada (posible síntomas de hepatitis).
- Hinchazón principalmente de cara y garganta (posibles síntomas de angioedema).
- Rash, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o la boca, descamación de la piel (posibles síntomas de eritema multiforme).
- Rash, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o la boca, descamación de la piel fiebre (posibles síntomas del Síndrome de Steven Johnson).

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

Algunos de estos efectos son frecuentes *(pueden afectar de 1 a 10 de cada 100 pacientes)*:

- Palpitaciones.
- Enrojecimientos (flushing).
- Dolor abdominal.
- Nauseas.
- Edema.
- Cansancio (fatiga).

Algunos de estos efectos son poco frecuentes *(pueden afectar de 1 a 10 de cada 1000 pacientes)*:

- Insomnio.
- Cambios del humor incluyendo ansiedad.
- Temblores (tremor).
- Pérdida de la sensibilidad en la piel (hipoestesia).
- Alteraciones del sentido del gusto (disgeusia).
- Hormigueo o entumecimiento (parestesia).
- Pérdida súbita de la conciencia (síncope).
- Trastornos en la vista (deterioro visual)
- Visión doble (diplopía).
- Zumbidos en los oídos (tinnitus).
- Mareos (hipotensión).
- Falta de aire, disnea.
- Congestión nasal y estornudos (rinitis).
- Vómitos.
- Molestias en el estómago después de las comidas (dispepsia).
- Sequedad bucal.
- Constipación.
- Diarrea.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

1897

- Pérdida del cabello (alopecia).
- Sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Picazón (pruritos).
- Erupción cutánea.
- Manchas de color purpura en piel (purpura).
- Decoloración de la piel.
- Aumento de la sensibilidad de la piel al sol (fotosensibilidad).
- Dolor de espalda.
- Espasmos musculares.
- Dolor muscular (mialgia).
- Dolor articular (artralgia).
- Dificultad para orinar.
- Aumento de la frecuencia urinaria durante la noche (nocturia).
- Frecuentes micciones de pequeñas cantidades de orina (polaquiuria).
- Agrandamiento mamario en el hombre (ginecomastia).
- Incapacidad de lograr o mantener una erección (disfunción eréctil).
- Debilidad (astenia).
- Dolor.
- Malestar general.
- Dolor de pecho.
- Pérdida de peso.
- Aumento de peso.

Algunos de estos efectos son muy raros *(pueden afectar de 1 a 10 de cada 10000 pacientes)*:

- Alto nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia).
- Bajo control de los movimientos del cuerpo (hipertonía).
- Latidos irregulares del corazón (arritmia).
- Latidos rápidos del corazón (taquicardia ventricular).
- Tos.
- Dolor estomacal, náuseas (gastritis).
- Sangrado, agrandamiento o sensibilidad en las encías (hiperplasia gingival).
- Ojos y piel amarillentos (ictericia).
- Incremento de las enzimas hepáticas (asociado frecuentemente con colestasis).

Si usted padece alguno de esos efectos, dígaselo a su médico de inmediato.

Otros posibles efectos secundarios son:

- Temblores, debilidad (astenia), somnolencia, malestar general, mareos.
- Dolor de estómago y náuseas (dolor en la parte superior del abdomen, gastritis), sangrado, encías sensibles o hinchadas (hiperplasia gingival), hábito defecatorio alterado, heces blandas (diarrea), anomalías en las pruebas de la función hepática (cifras elevadas de las enzimas hepáticas), malestar estomacal después de las comidas (dispepsia), náuseas o vómitos, aumento o disminución de peso, gusto alterado (disgeusia), boca seca.
- Dolor de pecho (no relacionado con el corazón; dolor de origen no cardíaco).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

