



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

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

DISPOSICIÓN N° 7518

BUENOS AIRES, 03 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015868-11-8 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 150/5 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 150/10 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 300/5 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 300/10 / AMLODIPINA - ALISKIRENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 150 mg; 10 mg - 150 mg; 5 mg - 300 mg; 10 mg - 300 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 56.235.

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.

5
9 4



DISPOSICIÓN N° 7518

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 167 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 150/5 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 150/10 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 300/5 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 300/10 / AMLODIPINA - ALISKIRENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 150 mg; 10 mg - 150 mg; 5 mg - 300 mg; 10 mg -

5
1



DISPOSICIÓN N° **7518**

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

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

300 mg, respectivamente, aprobada por Certificado N° 56.235 y Disposición N° 2434/11, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 31 a 96.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2434/11 los prospectos autorizados por las fojas 31 a 52, 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 N° 56.235 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015868-11-8

DISPOSICIÓN N° **7518**

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**7518**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.235 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 150/5 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 150/10 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 300/5 / AMLODIPINA - ALISKIRENO; RASILAMLO 300/10 / AMLODIPINA - ALISKIRENO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 5 mg - 150 mg; 10 mg - 150 mg; 5 mg - 300 mg; 10 mg - 300 mg, respectivamente.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2434/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-017780-10-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4358/11.-	Prospectos de fs. 31 a 96, corresponde desglosar de fs. 31 a 52.-

5

10



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

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

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

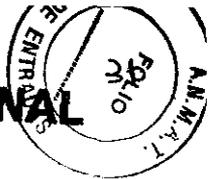
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.235 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ^{03 NOV 2011}, del mes de

Expediente N° 1-0047-0000-015868-11-8

DISPOSICIÓN N° **7518**

nc

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



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**RASILAMLO®
ALISKIREN/AMLODIPINA**

Comprimidos recubiertos
VENTA BAJO RECETA

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto de Rasilamlo® 150/5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg)..... 5 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 248,36 mg; crospovidona 51,20 mg; povidona 12,00 mg; estearato de magnesio 7,45 mg; sílice coloidal anhidra 1,80 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 11,43 mg; dióxido de titanio 2,099 mg; polietilenglicol 4000 1,142 mg; talco 1,142 mg; óxido de hierro amarillo 0,183 mg y óxido de hierro rojo 0,004 mgc.s.

Cada comprimido recubierto Rasilamlo® 150/10 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Amlodipina (como besilato de amlodipina 13,87 mg).....10 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 241,43 mg; crospovidona 51,20 mg; povidona 12,00 mg; estearato de magnesio 7,45 mg; sílice coloidal anhidra 1,80 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 11,423 mg; dióxido de titanio 1,786 mg; polietilenglicol 4000 1,144 mg; talco 1,144 mg y óxido de hierro amarillo 0,503 mgc.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilamlo® 300/5 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg)..300 mg
Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg)..... 5 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 503,66 mg; crospovidona 102,40 mg; povidona 24,00 mg; estearato de magnesio 14,90 mg; sílice coloidal anhidra 3,60 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 18,573 mg; dióxido de titanio 2,043 mg; polietilenglicol 4000 1,856 mg; talco 1,856 mg y óxido de hierro amarillo 1,672 mgc.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilamlo® 300/10 contiene:

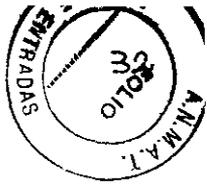
Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Amlodipina (como besilato de amlodipina 13,87 mg).....10 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina 496,73 mg; crospovidona 102,40 mg; povidona 24,00 mg; estearato de magnesio 14,90 mg; sílice coloidal anhidra 3,60 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 18,57 mg; polietilenglicol 4000 1,86 mg; talco 1,86 mg y óxido de hierro amarillo 3,71 mgc.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Acción antihipertensiva. Rasilamlo® es una combinación de aliskiren, un inhibidor directo de la renina, y amlodipina, bloqueante de los canales de calcio, indicado para el tratamiento de la hipertensión. Cód. ATC: C09X A53

INDICACIONES

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



Tratamiento de la hipertensión

- Rasilamlo® está indicado como tratamiento inicial de pacientes hipertensos que probablemente necesiten varios medicamentos para controlar la tensión arterial (TA).
- Rasilamlo® está indicado en pacientes cuya tensión arterial no se controla satisfactoriamente sólo con aliskiren o sólo con amlodipina (u otro antagonista del calcio dihidropiridínico).
- Rasilamlo® está indicado como tratamiento de sustitución en los pacientes que ya estén recibiendo aliskiren y amlodipina en comprimidos separados y en las mismas dosis.

Rasilamlo® puede administrarse junto con otros antihipertensivos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES:

Acción Farmacológica

Rasilamlo

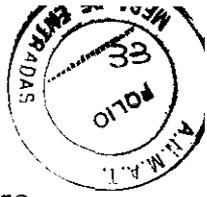
El uso de una terapia en combinación fija con aliskiren y amlodipina se basa en las acciones de estos dos fármacos sobre dos sistemas distintos, pero complementarios, que regulan la tensión arterial (TA). Los antagonistas del calcio bloquean los canales del calcio para evitar la entrada de este ion en los miocitos del músculo liso de la pared vascular, con lo que evitan la contracción de dichos miocitos y la vasoconstricción. Los inhibidores de la renina suprimen la actividad enzimática de la renina y bloquean así la síntesis de angiotensina II, principal molécula efectora del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). La angiotensina II causa vasoconstricción y reabsorción de sodio y agua. Por consiguiente, amlodipina inhibe directamente la vasoconstricción y reduce la resistencia vascular, y aliskiren, al controlar la síntesis de angiotensina II, puede también inhibir la vasoconstricción, pero además desplaza el equilibrio del agua y el sodio hacia los niveles necesarios para que se den las condiciones de una TA normal. La acción combinada de aliskiren y de amlodipina sobre estos dos factores fundamentales de la regulación de la TA (la vasoconstricción y los efectos hipertensivos mediados por el SRAA) produce efectos antihipertensivos más eficaces que los observados con la monoterapia.

En los pacientes hipertensos, la administración de Rasilamlo®, una vez al día, logró reducciones clínicamente significativas y dependientes de la dosis, y de los valores de tensión sistólica y diastólica que se mantuvieron durante todo el intervalo posológico de 24 horas.

Al cabo de una semana de tratamiento, Rasilamlo® logra mayores reducciones de la TA que la monoterapia con cualquiera de sus componentes, y su efecto se acerca al máximo a las dos semanas. La reducción de la TA se mantuvo durante el tratamiento prolongado, y fue independiente de la edad, el género, el índice de masa corporal y el origen étnico.

Se estudió Rasilamlo® en varios ensayos comparativos con placebo y con tratamiento activo, y en ensayos a largo plazo en los que participaron un total de 5570 pacientes con hipertensión leve a moderada (tensión diastólica entre 90 mm Hg y 109 mm Hg).

El estudio fundamental ("pivotal") de eficacia fue un ensayo multifactorial comparativo con placebo en el que participaron 1688 pacientes aleatorizados con



hipertensión leve a moderada. La mayoría eran menores de 65 años. Un gran número de ellos eran obesos (46 %) o padecían síndrome metabólico (46 %), y más del 10 % eran diabéticos. La mayoría eran de raza blanca, con una representación de hasta el 20 % de varios grupos étnicos, entre ellos, hispanos o latinos. Aproximadamente el 20 % de los pacientes eran negros.

En este estudio, Rasilamlo® en dosis comprendidas entre 150 mg/5 mg y 300 mg/10 mg, dio lugar a reducciones medias, y dependientes de la dosis, de la tensión arterial TA (sistólica/diastólica) comprendidas entre 20,6/14,0 mm Hg y 23,9/16,5 mm Hg, respectivamente, frente a 6,8/5,4 mm Hg con el placebo, en una población de pacientes con una TA basal media de 157,3/99,7 mm Hg. En una subpoblación de pacientes con hipertensión en estadio 2 (TAS \geq 160 mm Hg o TAD \geq 100 mm Hg), tratados con Rasilamlo® la reducción de la TA respecto al inicio estuvo comprendida entre 25,0/15,0 y 26,7/17,5 mm Hg. Con estas asociaciones posológicas, las reducciones de la TA fueron significativamente mayores que con las dosis respectivas de aliskiren y placebo. La administración de Rasilamlo® se asoció a un descenso (del 55-68 %) de la actividad de la renina plasmática (ARP) respecto al inicio, mientras que la de amlodipina se asoció a un aumento (del 59-73 %). Se observó una reducción similar de la ARP con el aliskiren en monoterapia. No se observaron efectos significativos de Rasilamlo® sobre el lipidograma, la glucemia o el peso corporal.

Cuando se administró como tratamiento inicial, Rasilamlo® en dosis comprendidas entre 150 mg/5 mg y 300 mg/10 mg logró tasas de control de la TA sistólica/diastólica (es decir, $<$ 140/90 mm Hg) significativamente mayores que las monoterapias respectivas; comprendidas entre el 49,2 % con 150 mg/5 mg y el 68,3 % con 300 mg/10 mg. En total, en el 84,7 % de los pacientes que recibieron Rasilamlo®, 300 mg/10 mg, la TA diastólica descendió por debajo de 90 mm Hg o se redujo \geq 10 mm Hg respecto del valor inicial.

La eficacia de Rasilamlo® se mantuvo durante un año de tratamiento sin signos de disminución del efecto.

En un estudio con 820 pacientes aleatorizados que no respondían satisfactoriamente al tratamiento con de aliskiren 300 mg, la asociación de aliskiren 300 mg y de amlodipina 10 mg logró reducciones medias de la TA sistólica y diastólica de 18,0 mm Hg y 13,1 mm Hg, respectivamente, y fueron significativamente mayores que las obtenidas con aliskiren (300 mg) en monoterapia. También la asociación en dosis de 300 mg/5 mg logró una reducción significativamente mayor de la TA que la monoterapia con 300 mg de aliskiren.

En un estudio en 847 pacientes aleatorizados que no respondían suficientemente al tratamiento con amlodipina 10 mg, la asociación de aliskiren 300 mg y de amlodipina 10 mg logró una reducción media de la TA sistólica y diastólica de 14,4 y 11,0 mm Hg, respectivamente, que fueron significativamente superior a la obtenida con amlodipina 10 mg en monoterapia. También la asociación en dosis de 150 mg/10 mg logró una reducción de la TA significativamente mayor que la obtenida con amlodipina 10 mg en monoterapia. En otro estudio llevado a cabo con 545 pacientes aleatorizados que no respondían suficientemente al tratamiento con amlodipina 5 mg, la asociación de aliskiren 150 mg y de amlodipina 5 mg logró una reducción de la TA de 11,0/8,5 mm Hg, frente a 9,6/8,0 mm Hg con amlodipina 10 mg, y se asoció a una menor incidencia de edema periférico.

Aliskiren

En los pacientes hipertensos, una sola toma diaria de aliskiren en dosis de 150 y 300 mg proporcionó, de forma dependiente de la dosis, una reducción de la TA sistólica y diastólica que se mantuvo durante las 24 horas del intervalo de administración (el beneficio persistía hasta las primeras horas de la mañana), con una media del 98% entre las cifras de tensión diastólica registradas en el máximo y el mínimo con la dosis de 300 mg. El 85% ó 90% del efecto hipotensor máximo se observó al cabo de 2 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo en pacientes tratados durante un máximo de un año, como quedó demostrado por la diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo 4 semanas después de la suspensión aleatorizada del tratamiento. Al cesar el tratamiento, TA fue regresando gradualmente a los niveles iniciales a lo largo de varias semanas, sin signos de un efecto de rebote en la TA o la ARP.

No hubo indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de afectación de la frecuencia del pulso en los pacientes tratados en los ensayos clínicos comparativos. La hipotensión excesiva fue una observación infrecuente (0,1 %) en pacientes con hipertensión no complicada tratada sólo con aliskiren. También la hipotensión fue infrecuente (<1 %) durante el tratamiento asociados con otros antihipertensivos.

En estudios comparativos, el efecto hipotensor del aliskiren asociado a hidrocloreotiazida o a ramipril fue aditivo, y las asociaciones se toleraron bien. Con la asociación de aliskiren y de IECA ramipril se registró una menor incidencia de tos que con ramipril solo (1,8 % con aliskiren/ramipril y 4,7 % con ramipril). La administración junto con valsartan, antagonista de los receptores de la angiotensina II, se toleraba bien.

El aliskiren tiene una eficacia hipotensora comparable a la de otras clases de antihipertensivos, como los IECA, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los antagonistas del calcio.

En pacientes diabéticos e hipertensos, la monoterapia con aliskiren fue segura y eficaz. Asociado a ramipril, aliskiren logró reducciones de la TA mayores que con los respectivos componentes en monoterapia.

Los efectos antihipertensivos de aliskiren fueron independientes de la edad, el género, el índice de masa corporal y el origen étnico.

En un estudio de 3 meses con 302 pacientes con diagnóstico actual o antecedentes de hipertensión e insuficiencia cardiaca estable de grado leve, todos los cuales estaban recibiendo el tratamiento de referencia para la insuficiencia cardiaca estable (un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un betabloqueante y, en una tercera parte de los pacientes, un antagonista de la aldosterona), se toleró bien la adición de 150 mg de aliskiren. Las concentraciones del péptido natriurético de tipo B se redujeron un 25 % en el grupo de aliskiren, comparado con el placebo.

En un estudio de 6 meses en 599 pacientes con hipertensión, diabetes mellitus de tipo II y nefropatía, todos estaban recibiendo losartán 100 mg y tratamiento antihipertensivo de fondo optimizado, la adición de aliskiren 300 mg logró una reducción clínicamente significativa del cociente albúmina/creatinina en orina (CAC) del 20 %, es decir, de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. La proporción de pacientes en los que se redujo el CAC al menos un 50 % entre el inicio y la determinación final fue del 24,7 % con aliskiren y de 12,5 % con placebo.

En un estudio de 9 meses realizado con 901 pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) con hipertensión sistólica idiopática se comparó la eficacia y la seguridad de un tratamiento basado con aliskiren con un tratamiento a basado con ramipril. Ambos tratamientos (aliskiren 150 ó 300 mg al día ó ramipril 5 ó 10 mg al día) se administraron durante 36 semanas con la posibilidad de añadirles hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) y amlodipina (5 ó 10 mg) a las semanas 12 y 22, respectivamente. Durante el período de 12 semanas, la monoterapia con aliskiren redujo la TA 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 TA 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 recibieron aliskiren y en el 15,7 % de los pacientes que recibieron 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 acontecimiento adverso más frecuente con aliskiren fue la diarrea (6,6 %, frente a 5,0 % con el ramipril).

La seguridad y tolerabilidad gastrointestinal a largo plazo del aliskiren se evaluaron en un estudio aleatorizado, con doble ciego y comparativo con ramipril, de 54 semanas de duración, que se realizó en pacientes de al menos 50 años de edad con hipertensión esencial. A juzgar por la colonoscopia, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el riesgo relativo de eventos finales compuestos de pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatorios, pólipos adenomatosos y carcinoma al cabo de un año de tratamiento diario con aliskiren (300 mg), en comparación con el tratamiento diario con ramipril (10 mg), con un riesgo relativo general de 1,03. La duplicación del riesgo relativo del criterio de valoración 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 del aliskiren en la porción colorrectal.

Amlodipina

La amlodipina contenida en Rasilamlo® inhibe el paso de iones de calcio a través de la membrana hacia el interior del músculo cardiaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la actividad antihipertensiva de la amlodipina radica en un efecto relajante directo sobre el músculo liso vascular que reduce la resistencia vascular periférica y la TA. Datos experimentales indican que la amlodipina se une tanto a los sitios de unión de los antagonistas dihidropiridínicos como a los no dihidropiridínicos.

La contracción del músculo cardiaco y del músculo liso vascular depende de la entrada de iones de calcio extracelulares en las células de dichos músculos a través de canales iónicos específicos.

Tras la administración de dosis terapéuticas en pacientes con hipertensión, la amlodipina causa una vasodilatación que reduce la TA en decúbito supino y en bipedestación. Estos descensos de la TA no se acompañan de una modificación significativa de la frecuencia cardíaca o de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas en caso de administración prolongada.

Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como en ancianos.

En los pacientes hipertensos con función renal normal, dosis terapéuticas de amlodipina reducían la resistencia vascular renal y aumentaban la filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo sin que se modificaran ni la fracción de filtración ni la proteinuria.

Como ocurre con otros antagonistas del calcio, las determinaciones hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el esfuerzo (o la estimulación) en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina han mostrado, en general, un pequeño aumento del índice cardíaco sin influencia significativa sobre la dP/dt o sobre la presión o el volumen telediastólicos del ventrículo izquierdo. En estudios hemodinámicos, la amlodipina no se asoció a un efecto inotrópico negativo cuando se administró dentro del intervalo terapéutico en animales intactos y en seres humanos, ni siquiera cuando se co-administró con betabloqueantes a seres humanos.

Amlodipina no modifica el funcionamiento del nódulo sinoauricular ni la conducción auriculoventricular en animales intactos o seres humanos. En ensayos clínicos en los que se administró amlodipina junto con betabloqueantes en pacientes con hipertensión o angina de pecho no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos.

Amlodipina ha mostrado efectos clínicos beneficiosos en pacientes con angina de pecho crónica estable, angina de pecho vasoespástica y coronariopatía documentada angiográficamente.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y distribución

Aliskiren

Tras la absorción oral, se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren al cabo de 1 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta del aliskiren es del 2,6 %. Los alimentos reducen la $C_{máx}$ y la exposición (ABC), pero repercuten mínimamente en la farmacodinamia. Por consiguiente, el aliskiren puede tomarse sin tener en cuenta las comidas. Las concentraciones plasmáticas del estado de equilibrio se alcanzan al cabo de 5 a 7 días tras la administración del fármaco una vez al día y son alrededor de dos veces superiores a las registradas con la dosis inicial.

Aliskiren se distribuye sistémicamente de manera uniforme tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado de equilibrio es de 135 L aproximadamente, lo que indica que el aliskiren se distribuye masivamente en el espacio extravascular. El grado de unión de aliskiren a las proteínas plasmáticas es moderado (entre el 47 % y el 51 %), e independiente de la concentración.

Amlodipina

Tras la administración oral de dosis terapéuticas de amlodipina sola, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas del fármaco en 6-12 horas. Se ha calculado que la biodisponibilidad absoluta está comprendida entre el 64 % y el 80 %. La ingestión de alimentos no afecta la biodisponibilidad de la amlodipina.

El volumen de distribución es de 21 L/kg, aproximadamente. Estudios *in vitro* con amlodipina han mostrado que aproximadamente el 97,5 % del fármaco circulante está unido a proteínas plasmáticas. En el paciente hipertenso, aproximadamente el 93 % del amlodipina circulante está unido a proteínas plasmáticas.

Rasilamlo®

En un estudio sobre el efecto de los alimentos en el que se administró una comida estándar rica en grasas junto con el comprimido de la asociación en dosis fijas de 300 mg/10 mg se constató que los alimentos reducen la rapidez y la magnitud de la absorción de aliskiren del comprimido en dosis fijas en la misma medida que reducen las de aliskiren en monoterapia. Como ocurre con la formulación de la amlodipina en monoterapia, los alimentos no afectaban a la farmacocinética de la amlodipina contenido en los comprimidos de la asociación en dosis fijas.

Metabolismo y eliminación

Aliskiren

La vida media ($V_{1/2}$) de eliminación es de unas 40 horas en promedio (intervalo: 34–41 horas). Aliskiren se elimina fundamentalmente inalterado en las heces (78 %). Se metaboliza aproximadamente el 1,4% de la dosis oral total. La enzima responsable de este metabolismo es la CYP3A4. Aproximadamente el 0,6% de la dosis se recupera en la orina tras la administración oral. Tras la administración intravenosa, la depuración plasmática media es de aproximadamente 9 L/h.

Amlodipina

La amlodipina es biotransformado masivamente (en torno al 90 %) en el hígado a metabolitos inactivos; el 10 % del fármaco original y el 60 % de los metabolitos se excretan en la orina.

La eliminación de la amlodipina del plasma es bifásica, con una vida media de eliminación terminal entre 30 y 50 horas, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas de estado de equilibrio se alcanzan tras la administración continua durante 7 u 8 días.

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.

Características de los pacientes

Poblaciones especiales

Disfunción hepática

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada - 7 -



La farmacocinética del aliskiren no estaba significativamente afectada en los pacientes con hepatopatía entre leve y grave, por lo que no es necesario ajustar inicialmente la dosis de aliskiren en los pacientes con disfunción hepática entre leve y grave.

En los pacientes con insuficiencia hepática disminuye la depuración de la amlodipina, lo que determina un aumento del ABC del 40–60 %, aproximadamente, por lo que se debe proceder con precaución en los pacientes con disfunción hepática.

Disfunción renal

Se ha evaluado la farmacocinética del aliskiren en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. El ABC y la $C_{máx}$ relativas de aliskiren en pacientes con disfunción renal eran entre 0,8 y 2 veces superiores a las registradas en sujetos sanos tras la administración de una dosis única y en el estado de equilibrio. Sin embargo, estas modificaciones no se correlacionaban con la gravedad de la disfunción renal. No es preciso ajustar inicialmente la dosis de aliskiren en pacientes con disfunción renal entre leve y grave, si bien debe procederse con precaución en pacientes cuya función renal esté gravemente afectada.

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.

La farmacocinética de la amlodipina no se afecta en grado significativo por la disfunción renal.

Población pediátrica

No se ha investigado la farmacocinética de Rasilamlo® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos

No es preciso ajustar la dosis inicial de aliskiren en los pacientes de edad avanzada.

El tiempo transcurrido hasta que se alcanza la concentración plasmática máxima de amlodipina es similar en pacientes jóvenes y en ancianos. En los pacientes ancianos la depuración de la amlodipina tiende a declinar, el ABC aumenta y la vida media de eliminación se prolonga.

Datos sobre toxicidad preclínica

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con aliskiren no revelaron efectos adversos sobre la función del sistema nervioso central, respiratorio o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales eran indicativas del conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos de aliskiren. No hubo indicios de poder cancerígeno alguno de aliskiren en un estudio de 2 años de duración realizado en ratas y en otro de 6 meses de duración con ratones transgénicos. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en las ratas con la dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. Los resultados de un estudio de toxicidad vía oral, durante 104 semanas, en monos muestra la ausencia de cambios histopatológicos vinculados a cualquier tratamiento en el tracto gastrointestinal a la dosis de 10 a 20 mg/Kg/día. Aliskiren carece de poder mutágeno, toxicidad embrio-

fetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y postnatal no se vieron afectados en las ratas.

Los datos sobre toxicidad de la amlodipina, tanto clínicos como preclínicos, están bien documentados.

Los estudios de toxicidad preclínica han mostrado que las ratas toleraban bien la asociación de aliskiren y amlodipina. Los resultados de estudios de toxicidad oral de 2 y 13 semanas en ratas eran coherentes con los del aliskiren y la amlodipina cuando estos fármacos se administraban solos. No se observaron efectos adversos nuevos ni un aumento de la importancia de los asociados a uno u otro componente.

Posología/ Dosificación – Modo de Administración

La dosis recomendada de Rasilamlo® es un comprimido al día; las cuatro dosis farmacéuticas figuran en el apartado "FORMULA": Rasilamlo® debe tomarse por vía oral.

Rasilamlo® puede tomarse sin tener en cuenta las comidas.

El efecto antihipertensivo se manifiesta principalmente en una semana y el efecto máximo por lo general se observa en un plazo de 2 semanas. Si la TA sigue sin normalizarse al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mg de aliskiren y 10 mg de amlodipina. La posología debe individualizarse y ajustarse en función de la respuesta clínica del paciente.

Sea cual sea la dosis del fármaco que estuvieran recibiendo en monoterapia, los pacientes que sustituyan ésta por el tratamiento con Rasilamlo® presentarán mayores reducciones de la TA con la asociación farmacéutica.

Población destinataria general

Tratamiento inicial

Para el tratamiento inicial de pacientes hipertensos con pocas probabilidades de controlar la TA con un solo fármaco, generalmente se recomienda como dosis inicial 150 mg/5 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 300 mg/10 mg una vez al día.

Pacientes en los que la monoterapia no es suficiente

En los pacientes cuya TA no descienda suficientemente con el aliskiren o la amlodipina (u otro antagonista del calcio dihidropiridínico) en monoterapia se puede cambiar a la terapia en combinación fija con Rasilamlo®.

En los pacientes que presenten reacciones adversas que limiten la dosis de alguno de los componentes se puede cambiar a la presentación de Rasilamlo® que contenga una dosis farmacéutica más baja de dicho componente para lograr reducciones similares de la TA.

Pacientes que responden adecuadamente a aliskiren y amlodipina en comprimidos separados

Los pacientes que ya estén tomando aliskiren e amlodipina en comprimidos separados pueden optar por un solo comprimido de Rasilamlo® que contenga la dosis equivalente de cada fármaco.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Se debe proceder con prudencia en los pacientes hipertensos con disfunción renal grave, ya que no hay información sobre la toxicidad de Rasilamlo® en esta población.

Insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática disminuye la depuración de la amlodipina, lo que determina un aumento del AUC del 40-60 % aproximadamente. Por consiguiente, se debe proceder con prudencia al administrar Rasilamlo® en pacientes con disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de Rasilamlo® en niños y adolescentes (menores de 18 años), por lo que no se recomienda administrar Rasilamlo® en esta población.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias

Hiponatremia o hipovolemia

En los pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) puede sobrevenir una hipotensión sintomática. Dicha situación debe corregirse antes de administrar Rasilamlo®, o bien se debe iniciar el tratamiento bajo atenta supervisión médica.

En pacientes con hipertensión no complicada que recibieron Rasilamlo® en ensayos comparativos de corta duración, la incidencia de hipotensión fue baja (0,2 %).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ($30 \text{ mL/min/1,73 m}^2 \leq \text{FG} < 90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN" Y "FARMACOCINÉTICA").

No se ha estudiado Rasilamlo® en pacientes hipertensos con disfunción renal grave (creatinina $\geq 150 \mu\text{mol/L}$ en mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/L}$ en hombres y/o FG estimada $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular. Otros fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina pueden elevar las concentraciones de potasio, de creatinina sérica y de nitrógeno ureico en sangre en estos pacientes, y cabe prever un efecto similar con Rasilamlo®. Se debe proceder con prudencia cuando se utiliza Rasilamlo® en pacientes hipertensos con disfunción renal grave, ya que no hay información sobre la toxicidad en esta población.

Estenosis de la arteria renal

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

Insuficiencia hepática

Como ocurre con otros antagonistas del calcio, la depuración de la amlodipina disminuye en pacientes con insuficiencia hepática. Por consiguiente, se debe proceder con precaución al administrar Rasilamlo® a pacientes con disfunción hepática.

Estenosis de las válvulas aórtica y mitral, miocardiopatía hipertrófica obstructiva

Como con todos los demás vasodilatadores, se debe tener especial precaución cuando se utiliza la amlodipina en pacientes aquejados de estenosis aórtica o mitral o de miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Insuficiencia cardíaca

En general, los antagonistas del calcio, entre ellos la amlodipina, deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III-IV de la New York Heart Association [NYHA]).

Uso concomitante de ciclosporina A o itraconazol

No se recomienda el uso simultáneo de aliskiren con ciclosporina A o itraconazol, que son inhibidores potentes de la glucoproteína P (gpP) (ver "Interacciones").

Angioedema

Se ha descrito angioedema durante el tratamiento con aliskiren. No obstante, en los ensayos clínicos controlados, angioedema raramente ocurrió en los pacientes tratados con aliskiren, comparado con aquellos tratados con placebo o hidroclorotiazida. Los pacientes deben suspender el tratamiento de inmediato y comunicar al médico cualquier signo indicativo de reacción alérgica (especialmente, la dificultad para respirar o deglutir y la hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua).

Precauciones

Interacciones

Rasilamlo®

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

Aliskiren

El aliskiren tiene poca capacidad de interacción con otros medicamentos.

En los estudios de farmacocinética clínica del aliskiren no se han identificado interacciones clínicamente importantes con ninguno de los compuestos investigados que se enumeran a continuación: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, 5-mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartan, metformina, amlodipina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni la de esas sustancias coadministradas.

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 $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren (300 mg) en el estado estacionario aumentaron en un 50% cuando el 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 $C_{m\acute{a}x}$). 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren (150 mg) en 6,5 y 5,8 veces respectivamente. En consecuencia, el uso concomitante de aliskiren con estas drogas no está recomendado (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): en los pacientes con edad avanzada, hipovolémicos (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la coadministración de AINEs con fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina puede provocar un deterioro de la función renal e incluso una posible insuficiencia renal aguda, que por lo general es reversible. Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los fármacos que actúan sobre dicho sistema, como el aliskiren.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio: 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 comedificación se estima necesaria (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Amlodipina

En monoterapia, amlodipina se ha administrado de forma segura con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, IECA, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox® (gel de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona), cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Embarazo

Se dispone de datos insuficientes sobre el uso de aliskiren durante el embarazo. Aliskiren no fue teratógeno ni en la rata ni en el conejo. Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el SRAA se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como cualquier otro medicamento que ejerce una acción directa en el SRAA, no se debe utilizar aliskiren durante el embarazo ni en las mujeres que pretendan quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban un fármaco capaz de actuar en el SRAA deben prevenir a las mujeres en edad de procrear acerca del riesgo de utilizar dichos fármacos durante el embarazo.

No hay experiencia clínica del uso de la amlodipina durante el embarazo. En los estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción. No se conoce el posible riesgo para el ser humano.

No debe utilizarse Rasilamlo® durante el embarazo ni en mujeres que estén planeando quedarse embarazadas. Si se diagnostica un embarazo durante el tratamiento, debe suspenderse la toma de Rasilamlo® lo antes posible.

Lactancia

No se sabe si el aliskiren o la amlodipina se excretan en la leche materna humana. El aliskiren se excreta en la leche de ratas lactantes.

Por consiguiente, las mujeres que estén amamantando no deben utilizar Rasilamlo®.

Reacciones Adversas

Rasilamlo®

Se ha administrado Rasilamlo® a más de 2800 pacientes en ensayos clínicos terminados; de ellos, 372 lo recibieron durante un año o más. El tratamiento con Rasilamlo® se toleró bien en dosis de hasta 300 mg/10 mg, con una incidencia general de reacciones adversas similar a la de sus componentes en monoterapia y a la del placebo. La incidencia de reacciones adversas no mostró ninguna asociación con el género, la edad, el índice de masa corporal la raza o el origen étnico. No se observaron reacciones adversas nuevas ocurridas específicamente con Rasilamlo® aparte de las que ya se sabía que se asocian a cada uno de sus componentes en monoterapia. Las reacciones adversas eran generalmente leves y transitorias. En un ensayo aleatorizado, doble ciego y comparativo con placebo, llevado a cabo en 1688 pacientes con hipertensión leve o moderada, hubo que interrumpir el tratamiento por una reacción adversa clínica en el 1,7 % de los pacientes tratados con Rasilamlo®, frente al 1,5 % de los que recibieron placebo.

El edema periférico es una reacción adversa conocida (y dependiente de la dosis) de la amlodipina, pero no del aliskiren. En todos los ensayos de corta duración, doble ciego

y comparativos con placebo o con tratamiento activo, la incidencia de edema era menor o igual con Rasilamlo® que con las dosis correspondientes de amlodipina.

Otras reacciones adversas que pueden producirse con los componentes individuales

Reacciones adversas notificadas anteriormente con alguno de los dos componentes pueden también producirse con Rasilamlo®, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren se toleró bien, con una incidencia general de reacciones adversas similar a la del placebo hasta 300 mg. Las reacciones adversas eran en general leves y transitorias, y sólo en casos infrecuentes obligaron a interrumpir el tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea. Durante el tratamiento con aliskiren se observaron otras reacciones adversas, como exantema y angioedema. En los ensayos clínicos comparativos se observó raramente un angioedema durante el tratamiento con aliskiren, con una frecuencia (0,3%) similar a la del placebo (0,4%) o el tratamiento con hidroclorotiazida (0,2%). La incidencia de tos era similar en los pacientes que recibieron placebo (0,6 %) y en los tratados con aliskiren (0,9 %).

Tabla 1

Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuente:	Exantema
Infrecuentes:	Reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis tóxica epidérmica.
Trastornos del sistema inmunitario	
Rara:	Hipersensibilidad

Hemoglobina y hematocrito: Se observaron pequeños descensos de la hemoglobina y el hematocrito (descensos medios aproximados de 0,05 mmol/L y de 0,16 en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a anemia. Este efecto se observa también con otros fármacos que actúan sobre el SRAA, como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Potasio sérico: Las elevaciones del potasio sérico eran de escasa entidad e infrecuentes en pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren solo (0,9 % frente a 0,6 % con el placebo). Sin embargo, en un estudio en el que se administraron conjuntamente aliskiren y un IECA a una población diabética, el aumento del potasio sérico fue más frecuente (5,5 %). Por consiguiente, como con cualquier fármaco que actúe sobre el SRAA, está indicado vigilar sistemáticamente los electrólitos y la función renal en los pacientes diabéticos que estén tomando aliskiren.

Experiencia de uso desde la comercialización del medicamento: Edema periférico (frecuencia desconocida); aumento de la creatinina plasmática (frecuencia desconocida).

Amlodipina

Otras reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos con amlodipina en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento en estudio, fueron las siguientes:

Cardiovasculares: arritmia (incluye bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular), vasculitis, síncope, hipotensión.

Del sistema nervioso central y periférico: neuropatía periférica, temblor, mareos, disgeusia, cefalea, parestesias, somnolencia.

Gastrointestinales y hepatobiliares: gastritis, hiperplasia gingival, pancreatitis, alteración del ritmo intestinal, elevación de las enzimas hepáticas, hepatitis, dispepsia, náuseas o vómitos, epigastralgia, diarrea, sequedad de boca.

Generales: malestar, aumento de peso, pérdida de peso, hipersensibilidad, astenia, dolor torácico no cardiogénico.

Hematopoyéticas: leucopenia, trombocitopenia.

Del aparato locomotor: artralgias, mialgias, espasmos musculares.

Psiquiátricas: alteraciones del humor, insomnio.

Del aparato respiratorio: rinitis, disnea, tos.

De la piel y sus anejos: alopecia, angioedema, exantema, eritema multiforme, púrpura, alteración de la pigmentación cutánea, urticaria, hiperhidrosis, prurito.

De los órganos de los sentidos: acúfenos, trastorno de la visión.

Del aparato urinario: aumento de la frecuencia miccional, nicturia, trastorno de la micción, polaquiuria.

Metabólicas y nutricionales: hiperglucemia.

Del aparato reproductor: impotencia, ginecomastia.

Sobredosificación

No hay experiencia con sobredosis de Rasilamlo®.

La manifestación más probable de la sobredosis sería la hipotensión relacionada con el efecto antihipertensivo del aliskiren y la amlodipina. Si aparece hipotensión sintomática, debe instaurarse un tratamiento sintomático.

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 con amlodipina.

Se ha comprobado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipina (10 mg) o en las dos horas siguientes reduce significativamente la absorción del fármaco. En algunos casos puede ser útil el lavado gástrico. El gluconato de calcio por vía intravenosa puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo de los canales del calcio. Es poco probable que pueda eliminarse la amlodipina mediante diálisis.

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 otros. Podría perjudicarlos, incluso si sus síntomas son iguales a los suyos.
- Si alguno de los efectos adversos se vuelve grave, 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® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Rasilamlo®
3. Cómo tomar Rasilamlo®
4. Efectos adversos posibles

1. Qué es Rasilamlo® y para qué se utiliza

Qué es Rasilamlo®

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

Para qué se utiliza Rasilamlo®

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

Como actúa Rasilamlo®

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

Amlodipina pertenece a un grupo de medicamentos denominados bloqueadores de los canales de calcio. Amlodipina bloquea la entrada de calcio a las células del músculo liso de los vasos, de este modo se produce una vasodilatación logrando disminuir la presión arterial.

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

2. Antes de tomar Rasilamlo®

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

No tome Rasilamlo®

- Si es alérgico (hipersensible) a aliskiren o amlodipina u otros dihidropiridínicos (bloqueadores de los canales de calcio, grupo de medicamentos que disminuyen la presión arterial como la amlodipina) o alguno de los otros ingredientes de Rasilamlo® listado en este prospecto.

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

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

Tenga especial cuidado con Rasilamlo®

- Si está embarazada o planea estarlo.
- Si sufre de vómitos o diarrea o si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina).
- Si usted sufre de una insuficiencia renal, estrechamiento o bloqueo de una de las arterias que suministran sangre al riñón.
- Si sufre problemas en el hígado (deterioro de la función hepática).
- Si sufre problemas cardíacos.
- Si está siendo tratado con ciclosporina (droga utilizada en caso de trasplante para evitar el rechazo del mismo, u otra indicación. Ej: Artritis reumatoidea o dermatitis atópica) o itraconazol (medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas).

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

Si experimenta alguna reacción alérgica con síntomas como hinchazón de cara y garganta (angioedema), deje de tomar Rasilamlo® y consulte a su médico inmediatamente.

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

Uso de otros medicamentos

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

- Medicamentos para reducir la presión arterial, diuréticos (medicamentos que incrementa su producción de orina), especialmente suplementos de potasio, substitutos de la sal que contienen potasio o medicamentos ahorradores de potasio.
- Ciclosporina (drogas utilizada en caso de trasplante para evitar el rechazo

del mismo u otra indicación. Ej: Artritis reumatoidea o dermatitis atópica).

- Itraconazol (un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones provocadas por hongos).
- Ketoconazol (un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones provocadas por hongos).
- Atorvastatina (un medicamento indicado para pacientes con niveles de colesterol elevado).
- Furesomida (medicamento indicado en pacientes con ciertas enfermedades cardíacas, insuficiencia cardíaca y/o presencia de edemas).
- Verapamilo (un medicamento indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares).
- Ciertos tipos de analgésicos denominados antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o Inhibidores Selectivos de la Ciclooxygenasa-2 (inhibidores de la COX-2). Su médico también podría evaluar su función renal.

Uso de Rasilamlo® con alimentos y bebidas

Ud. puede tomar Rasilamlo® con o sin comida.

Pacientes ancianos (mayores de 65 años)

Ud. puede tomar Rasilamlo® si tiene 65 años o más.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

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

Embarazo y lactancia

No tome Rasilamlo® si está embarazada o planea estarlo. Drogas similares a aliskiren (aquellas drogas que actúan en el SRAA) han demostrado causar serios perjuicios sobre el feto. 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® durante el embarazo.

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

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

Conducir vehículos y utilizar maquinarias

Si se siente mareado después de tomar Rasilamlo®, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas hasta lograr la normalización de su cuadro.

3. Cómo tomar Rasilamlo®

Siga estrictamente las recomendaciones de su médico para la toma de Rasilamlo®. Consulte a su médico o farmacéutico si no está seguro.

Los pacientes que tienen hipertensión arterial a menudo no presentan ningún signo de esta enfermedad. Muchos se sienten asintomáticos. Es muy importante

que tome este medicamento exactamente en la forma indicada por su médico con el fin de obtener los mejores resultados y disminuir el riesgo de efectos colaterales. Mantenga sus visitas al médico, incluso si se siente bien.

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

Rasilamlo® es solo de uso oral.

Cuánto tomar de Rasilamlo®

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

La dosis habitual de Rasilamlo® 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®

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

Cómo tomar de Rasilamlo®

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

Durante cuánto tiempo debe tomar Rasilamlo®

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® de lo indicado

Si Ud. toma accidentalmente más comprimidos de Rasilamlo® de lo indicado, hable con su médico de inmediato. Puede ser que Ud. requiera atención médica.

Si olvida tomar Rasilamlo®

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®

La interrupción del tratamiento con Rasilamlo® 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® puede provocar algunos efectos adversos en algunas personas, aunque no todas las sufran.

Posibles reacciones adversas serias han sido reportadas en pacientes tratados con productos que contienen aliskiren o amlodipina:

Aliskiren

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios- 19 -
Apoderada



Algunos eventos adversos serios pueden ser:

Efectos secundarios *raros* (pueden afectar al menos 1 de cada 1000 pacientes):

- Reacción alérgica con síntomas como erupción cutánea, picazón, hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua que puede causar dificultad en la respiración y la deglución (angioedema).
- Reacción alérgica (hipersensibilidad) con síntomas como erupción cutánea, picazón, urticaria, dificultad en la respiración o en la deglución, mareos.

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).

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

Otros posibles efectos adversos son:

Efectos secundarios *frecuentes* (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes):

- Diarrea.

Efectos secundarios *poco frecuentes* (pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes):

- Erupción.
- Aumento del potasio sérico (puede desencadenar serios casos de espasmo muscular y alteración del ritmo cardíaco).

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

Otros efectos secundarios de la notificación espontánea:

- Edema con las manos hinchadas, los tobillos o los pies. Estudios de la función renal anormales.

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

Amlodipina**Algunos eventos adversos serios pueden ser:**

- Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar (algunas veces con hinchazón de la cara, labios, garganta y/o lengua), mareos (hipersensibilidad, angioedema).
- Erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre, picazón (síntomas de una inflamación de los vasos sanguíneos también llamada vasculitis).
- Latidos cardíacos irregulares con alta o baja frecuencia (arritmias, fibrilación auricular, bradicardia, taquicardia), pérdida súbita de la conciencia (síncope), presión arterial baja (hipotensión).
- Sensación de entumecimiento u hormigueo con sensación de ardor en los dedos de manos y pies (neuropatía periférica).
- Dolor severo en la zona superior del abdomen (pancreatitis), presencia de ojos y piel amarillentos, náuseas, pérdida de apetito, (hepatitis).
- Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, los ojos o la boca, descamación de la piel (eritema multiforme, rash eritematoso).

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en boca debido a infecciones, cuales pueden ser causadas por niveles bajos de glóbulos blancos (leucopenia), sangrado espontáneo y/o hematomas, a veces por debajo de la piel, que es una señal de bajo nivel de plaquetas en sangre (trombocitopenia).

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

Otros efectos secundarios posibles son:

- Temblores, debilidad (astenia), somnolencia, malestar.
- Dolor abdominal y náuseas (gastritis), hemorragia, encías engrosadas (hiperplasia gingival), alteración del hábito intestinal, heces blandas (diarrea), alteración en las pruebas de función hepática (enzimas hepáticas elevadas), molestias en el estómago después de las comidas (dispepsia), vómitos, ganancia o pérdida de peso, alteraciones del sentido del gusto (disgeusia).
- Dolor de pecho (no relacionado al corazón), (dolor de pecho de origen no cardiaco).
- Hormigueo o entumecimiento (parestesias).
- Dolor articular (artralgia), dolor muscular (mialgia), espasmo muscular.
- Cambios del humor, insomnio.
- Congestión nasal y estornudos (rinitis), falta de aire.
- Pérdida del cabello (alopecia), manchas color púrpura en la piel, decoloración de la piel, sequedad de piel, erupción, erupción cutánea con picazón (urticaria), picazón (prurito), sudoración excesiva (hiperhidrosis).
- Sumbidos en los oídos (tinnitus), trastorno en la vista.
- Aumento de la frecuencia urinaria durante la noche (nicturia), dificultad para orinar (micción trastorno), frecuente micciones de pequeñas cantidades de orina (polaquiuria).
- Alto nivel de la glucosa (azúcar) en sangre (hiperglucemia).
- Incapacidad de lograr o mantener una erección, agrandamiento mamario en el hombre (ginecomastia).
- Dolor de cabeza.

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

Presentaciones:

Envases conteniendo 7, 14, 28, 56 y 280 comprimidos recubiertos, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario".

Condiciones de conservación y almacenamiento

No conservar a temperatura superior 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.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.521 -
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

7518



Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56.235

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 05/07/2011

9

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