



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

BUENOS AIRES, 15 OCT 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015846-10-1 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 RASILEZ D / ALISKIREN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25mg; aprobada por Certificado Nº 54.819.

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 Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad

07



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

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 135 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 RASILEZ D / ALISKIREN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25mg; aprobada por Certificado N° 54.819 y Disposición N° 6782/08, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 54 a 73, 74 a 93 y 94 a 113.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6782/08 los prospectos autorizados por las fojas 54 a 73, 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° 54.819 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° 1-0047-0000-015846-10-1

DISPOSICION N° 6 2 6 3

js

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR I  
A.N.M.A.T.



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **6 2 6 3** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.819 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RASILEZ D / ALISKIREN - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg - HIDROCLOROTIAZIDA 12,5mg y COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg - HIDROCLOROTIAZIDA 25mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6782/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-003001-08-7.-

17.

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA    | MODIFICACION AUTORIZADA                                                               |
|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Prospectos.      | Anexo de Disposición N° 3603/10.- | Prospectos de fs. 54 a 73, 74 a 93 y 94 a 113, corresponde desglosar de fs. 54 a 73.- |

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



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

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.819 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... de 2010.-

**15 OCT 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-015846-10-1

DISPOSICIÓN N° **6 2 6 3**

js

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

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

**RASILEZ® D  
ALISKIREN/HIDROCLOROTIAZIDA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

Industria Italiana

**Fórmula:**

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

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg  
 Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 150/25 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg  
 Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000; óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio.....c.s.

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

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).. .....300 mg  
 Hidroclorotiazida.....12,5 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio .....c.s.

Cada comprimido recubierto de Rasilez® D 300/25 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg  
 Hidroclorotiazida.....25 mg

Excipientes: celulosa microcristalina, crospovidona, lactosa monohidratada, almidón de trigo, povidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol 4000, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio .....c.s.

**Acción terapéutica:**

Acción antihipertensiva. Rasilez® D es una combinación de aliskiren, un inhibidor directo de la renina, e hidroclorotiazida (HCTZ), un diurético tiazida, indicado para el tratamiento de la hipertensión. Cód. ATC: C09X A52

**Indicaciones:**

Tratamiento de la hipertensión.

Rasilez® D está indicado:

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

- para el tratamiento inicial de los pacientes hipertensos cuando es improbable que su tensión arterial se regule con un solo fármaco.
- para el tratamiento de los pacientes cuya tensión arterial no se regula adecuadamente con la monoterapia respectiva.
- como tratamiento sustitutivo en los pacientes que ya estén recibiendo dosis idénticas de aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos separados.

## Características farmacológicas/ Propiedades:

### Acción Farmacológica

Rasilez® D contiene dos drogas antihipertensivas para regular la tensión arterial (TA) de los pacientes con hipertensión esencial: el aliskiren (un inhibidor directo de la renina) y la hidroclorotiazida (un diurético tiazídico). La asociación de estas sustancias con modos de acción complementarios proporciona un efecto antihipertensivo aditivo y reduce la tensión arterial en mayor grado que ambas sustancias por separado.

### Aliskiren

El aliskiren es un inhibidor directo, selectivo, potente, no peptídico y oralmente activo de la renina humana.

Al inhibir la enzima renina, aliskiren inhibe SRAA en el punto de activación, bloquea la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y reduce la concentración de angiotensina I y II. Mientras que otros inhibidores del SRAA (como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I [IECA] y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) producen un aumento compensatorio de la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren reduce entre un 50% y un 80% la actividad de la renina plasmática en el paciente hipertenso. Cuando aliskiren se combina con otros antihipertensivos se obtienen reducciones semejantes. La ARP elevada se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular en los pacientes normotensos e hipertensos. Por el momento se desconocen las consecuencias clínicas de las diferencias de efecto en relación a la ARP.

En los pacientes hipertensos, una sola administración diaria de aliskiren en dosis de 150 y 300 mg proporcionó, de forma dependiente de la dosis, una reducción de la tensión arterial 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 razón 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. Tal efecto se mantuvo durante los 12 meses de un tratamiento de largo plazo y fue independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico.

No hubo indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de afectación de la frecuencia del pulso en los pacientes tratados de los ensayos clínicos comparativos. Al cesar el tratamiento, las cifras de tensión arterial revirtieron progresivamente hasta su valor inicial en el transcurso de varias semanas sin que se observara un efecto rebote en la tensión arterial ni en la ARP.

Se han realizado estudios del aliskiren asociado con hidroclorotiazida (un diurético), ramipril (un IECA), amlodipina (bloqueante de los canales de calcio), valsartán (un antagonista de los receptores de la angiotensina) y atenolol (un betabloqueante). Dichas asociaciones fueron eficaces y bien toleradas.



6 2 6 3

### Hidroclorotiazida

Los diuréticos tiazídicos actúan sobre todo en el túbulo contorneado distal del riñón. Se ha comprobado que en la corteza renal existe un receptor de gran afinidad como sitio de unión principal para la acción de los diuréticos tiazídicos y la inhibición del transporte de cloruro de sodio (NaCl) en dichos túbulos. El modo de acción de las tiazidas consiste en inhibir el transporte de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , probablemente al competir por el sitio del  $\text{Cl}^-$ , con lo cual se afectan los mecanismos de reabsorción de electrólitos: de forma directa, al aumentar la excreción 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 actividad de la renina plasmática, de la secreción de aldosterona y de la pérdida urinaria de potasio, así como de la disminución del potasio plasmático.

### Aliskiren-hidroclorotiazida

Más de 3900 pacientes hipertensos recibieron Rasilez® D una vez al día en ensayos clínicos.

En los pacientes hipertensos, la administración diaria de Rasilez® D produjo reducciones dosis-dependientes de la tensión arterial sistólica y diastólica que se mantuvieron durante el intervalo de administración de 24 horas. El efecto antihipertensivo se manifiesta esencialmente en una semana y el efecto máximo se observa por lo general en un plazo de 4 semanas. El efecto hipotensor se mantuvo durante un tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico. El efecto antihipertensivo de una dosis única de la asociación perduró durante 24 horas. Al suspender el tratamiento con aliskiren (con o sin hidroclorotiazida), la tensión arterial regresó gradualmente a su nivel inicial (en 3 ó 4 semanas) sin indicios de efectos rebote.

Se estudió Rasilez® D en ensayos comparativos con placebo que incluyeron 2762 pacientes hipertensos con tensión arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg y  $< 110$  mmHg (tensión arterial media al inicio igual a 153,6/99,2 mmHg). En dicho estudio, Rasilez® D, en dosis de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg, produjo reducciones de la tensión arterial (sistólica/diastólica) dependientes de la dosis iguales a 17,6/11,9 mmHg y 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, frente a 7,5/6,9 mmHg con el placebo. Con dichas dosis fijas la mayor reducción de la tensión arterial fue asimismo significativamente superior a la que se observa con las respectivas dosis de aliskiren e hidroclorotiazida por separado. La asociación de aliskiren e hidroclorotiazida neutralizó el aumento reactivo de la ARP causado por la hidroclorotiazida.

En un ensayo de comparación con el placebo, la administración de Rasilez® D en dosis de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg como tratamiento inicial de los pacientes hipertensos no susceptibles de regulación con un único fármaco dio por resultado unas tasas de regulación de la tensión arterial sistólica/diastólica significativamente mayores ( $< 140/90$  mmHg) que las de las monoterapias respectivas. En dicha población, dosis de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg de Rasilez® D causaron una reducción dosis-dependiente de la tensión arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg, que fue significativamente superior a las monoterapias respectivas. En los pacientes con riesgos cardiovasculares adicionales (diabetes, insuficiencia renal o antecedentes de enfermedad cardiovascular), las tasas de regulación y de reducción de la tensión arterial con Rasilez® D tendían a ser mayores que las monoterapias respectivas. La asociación farmacológica resultó tan inocua como las monoterapias respectivas, con independencia de la gravedad de la hipertensión o de la presencia o ausencia de un riesgo cardiovascular adicional. La

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Cc. Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada



hipotensión y los acontecimientos adversos relacionados con ésta fueron infrecuentes con la asociación farmacológica y su frecuencia no fue mayor en los pacientes ancianos.

En un estudio de 880 pacientes aleatorizados que no respondían adecuadamente a un tratamiento con 300 mg de aliskiren, la asociación de aliskiren-hidroclorotiazida (300 mg-25 mg) produjo una reducción de la tensión arterial sistólica/diastólica igual a 15,8/11,0 mmHg, significativamente mayor que la monoterapia con aliskiren (300 mg). En un estudio de 722 pacientes aleatorizados que no respondían adecuadamente a un tratamiento con 25 mg de hidroclorotiazida, la asociación de aliskiren-hidroclorotiazida (300 mg-25 mg) produjo una reducción de la tensión arterial sistólica/diastólica igual a 16,78/10,7 mmHg, significativamente mayor que la monoterapia con hidroclorotiazida (25 mg).

También se evaluó la eficacia y la inocuidad de Rasilez® D en otro ensayo clínico realizado en 489 pacientes hipertensos obesos que no respondían a la hidroclorotiazida en dosis de 25 mg (tensión arterial sistólica/diastólica inicial de 149,4/96,8 mmHg). En dicha población de difícil tratamiento, Rasilez® D proporcionó una reducción de la tensión arterial (sistólica/diastólica) igual a 15,8/11,9 mmHg (frente a 15,4/11,3 mmHg con irbesartán/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg con amlodipina/hidroclorotiazida y 8,6/7,9 mmHg con hidroclorotiazida sola), con una inocuidad semejante a la de la monoterapia con hidroclorotiazida.

En un estudio realizado en 183 pacientes con hipertensión severa (tensión arterial diastólica media sentado (en reposo)  $\geq 105$  y  $< 120$  mmHg), aleatorizados, la pauta de tratamiento con aliskiren (al que se añadió hidroclorotiazida optativamente) redujo la tensión arterial de forma inocua y eficaz.

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Aliskiren

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan entre una 1 y 3 horas después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es de 2,6%. Los alimentos reducen el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$ , pero ejercen un efecto mínimo en la farmacodinamia, de modo que el aliskiren se puede administrar con independencia de las comidas. Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias en un plazo de 5 a 7 días; dichas concentraciones estacionarias son casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.

Aliskiren se difunde sistémicamente de forma uniforme tras la administración oral. Cuando se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo cual indica que se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (47% a 51%) e independiente de la concentración.

La vida media ( $V_{1/2}$ ) de eliminación plasmática es de unas 40 horas en promedio (varía entre 34 y 41 horas). Aliskiren se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (la recuperación de una dosis radioactiva oral es del 9178%). 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. Tras la administración intravenosa, la depuración (*clearance*) plasmática media es aproximadamente igual a 9 L/h.

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

La eficacia y seguridad de la terapia basada con aliskiren, fueron comparadas con la terapia basada con ramipril, en un estudio llevado a cabo durante 9 meses con 901 pacientes ancianos ( $\geq 65$  años) con hipertensión arterial sistólica. Se administró durante 36 semanas aliskiren 150 ó 300 mg/día o ramipril 5 ó 10 mg/día, con la opción de poder agregar a la terapia indicada en la semana 12 del estudio, hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) y en la semana 22; amlodipina (5 ó 10mg). Pasadas la semana 12, aliskiren en monoterapia redujo la presión sistólica y la diastólica 14,0/5,1 mmHg comparado con 11,6/3,6 mmHg con ramipril. Esta diferencia fue estadísticamente significativa. Luego de la semana 12; el 46,3% de los pacientes tratados con aliskiren requirieron el agregado de hidroclorotiazida comparado con el 55,5% de los pacientes tratados con ramipril. Luego de la semana 22; el 11,5% de los paciente tratados con aliskiren requirieron el agregado de amlodipina comparado con el 15,7% de los pacientes tratados con ramipril. La tolerabilidad fue comparable en ambas ramas, sin embargo la tos fue más a menudo reportada con ramipril (14,2% vs 4,4%). El evento adverso más común para los pacientes tratados con aliskiren fue la diarrea (6,6% vs 5,0% en el grupo ramipril).

La seguridad y tolerabilidad de aliskiren fue evaluada a largo plazo a nivel gastrointestinal, en un estudio, durante 54 semanas, randomizado, doble ciego, con control activo (ramipril) en pacientes con hipertensión arterial, con 50 años de edad al menos. No hubo diferencia significativa en el riesgo relativo de eventos finales compuestos o bien cualquiera de los eventos contemplados (pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatorios, pólipos adenomatosos, y carcinomas) evaluados por colonoscopia. Los pacientes fueron seguidos durante 1 año, tratados con aliskiren 300 mg /día comparados con ramipril 10 mg/día, con un riesgo relativo de 1,03. Una duplicación del riesgo relativo de eventos finales compuestos fue excluido con un valor de  $p < 0,0001$ . El score de hiperplasia de las mucosas, score de displasia y severidad de la inflamación fueron bajos a nivel basal y no fueron incrementados en ninguno de los tratamientos indicados en este estudio. No fue detectado a nivel colorrectal efectos patológicos en los pacientes tratados con aliskiren.

### Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral ( $T_{m\acute{a}x}$  de 2 horas aproximadamente). La cinética de distribución y eliminación se describe generalmente como una función de disminución biexponencial, con una vida media ( $V_{1/2}$ ) terminal de entre 6 y 15 horas.

El incremento del ABC medio es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo terapéutico. La cinética de la hidroclorotiazida no varía con las dosis múltiples y su acumulación es mínima si se administra una sola toma al día. El volumen de distribución aparente es de 4-8 L/Kg. La hidroclorotiazida circulante se une a proteínas plasmáticas (entre un 40% y un 70%), principalmente a la albúmina. La hidroclorotiazida también se acumula en los eritrocitos, aproximadamente tres veces más que en el plasma.

La biodisponibilidad absoluta de hidroclorotiazida es de entre el 60% y el 80% tras la administración oral; más del 95% de la dosis absorbida se excreta en orina como compuesto inalterado.

Se ha señalado que la administración concomitante con los alimentos aumenta (o, por el contrario, reduce) la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y reviste poca importancia clínica.

#### Aliskiren-hidroclorotiazida

Tras la administración oral de los comprimidos de Rasilez® D, la concentración plasmática máxima de aliskiren se alcanza en un plazo de 1 hora y la de hidroclorotiazida, en 2,5 horas (valores medianos).

La velocidad y el grado de absorción de la asociación de Rasilez® D son equivalentes a la biodisponibilidad del aliskiren y la hidroclorotiazida administrados en monoterapia. Se han observado efectos similares de los alimentos con Rasilez® D y las monoterapias individuales.

#### Características en los pacientes

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

Las farmacocinéticas del aliskiren y la hidroclorotiazida no experimentan cambios significativos en los pacientes con enfermedad hepática leve a moderada. Por consiguiente, no es necesario efectuar un ajuste posológico inicial de Rasilez® D en los pacientes con insuficiencia hepática entre leve a moderada. No se tiene información acerca de pacientes con insuficiencia hepática severa tratados con Rasilez® D. No obstante, debido a la hidroclorotiazida, Rasilez® D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "Contraindicaciones").

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver "Advertencias" y "Posología/ Dosificación - Modo de Administración"). No se dispone de datos sobre Rasilez® D en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina inferior a 30 mL/min.). No obstante, como cabe suponer de un compuesto que se depura casi exclusivamente por vía renal, el funcionamiento del riñón ejerce un acentuado efecto sobre la cinética de la hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Rasilez® D a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min, ver "Contraindicaciones").

Tampoco es necesario ajustar la dosis inicial de Rasilez® D en los pacientes de edad avanzada.

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con el aliskiren no revelaron efectos adversos sobre la función del sistema nervioso central, respiratoria 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 dos años de duración realizado en ratas y en otro de seis 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. Aliskiren careció 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 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.

Entre los estudios preclínicos que avalan la administración de la hidroclorotiazida al ser humano figuran ensayos de genotoxicidad *in vitro* y estudios de la toxicidad durante la reproducción y del poder cancerígeno en los roedores. Se dispone de cuantiosos datos clínicos sobre la hidroclorotiazida y dicha información se reproduce en los apartados respectivos.

Por lo general, las ratas toleraron bien la asociación de aliskiren-hidroclorotiazida. No se han observado signos toxicológicos que revistieran interés para el uso terapéutico humano. Los signos observados en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas de duración fueron atribuidos a efectos farmacológicos extremos de cada componente.

### Posología/ Dosificación – Modo de Administración

La dosis recomendada es un comprimido diario.

El efecto antihipertensivo se manifiesta principalmente en una semana y el efecto máximo por lo general se observa en un plazo de 4 semanas.

Rasilez® D se puede administrar con o sin alimentos.

#### Tratamiento inicial de los pacientes hipertensos

Para el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuya tensión arterial no pueda regularse con un solo fármaco la dosis inicial usualmente recomendada es de 150 mg/12,5 mg una vez al día. Si la tensión arterial permanece desregulada al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mg de aliskiren/25 mg de hidroclorotiazida. Se debe adaptar la dosis según la respuesta clínica del paciente.

#### Pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia

Los pacientes cuya tensión arterial no se regula adecuadamente con monoterapia pueden optar por la asociación de Rasilez® D. Cuando sea clínicamente apropiado, se puede pasar directamente de la monoterapia a la asociación en dosis fijas de Rasilez® D.

#### Pacientes que responden adecuadamente al aliskiren y la hidroclorotiazida en comprimidos separados

Por comodidad, los pacientes que ya estén tomando aliskiren e hidroclorotiazida en comprimidos separados pueden optar por un solo comprimido de Rasilez® D que contenga la dosis equivalente de cada fármaco.

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ver "Advertencias" y "Farmacocinética"). Debido a la hidroclorotiazida, Rasilez® D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min, ver "Contraindicaciones" y "Farmacocinética").

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver "Farmacocinética"). Debido a la hidroclorotiazida, Rasilez® D está

6263

contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "Contraindicaciones").

#### Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada (ver "Farmacocinética").

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se recomienda la administración de Rasilez® D a niños y adolescentes (menores de 18 años) pues se tienen insuficientes datos de inocuidad y eficacia en esta población (ver "Farmacocinética").

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al aliskiren, la hidroclorotiazida, otras sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes de Rasilez® D.

Debido a la hidroclorotiazida, Rasilez® D está contraindicado durante el embarazo (ver "Embarazo y Lactancia") y en caso de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min), anuria, hipopotasemia refractaria, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

### Advertencias:

#### Alteraciones de los electrolitos séricos

La experiencia de uso de otras sustancias que afectan el sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) indica que es necesario tener prudencia a la hora de administrar simultáneamente suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos salinos que contienen potasio u otros fármacos capaces de aumentar la concentración de potasio. Se ha notificado hipopotasemia durante el tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida. La angiotensina II es un intermediario en la relación renina-aldosterona, de modo que la coadministración de aliskiren produce una reducción del potasio plasmático menos pronunciada que la que se observa en una monoterapia con hidroclorotiazida (ver "Interacciones" y "Reacciones adversas").

El tratamiento con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se ha asociado con hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Las tiazidas, como la hidroclorotiazida, aumentan la excreción urinaria de magnesio y ello puede causar hipomagnesemia. Como en cualquier paciente que recibe diuréticos, se debe determinar asiduamente la concentración plasmática de electrolitos a intervalos apropiados, en especial la de potasio.

#### Hiponatremia o hipovolemia

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

#### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina >30 mL/min, ver "Posología/ Dosisificación - Modo de Administración" y "Farmacocinética"). A causa de la hidroclorotiazida, no

6 2 6 3

ORIGINAL

se recomienda la administración de Rasilez® D a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min, ver "Contraindicaciones").

#### Estenosis de la arteria renal

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

#### Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (ver "Farmacocinética"). Debido a la hidroclorotiazida, Rasilez® D está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática severa (ver "Contraindicaciones").

#### Lupus eritematoso sistémico

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

#### Otras alteraciones metabólicas

Los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, pueden alterar la tolerancia a la glucosa y elevar las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.

#### 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 glucoproteína P (ver "Interacciones"). No se recomienda el uso concomitante de aliskiren y ciclosporina; esta última es un inhibidor sumamente potente de la glucoproteína P (ver "Interacciones").

#### Precauciones:

#### Interacciones:

#### Rasilez® D

La coadministración de aliskiren e hidroclorotiazida no modificó sustancialmente la exposición farmacocinética estacionaria, área bajo la curva, (ABC) ni la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) 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, mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril, valsartán, 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:** el aliskiren no inhibe las isoformas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del citocromo P450 apenas metabolizan el aliskiren de modo que no cabe

Movaris Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Ce. Directora Técnica - M.N. 15.575

Gte. de Asuntos Regulatorios

Apoderada

esperar que el 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 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  $C_{máx}$ ). 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 [82]. 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 un 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 comedición se estima necesaria (ver "Reacciones adversas").

### Hidroclorotiazida

**Litio:** se han descrito 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.

**Derivados del curare:** las tiazidas, como la hidroclorotiazida, potencian la acción de los derivados del curare.

**Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** la coadministración de AINEs (por ejemplo, un derivado del ácido salicílico, la indometacina) puede debilitar la actividad diurética y antihipertensiva del componente tiazídico de Rasilez® D. La hipovolemia asociada puede inducir una insuficiencia renal aguda.

**Medicamentos que afectan la concentración de potasio:** el efecto hipopotasémico de los diuréticos se acentúa con los diuréticos caluréticos, los corticoides, la ACTH, la anfotericina, la carbenoxolona, la penicilina G y los derivados del ácido salicílico.

**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.

**Antidiabéticos:** puede ser necesario reajustar las dosis de insulina y de antidiabéticos orales.

**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.

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

**Colestiramina:** la colestiramina reduce la absorción de los diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida.

**Vitamina D y sales de calcio:** 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.

**Carbamazepina:** los pacientes que reciben hidroclorotiazida y carbamazepina al mismo tiempo pueden presentar hiponatremia, de modo que hay que advertirles que pueden ocurrir reacciones hiponatremicas y vigilarlos en consecuencia.

**Otras interacciones:** la coadministración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, puede incrementar la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol, el riesgo de efectos adversos causados por la amantadina y el efecto hiperglucémico del diazóxido, así como reducir la eliminación renal de los fármacos citotóxicos (por ejemplo, la ciclofosfamida o el metotrexato) y potenciar los efectos mielodepresores de éstos.

### Embarazo

Se dispone de datos insuficientes sobre el uso del aliskiren durante el embarazo. El 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.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. La exposición intrauterina a diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se asocia con trombocitopenia fetal o neonatal y puede asociarse con otras reacciones adversas registradas en los adultos.



Como no se han llevado a cabo estudios clínicos específicos con esta asociación, Rasilez® D está contraindicado en el embarazo y en las mujeres que tengan previsto quedar embarazadas (ver "Contraindicaciones"). En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Rasilez® D debe interrumpirse cuanto antes.

### Lactancia

No se recomienda la administración de Rasilez® D durante la lactancia. La hidroclorotiazida se segrega en la leche materna. No se sabe si el aliskiren pasa a la leche humana, pero sí que se segrega en la leche de las ratas lactantes.

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

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

### Reacciones Adversas

Se ha evaluado la inocuidad de Rasilez® D en nueve ensayos clínicos en los que participaron más de 2700 pacientes, entre los cuales unos 700 pacientes recibieron tratamiento durante 6 meses y 190, durante un año. La frecuencia de eventos adversos no guardó relación alguna con el sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el origen o grupo étnico. El tratamiento con dosis de Rasilez® D de hasta 300 mg/25 mg produjo una frecuencia general de eventos adversos semejante a la del placebo. Los eventos adversos fueron por lo general leves y transitorios y sólo esporádicamente exigieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente al aliskiren y la hidroclorotiazida es la diarrea.

Las reacciones adversas (tabla 1) se han ordenado por orden de frecuencia, primero las más frecuentes, de acuerdo con la siguiente convención: *muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); *infrecuentes* ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); *raras* ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); *muy raras* ( $< 1/10\ 000$ ), incluidas las notificaciones aisladas.

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran por orden de gravedad decreciente.

Tabla 1

| Trastornos gastrointestinales |         |
|-------------------------------|---------|
| <i>Frecuente:</i>             | Diarrea |

### Información adicional sobre la asociación

**Diarrea:** la diarrea es una reacción adversa dependiente de la dosis de aliskiren. En los ensayos clínicos comparativos, la frecuencia de diarrea en los pacientes tratados con Rasilez® D fue baja y nunca superior a la de los pacientes que recibieron aliskiren o hidroclorotiazida.

**Potasio plasmático:** en un vasto ensayo clínico de aliskiren comparado con el placebo, los efectos opuestos del aliskiren (150 ó 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 ó 25 mg) sobre el potasio plasmático prácticamente se compensaban entre sí en muchos pacientes. En otros, puede que predomine uno u otro efecto.

Se deben efectuar determinaciones periódicas del potasio plasmático para detectar los posibles desequilibrios de electrolitos a intervalos apropiados.

### Información adicional sobre los componentes individuales

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

### *Aliskiren*

El tratamiento con aliskiren fue bien tolerado: hasta los 300 mg se registró una frecuencia general de eventos adversos parecida a la del placebo. Los eventos adversos fueron por lo general leves y transitorios y rara vez exigieron la suspensión del tratamiento. La diarrea fue la reacción adversa más frecuente. También se observaron exantemas y angioedemas. En los ensayos clínicos controlados rara vez se observaron angioedemas durante el tratamiento con aliskiren, siempre en un porcentaje similar a los del tratamiento con placebo o hidroclorotiazida. En la eventualidad de que aparezcan signos de una reacción alérgica (especialmente dificultad para respirar o ingerir o hinchazón del rostro, las extremidades, los ojos, los labios o la lengua) los pacientes deben suspender el tratamiento y contactar al médico. La incidencia de tos fue semejante en el grupo de placebo y de aliskiren (0,6% y 0,9%, respectivamente).

**Hemoglobina y hematocrito:** se han observado reducciones pequeñas de la hemoglobina y el hematocrito (una reducción media de casi 0,05 mmol/L y de 0,16 del porcentaje del volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de anemia. Este efecto también se aprecia con otros fármacos que actúan sobre el SRAA, tales como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECAS) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).

**Potasio plasmático:** en los pacientes con hipertensión arterial idiopática en monoterapia con aliskiren los aumentos del potasio plasmático fueron pequeños y esporádicos (0,9% frente al 0,6% con el placebo). No obstante, en un estudio en el que aliskiren se utilizó asociado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en una cohorte de diabéticos, los aumentos de las cifras de potasio plasmático fueron más frecuentes (5,5%). Por lo tanto, al igual de lo que sucede con cualquier fármaco que actúa sobre el SRAA, conviene vigilar metódicamente los electrólitos y la función renal de los pacientes diabéticos que toman Aliskiren.

### *Hidroclorotiazida*

La hidroclorotiazida se ha prescrito durante muchos años, frecuentemente en dosis superiores a las que contiene Rasilez® D. En los pacientes tratados únicamente con diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, se han notificado los eventos adversos siguientes, con independencia de su asociación causal con el fármaco de estudio:

Trastornos electrolíticos y metabólicos (ver "Advertencias").

**Frecuentes:** urticaria y otras formas de exantema, falta de apetito, náuseas y vómitos leves, hipotensión postural –que se agrava con el alcohol, los anestésicos o los sedantes– y disfunción eréctil.

**Raras:** reacción de fotosensibilidad, molestias abdominales, estreñimiento, diarrea, colestasis o ictericia, arritmia, cefalea, mareos, trastornos del sueño, depresión, parestesias, alteraciones visuales, trombocitopenia, a veces con púrpura.

**Muy raras:** vasculitis necrotizante y necrólisis epidérmica tóxica, reacciones similares a las del lupus eritematoso cutáneo, reactivación del lupus eritematoso cutáneo, pancreatitis, leucocitopenia, agranulocitosis, mielodepresión, anemia hemolítica, reacciones de hipersensibilidad, disnea con neumonitis y edema pulmonar.

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

## Sobredosificación

No se tienen datos acerca de sobredosis en los seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensora del aliskiren y la hidroclorotiazida, lo más probable es que la sobredosis produzca hipotensión. En caso de hipotensión sintomática, se ha de instaurar un tratamiento de apoyo.

*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, infórmesele a su médico o farmacéutico.

Contenidos del prospecto para el paciente:

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

### 1. Qué es Rasilez® D y para qué se utiliza

#### Qué es Rasilez® D

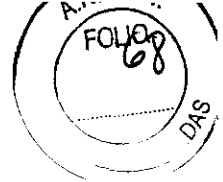
Este medicamento se llama Rasilez® D y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene dos principios activos, aliskiren (150 mg o 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg o 25 mg). Ambas sustancias ayudan a controlar la presión arterial elevada (hipertensión).

#### Para qué se utiliza Rasilez® D

Rasilez® D 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 Rasilez® D

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.

La hidroclorotiazida pertenece a un grupo de medicamentos denominados diuréticos tiazídicos. La hidroclorotiazida causa un incremento en la producción de orina, logrando disminuir la presión arterial.

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

## 2. Antes de tomar Rasilez® D

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

Su médico puede solicitarle antes de la toma de Rasilez® D o durante su tratamiento, exámenes sanguíneos de potasio, sodio, magnesio, calcio, glucemia, colesterol ácido úrico, recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

### No tome Rasilez® D

- Si es alérgico (hipersensible) a aliskiren o hidroclorotiazida o sulfonamidas o alguno de los otros ingredientes de Rasilez® D listado en este prospecto.
- Si tiene problemas hepáticos o renales severos.
- Si tiene problemas al orinar.
- e
- Si está embarazada, en período de amamantamiento o planea quedar embarazada.

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

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

### Tenga especial cuidado con Rasilez® D

- Si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina).
- 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 usted tiene fiebre, erupción cutánea facial y dolor en las articulaciones, que pueden ser signos de lupus eritematoso (o antecedentes de esta enfermedad).
- Si tiene diabetes (nivel elevado de azúcar en la sangre).
- Si tiene un nivel elevado de colesterol o de triglicéridos en la sangre.
- Si tiene un nivel bajo de potasio o magnesio en la sangre.
- Si tiene un nivel elevado de calcio en sangre.
- 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.
- Si sufre de alergia o asma.

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

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

Si tiene alguno de estos síntomas, llame a su médico a la brevedad.

#### 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:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como el ketoconazol, anfotericina o penicilina G.
- Medicamentos usados para ulceración e inflamación esofágica (carbenoxolone).
- Medicamentos para reducir la presión arterial.
- Suplementos de potasio, substitutos de la sal que contienen potasio o medicamentos ahorradores de potasio.
- Litio, usado para tratar algunos tipos de enfermedades psiquiátricas.
- Carbamazepina (utilizada para el tratamiento de la epilepsia).
- Medicamentos utilizados para aliviar el dolor o la inflamación, especialmente los antiinflamatorios no esteroides.
- Medicamentos de tipo corticoides, esteroides.
- Digoxina (medicamento para el corazón).
- Derivados del curare (son medicamentos relajantes musculares utilizados durante las operaciones).
- Allopurinol (tratamiento para la gota).
- Amantadina (tratamiento para el Parkinson y también utilizada para la influenza).
- Medicamentos citotóxicos (para la terapia del cáncer).
- Agentes anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratar una variedad de trastornos gastrointestinales, como cólicos, espasmos de la vejiga urinaria, asma, enfermedad del movimiento, espasmos musculares, enfermedad de Parkinson y como ayuda a la anestesia).
- Diazóxido (para el tratamiento de la hipertensión).
- 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 fúngicas.
- Insulina o medicamentos anti-diabéticos de vía oral.
- Colestiramina y colestipol, resinas utilizadas principalmente para tratar los niveles elevados de lípidos en la sangre.
- Vitamina D y sales de calcio.
- Atorvastatina (un medicamento indicado para pacientes con niveles de colesterol elevado).
- Verapamilo (un medicamento indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares).

**Uso de Rasilez® D con alimentos y bebidas**

No existen interacciones con los alimentos y las bebidas: Ud. puede tomar Rasilez® 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 adolescentes (menores de 18 años)**

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

**Embarazo y lactancia**

No tome Rasilez® 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 Rasilez® D durante el embarazo.

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

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

**Conducir vehículos y utilizar maquinarias**

Como muchos otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la hipertensión, Rasilez® D puede causar en algunos pacientes mareos y afectar su capacidad de concentración. Antes de conducir un vehículo, utilizar maquinaria o realizar otras actividades que requieren concentración, asegúrese de saber cómo reaccionar a los efectos de Rasilez® D.

**Información importante sobre algunos de los ingredientes de Rasilez® D**

Rasilez® D contiene lactosa (azúcar de la leche). Si tiene intolerancia severa a la lactosa, consulte a su médico antes de tomar Rasilez® D.

**3. Cómo tomar Rasilez® D**

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.

Rasilez® D es solo de uso oral.

**Cuánto tomar de Rasilez® D**

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

6 2 6 3

La dosis habitual de Rasilez® 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 Rasilez® D**

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

#### **Cómo tomar de Rasilez® D**

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

#### **Durante cuánto tiempo debe tomar Rasilez® 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 Rasilez® D de lo indicado**

Si experimenta desmayos y/o mareos, hable con su médico de inmediato.

#### **Si olvida tomar Rasilez® 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 Rasilez® D**

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

## **4. Efectos adversos posibles**

La frecuencia de los efectos adversos que se enumeran a continuación se define utilizando la siguiente clasificación:

*Frecuentes: Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

*Poco frecuentes: Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.*

*Raras: Estos efectos secundarios pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.*

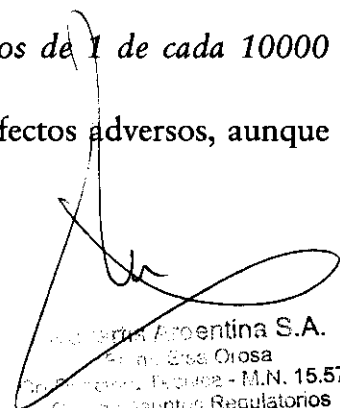
*Muy raras: Estos efectos secundarios pueden afectar a menos de 1 de cada 10000 pacientes.*

Como todos los medicamentos, Rasilez® D puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### **Frecuentes:**

- Diarrea.

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

Argentina S.A.  
 Calle 14 de Mayo 1555 - Montevideo - M.N. 15.575  
 Oficina de Asesoría Regulatoria  
 Apoderada

**Efectos adversos serios con aliskiren o hidroclorotiazida (raras o muy raras):**

- Hinchazón principalmente en la cara y/o en la garganta (angioedema).

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

**Hidroclorotiazida (raras o muy raras):**

- Ojos o la piel amarillentos (ictericia).
- Latidos cardiacos irregulares (arritmias).
- Sangrado espontáneo y/o hematomas, a veces por debajo de la piel, que es una señal de bajo nivel de plaquetas en sangre (trombocitopenia).
- Erupción cutánea, manchas rojo púrpura, fiebre, picazón (síntomas de una inflamación de los vasos sanguíneos también llamada vasculitis).
- Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o en boca, descamación de la piel, fiebre (epidérmica tóxica necrólisis).
- Erupción facial, dolor en las articulaciones, trastornos musculares, fiebre (lupus eritematoso).
- Dolor severo en la zona superior del estómago (pancreatitis).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras en boca debido a infecciones (leucopenia).
- Fiebre, dolor de garganta, infecciones más frecuentes (agranulocitosis).
- Debilidad, hematomas e infecciones frecuentes (pancitopenia).
- Piel pálida, cansancio, dificultad para respirar, orina oscura (anemia hemolítica).
- Erupción cutánea, prurito, urticaria, dificultad para respirar o tragar, mareo (reacción de hipersensibilidad).
- Dificultad para respirar con fiebre, tos, respiración sibilante, disnea (dificultad respiratoria incluyendo neumonitis y edema pulmonar).

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

**Otros posibles efectos adversos con aliskiren o hidroclorotiazida solos**

**Aliskiren**

**Poco frecuentes:**

- Erupción.
- Aumento del potasio sérico.

**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.

**Hidroclorotiazida**

**Frecuentes:**

- Erupción cutánea con picazón y otras formas de erupción cutánea.
- Disminución del apetito.



6263

- Náuseas y vómitos.
- Desmayo y/o mareos (que pueden agravarse por el alcohol, anestésicos o sedantes).
- Incapacidad de lograr o mantener una erección.

**Raras:**

- Mareos.
- Aumento de la sensibilidad al sol.
- Molestia abdominal.
- Estreñimiento.
- Dolor de cabeza.
- Alteraciones del sueño.
- Depresión.
- Sensación de hormigueo o entumecimiento.
- Trastornos de la visión.

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

**Presentaciones:**

Envases conteniendo 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 80, 84, 90, 98 y 280 comprimidos recubiertos, siendo este último para "uso exclusivo hospitalario".

**Condiciones de conservación y almacenamiento**

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Novartis Pharma S.p.A. - Torre Annunziata (NA), Italia.

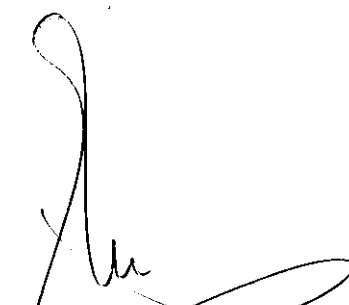
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.819

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 01/07/2010.-



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