- Hormigueo o adormecimiento (parestesia).
- Dolor en las articulaciones (artralgia), dolor muscular (mialgia), espasmos musculares.
- Cambios de humor, insomnio.
- Nariz tapada o con abundante moco y estornudos (rinitis), sensación de falta de aire (disnea), tos.
- Pérdida de cabello (alopecia), manchas púrpuras en la piel (púrpura), cambio de color de la piel, piel seca, sarpullido, sarpullido con picazón (urticaria), picazón (prurito), transpiración excesiva (hiperhidrosis).
- Ruidos (por ejemplo, respiración ruidosa: sibilancias) en los oídos (acúfenos), trastornos visuales.
- Mayor frecuencia urinaria, mayor frecuencia urinaria nocturna (nocturia), dificultad para excretar la orina (trastorno de la micción), excreción frecuente de cantidades relativamente pequeñas de orina (polaquiuria).
- Concentración alta de azúcar en la sangre (hiperglucemia).
- Incapacidad para lograr o mantener una erección (impotencia), agrandamiento de las mamas en el varón (ginecomastia).
- Cefalea.

Si alguno de ellos lo afecta gravemente, dígaselo al médico.

Hidroclorotiazida

Algunos efectos secundarios pueden ser graves (raros o muy raros):

- Ojos o piel amarillos (colestasis o ictericia).
- Latido irregular del corazón (arritmia).
- Sangrado o hematomas espontáneos, a veces por debajo de la piel, lo cual es un signo de una disminución de la cantidad de trombocitos (trombocitopenia, a veces con púrpura).
- Sarpullido, manchas rojizo-púrpuras, fiebre, picazón (síntomas de una inflamación de los vasos sanguíneos, también conocida como *vasculitis*).
- Sarpullido, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme).
- Sarpullido en el rostro, dolor en las articulaciones, trastornos musculares, fiebre (lupus eritematoso).
- Dolor agudo en la parte superior del estómago (pancreatitis).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (leucocitopenia).
- Fiebre, dolor de garganta, infecciones más frecuentes (agranulocitosis).
- Debilidad, hematomas e infecciones frecuentes (depresión de la médula ósea/pancitopenia/anemia aplásica).
- Piel pálida, cansancio, sensación de falta de aire, orina oscura (anemia hemolítica).
- Sarpullido, picazón, ronchas, dificultad para respirar o para deglutir, mareos (reacción de hipersensibilidad).
- Dificultad respiratoria con fiebre, tos, respiración ruidosa (sibilancias), sensación de falta de aire (disnea, incluye la neumonitis y el edema pulmonar).
- Disminución grave de la producción de orina (posibles signos de trastornos

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

1897

renales o falla renal).

- Disminución de la visión o dolor de ojos debido a un aumento de la presión ocular (posibles signos de glaucoma agudo de ángulo estrecho).

Si usted padece alguno de esos efectos, **dígaselo a su médico de inmediato.**

Otros efectos secundarios:

Frecuentes:

- Sarpullido con picazón u otras formas de sarpullido (urticaria u otras formas de erupción cutánea).
- Disminución del apetito.
- Náuseas y vómitos leves.
- Desmayo o sensación de vahído, que puede agravarse debido a bebidas alcohólicas, anestésicos o sedantes (hipotensión ortostática).
- Incapacidad para lograr o mantener una erección.

Raros:

- Mareos,
- Mayor sensibilidad al sol (fotosensibilidad).
- Malestar abdominal.
- Estreñimiento o heces blandas (diarrea).
- Dolor de cabeza.
- Trastornos del sueño.
- Depresión.
- Hormigueo o adormecimiento (parestesia).
- Trastornos visuales.

Si alguno de ellos **lo afecta gravemente, dígaselo a su médico.**

Otros efectos adversos identificados a partir de notificaciones espontáneas:

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

Presentaciones:

Envases conteniendo 7, 14, 28, 30, 56, 90 y 98 comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación y almacenamiento

No conservar a temperatura mayor a 30°C - Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suiza.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.556

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

ORIGINAL

1897

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

CDS: 13/01/2012.-

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada