



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 6284

BUENOS AIRES, 02 SEP 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010389-14-7 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 e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RASILAMLO / ALISKIREN - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RASILAMLO 150/5: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg); RASILAMLO 150/10: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 13,87 mg) 10 mg; RASILAMLO 300/5: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg) 5 mg; RASILAMLO 300/10: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 13,87 mg) 10 mg; aprobada por Certificado Nº 56.235.



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

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **6284**

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 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 213 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada RASILAMLO / ALISKIREN - AMLODIPINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, RASILAMLO 150/5:



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

*"2014 - Año de Homaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

DISPOSICIÓN Nº **6284**

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg); RASILAMLO 150/10: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 13,87 mg) 10 mg; RASILAMLO 300/5: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg) 5 mg; RASILAMLO 300/10: Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg - Amlodipina (como besilato de amlodipina 13,87 mg) 10 mg; aprobada por Certificado Nº 56.235 y Disposición Nº 2434/11, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 93 a 116, 127 a 150 y 161 a 184, para los prospectos y de fojas 117 a 126, 151 a 160 y 185 a 194, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 2434/11 los prospectos autorizados por las fojas 93 a 116 y la información para el paciente autorizada por las fojas 117 a 126, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.235 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº **6284**

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

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010389-14-7

DISPOSICIÓN Nº **6284**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Jfs



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

*"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"*

## ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **6284** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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 / ALISKIREN - AMLODIPINA,

Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS,

RASILAMLO 150/5: Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg -

Amlodipina (como besilato de amlodipina 6,94 mg); RASILAMLO 150/10:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg) 150 mg - Amlodipina (como

besilato de amlodipina 13,87 mg) 10 mg; RASILAMLO 300/5: Aliskiren

(como hemifumarato 331,50 mg) 300 mg - Amlodipina (como besilato de

amlodipina 6,94 mg) 5 mg; RASILAMLO 300/10: Aliskiren (como

hemifumarato 331,50 mg) 300 mg - Amlodipina (como besilato de

amlodipina 13,87 mg) 10 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2434/11.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-017780-10-3.-



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

"2014 - Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 2339/13.-	Prospectos de fs. 93 a 116, 127 a 150 y 161 a 184, corresponde desglosar de fs. 93 a 116. Información para el paciente de fs. 117 a 126, 151 a 160 y 185 a 194, corresponde desglosar de fs. 117 a 126.-

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.....,del mes de 02 SEP 2014

Expediente N° 1-0047-0000-010389-14-7

DISPOSICIÓN N°

**6284**

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGER  
 Sub Administrador Nacional  
 A.N.M.A.T.

ORIGINAL

6284



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

RASILAMLO®  
ALISKIREN/AMLODIPINA

Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta

Industria Suiza

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Rasilamlo®  
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.  
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al farmacéutico.  
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.  
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

FORMULA

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; óxido de hierro rojo 0,004 mg.

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; óxido de hierro amarillo 0,503 mg.

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; óxido de hierro amarillo 1,672 mg.

Novartis Argentina S.A.  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11524  
Apoderado



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; óxido de hierro amarillo 3,71 mg.

#### En este prospecto

¿Qué es Rasilamlo® y para qué se utiliza?

Antes de tomar Rasilamlo®

¿Cómo tomar Rasilamlo®?

Efectos adversos posibles

¿Cómo conservar Rasilamlo®?

Presentaciones

#### ¿Qué es Rasilamlo® y para qué se utiliza?

Este medicamento se llama Rasilamlo® y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene 2 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).

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.

#### ¿Cómo 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.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imitzian  
Ste. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado



**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 usted padece de diabetes tipo II (también llamada diabetes mellitus no insulino dependiente) y está tomando medicamentos de la clase de los Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina (ARA II) o Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) al mismo tiempo.

El uso de aliskiren en combinación con IECAs o ARA II conlleva un riesgo elevado de insuficiencia renal, aumento de potasio en sangre e hipotensión. Se sugiere valorar cuidadosamente los beneficios del uso combinado de aliskiren con IECAs o ARA II en cada paciente.

**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 padece vómitos o diarrea.
- Si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina), o medicamentos para controlar la presión arterial y actúan sobre el sistema SRAA, como los ARA II o los IECA.
- Si usted sufre de una insuficiencia renal con síntomas tales como disminución del ritmo diurético (u otra condición que puede impactar sobre la función renal), estrechamiento o bloqueo de una de las arterias que suministran sangre al riñón. Es especialmente importante si usted está tomando otras drogas que actúan sobre el SRAA (ver también "No tome Rasilamlo®") o ciertos tipos de analgésicos llamadas drogas antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (ver también "Qué es Rasilamlo® y para qué se utiliza"). Su médico debe chequear sus niveles de electrolitos (principalmente potasio) en la sangre y también su función renal.
- Si padece problemas en el hígado (deterioro de la función hepática).
- Si padece problemas cardíacos o si experimentó ataques 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®.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gie. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

6284



Si experimenta dificultad para respirar o tragar, presión en el pecho, ronchas, erupción cutánea general, hinchazón, picazón, mareos, vómitos, dolor abdominal (signos de una reacción alérgica grave) o hinchazón de cara y garganta (signo de 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 inmediatamente.

#### *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 incrementan su producción de orina), especialmente suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio o medicamentos ahorradores de potasio.
- Medicamentos conocidos como IECAs o ARA II, los cuales ayudan a controlar la presión arterial alta.
- 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).
- Simvastatina o atorvastatina (medicamentos indicados para pacientes con niveles de colesterol elevado).
- Medicamentos utilizados para el tratamiento del SIDA o infecciones con HIV (tales como ritonavir, indinavir).
- Furosemida (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 de edad avanzada (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 de 18 años de edad.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Ste. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

6284



### *Mujeres en edad fértil, 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.

### **¿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 sólo 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 medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Vintzian  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

6 28 4



*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.

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

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666 / 2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654 6648, (011) 4658 7777*

*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.

**Efectos adversos posibles**

Como todos los medicamentos, pacientes que tomen Rasilamlo® puede experimentar algunos efectos adversos, aunque no todas las sufran.

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

*Aliskiren*

Algunos eventos adversos serios pueden ser (frecuencia no conocida):

- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) con síntomas tales como rash, picazón, urticaria, dificultad en la respiración o en la deglución (para tragar), mareos, vómitos, dolor abdominal (esto puede ser señal de una reacción alérgica severa llamada reacción anafiláctica).
- Si usted presenta una reacción alérgica que provoca hinchazón en la cara, labios, garganta y/o lengua y ésta presenta dificultad en la respiración y en la deglución (angioedema), suspenda la toma de Rasilamlo® y póngase en contacto con su médico en forma inmediata.
- Rash, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre (necrólisis tóxica epidérmica o síndrome de Stevens Johnson).
- Alteraciones renales con síntomas tales como deterioro severo del ritmo diurético o deterioro del ritmo diurético (disfunción renal) que puede ser una señal de insuficiencia o falla renal.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Intzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Aprobado

ORIGINAL

6 28 4



- Náuseas, pérdida del apetito, orina oscura o color amarillento de la piel y los ojos (signos de trastorno hepático).

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.
- Altos niveles de potasio en sangre (hipercalemia).

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

- Erupción.

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

Otros efectos secundarios (*con frecuencia desconocida*):

- Edema con las manos hinchadas, los tobillos o los pies.
- Estudios de la función renal anormales.
- Picazón.
- Enrojecimiento de la piel.
- Mareos.
- Presión arterial baja.
- Náuseas
- Vómitos
- Estudios de la función hepática anormales.
- Resultados de laboratorio de sangre anormal.
- Bajo nivel de células en la sangre.

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

*Amlodipina*

Algunos eventos adversos serios pueden ser:

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

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Equipo de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico M.N. 11521  
Aprobado



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

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

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

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

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

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

Novartis Argentina S.A.  
Firm. Sergio Imiltzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL



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

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

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

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

¿Cómo conservar Rasilamlo®?

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Litzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1521  
Apoderado

ORIGINAL 6284



**Presentaciones**

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

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

®Marca Registrada

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

Acondicionado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058,  
Torre Annunziata (NA), Italia.

**Novartis Argentina S.A.**

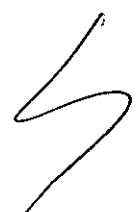
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

BPL: 27/05/2014

2014-PSB/GLC-0679- s

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imfizzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado





ORIGINAL

628



Novartis

**RASILAMLO®  
ALISKIREN/AMLODIPINA**

Comprimidos recubiertos  
Venta Bajo Receta

Industria Suiza

**FORMULA**

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; óxido de hierro rojo 0,004 mg.

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; óxido de hierro amarillo 0,503 mg.

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; óxido de hierro amarillo 1,672 mg.

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; óxido de hierro amarillo 3,71 mg.

**ACCION TERAPEUTICA**

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. Código ATC: C09X

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzian  
Calle de los Reyes 11521  
Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico Apoderado

ORIGINAL  
6284



## INDICACIONES

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.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES

### Mecanismo de Acción / Farmacodinamia

#### *Rasilamlo®*

El uso de una terapia en combinación fija con aliskiren y amlodipina se basa en las acciones de estos 2 fármacos sobre 2 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 2 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®, 1 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 1 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 2 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.

**Novartis Argentina S.A.**

Farm. Sergio Imirtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado

ORIGINAL

6284



### *Amlodipina*

Amlodipina contenida en Rasilamlo® inhibe el paso de iones de calcio a través de la membrana hacia el interior del músculo cardíaco y el músculo liso vascular. El mecanismo de la actividad antihipertensiva de 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 amlodipina se une tanto a los sitios de unión de los antagonistas dihidropiridínicos como a los no dihidropiridínicos.

La contracción del músculo cardíaco 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, 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, 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  $\beta$  bloqueantes 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  $\beta$  bloqueantes 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.

### **Farmacocinética**

#### *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 de aliskiren es del

**Novartis Argentina S.A.**

Farm. Sergio Imjtzian

Gte. de Asuntos Regulatorios

Codirector Técnico - M.N. 11521

Apoderado

ORIGINAL

6284



2,6%. Los alimentos reducen la  $C_{m\acute{a}x}$  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 1 vez al día y son alrededor de 2 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 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 pacientes hipertensos.

### 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 amlodipina en monoterapia, los alimentos no afectaban a la farmacocinética de amlodipina contenido en los comprimidos de la asociación en dosis fijas.

### *Metabolismo y eliminación*

#### Aliskiren

La vida media ( $T_{1/2}$ ) 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

Amlodipina es biotransformada masivamente (en torno al 90%) en el hígado a metabolitos.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzjan  
Gto. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

4 -



La eliminación de 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. El 10% de amlodipina original y el 60% de los metabolitos de amlodipina son excretados en orina.

#### *Linealidad / no linealidad*

##### Aliskiren

La concentración plasmática máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y la exposición (ABC) de aliskiren aumentan linealmente al aumentar la dosis en el intervalo comprendido entre 75 y 600 mg.

##### Amlodipina

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

#### *Poblaciones especiales*

##### Disfunción hepática

La farmacocinética de 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 (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN").

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

##### Disfunción renal

Se ha evaluado la farmacocinética de aliskiren en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal. El ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  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 1 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 moderada. El uso de Rasilamlo® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 ml/min) esté gravemente afectada (ver "POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN", "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

La farmacocinética de aliskiren se evaluó en pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis. La administración de 1 dosis oral única de 300 mg de aliskiren produjo cambios ínfimos en la farmacocinética de aliskiren en comparación con los sujetos sanos de características similares ( $C_{m\acute{a}x}$  menos de 1,2 veces mayor; ABC 1,6 veces mayor como máximo). Durante la hemodiálisis no se alteró significativamente la farmacocinética de aliskiren en los pacientes con nefropatía terminal. Por lo tanto, el

Novartis Argentina S.A.  
Gerente de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 44521  
Aprobado

6284  
ORIGINAL



ajuste de la dosis no está garantizado en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis.

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

#### Pacientes pediátricos

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

#### Pacientes de edad avanzada (mayores o igual a 65 años)

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

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

#### Estudios clínicos

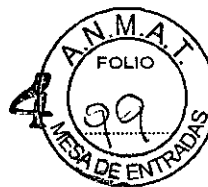
##### *Rasilamlo®*

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 sub-población 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 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.

Quando se administró como tratamiento inicial, Rasilamlo® en dosis comprendidas entre 150 mg/5 mg y 300 mg/10 mg logró una reducción 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 1 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 superiores 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.

#### *Estudios de hipertensión con 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 1 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 poco frecuente (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratada sólo con aliskiren. También la hipotensión fue poco frecuente (<1%) durante el tratamiento asociados con otros antihipertensivos.

En estudios comparativos, el efecto hipotensor de aliskiren asociado a hidroclorotiazida o a ramipril fue aditivo, y las asociaciones se toleraron bien. Con la asociación de aliskiren y de IECA ramipril se registró un 1,8% con aliskiren/ramipril y un 1,8% con ramipril solo (1,8% con aliskiren/ramipril y un 1,8% con ramipril). La

Novartis Argentina S.A.  
 y Farm. Sergio Imrtzian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

ORIGINAL

6284



administración junto con valsartan, antagonista de los receptores de la angiotensina II, se toleraba bien.

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 cardíaca estable de grado leve, todos los cuales estaban recibiendo el tratamiento de referencia para la insuficiencia cardíaca estable (un IECA o un antagonista de los receptores de la angiotensina II, un  $\beta$  bloqueante 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 9 meses realizado con 901 pacientes ancianos ( $\geq 65$  años de edad) con hipertensión sistólica idiopática se comparó la eficacia y la seguridad de un tratamiento basado con aliskiren con un tratamiento 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 de 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 1 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 2 grupos de tratamiento. No se detectaron efectos patológicos de aliskiren en la biopsia de la mucosa colorrectal.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Iminzian  
C/O. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1152  
Apoderado





## Datos sobre toxicidad preclínica

### *Aliskiren*

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 careció de poder mutágeno, toxicidad embrio-fetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y post-natal no se vieron afectados en las ratas.

### *Amlodipina*

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

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

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

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 de aliskiren y 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 1 comprimido al día; las 4 dosis farmacéuticas figuran en el apartado "FORMULA".

El efecto antihipertensivo se manifiesta principalmente en 1 semana y el efecto máximo por lo general se observa en un plazo de 2 semanas. El efecto sigue sin normalizarse al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento. Se debe recomendar la dosis

Novartis Argentina S.A.  
Cta. de Aduanas  
Buenos Aires  
Corrector Técnico - M.N. 11521  
ApoDERado

ORIGINAL 6 28 4



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.

Rasilamlo® no debe ser indicado en combinación con Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina (IECA) o Antagonistas de los Receptores AT1 de la Angiotensina II (ARA II) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (ver "CONTRAINDICACIONES" e "Interacciones").

### **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 1 vez al día. La dosis puede aumentarse hasta un máximo de 300 mg/10 mg 1 vez al día.

#### *Pacientes que no son adecuadamente controlados en monoterapia*

En los pacientes cuya TA no descienda suficientemente con aliskiren o 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 y amlodipina en comprimidos separados pueden optar por 1 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. No se recomienda el uso de Rasilamlo® en pacientes con insuficiencia renal severa (FG < 30 mL/min) (ver "ADVERTENCIAS", "PRECAUCIONES" y "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

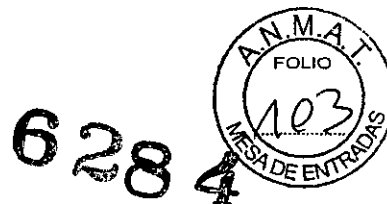
#### *Insuficiencia hepática*

En referencia a amlodipina, se debe proceder con precaución a administrar Rasilamlo® en pacientes con disfunción hepática (ver "ADVERTENCIAS",

Novartis Argentina S.A.  
FarmaBérgamo S.A.  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Coordinador Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

- 10 -

ORIGINAL



“PRECAUCIONES” y “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES”).

*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 o igual a 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes de edad avanzada (ver “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES”).

**Modo de Administración**

Rasilamlo® se debe tomar por vía oral. Rasilamlo® puede tomarse independientemente de las comidas.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de Rasilamlo®. Se contraindica el uso de aliskiren en pacientes con diabetes tipo 2 o con insuficiencia renal moderada a grave, que utilizan Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina II (IECAs) o Antagonistas del Receptor de Angiotensina II (ARA II) (ver “Interacciones”).

**ADVERTENCIAS**

**Riesgo de hipotensión sintomática**

En los pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) puede sobrevenir una hipotensión sintomática, después de la iniciación del tratamiento con Rasilamlo® en los siguientes casos:

- Pacientes con depleción de volumen marcada o,
- Pacientes con depleción de sal (por ejemplo, aquellos que reciben altas dosis de diuréticos) o,
- Uso combinado de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA (ver “Interacciones”).

La depleción de volumen o de sal 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%).

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1152  
Apoderado

ORIGINAL

6284



#### Pacientes con insuficiencia renal preexistente

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. El uso de Rasilamlo® no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa (FG  $< 30 \text{ mL/min}$ ) (Ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

El uso de aliskiren en combinación con otros agentes que actúan sobre el SRAA debe evitarse en pacientes hipertensos con insuficiencia renal severa (FG  $< 30 \text{ mL/min}$ ) (ver "Interacciones").

El uso de aliskiren en combinación con IECAs o ARA II conlleva un riesgo elevado de insuficiencia renal, hiperpotasemia e hipotensión. Se sugiere valorar cuidadosamente los beneficios del uso combinado de aliskiren con IECAs o ARA II en cada paciente.

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 "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES").

#### Riesgo de la disfunción renal / Alteraciones de los electrolitos séricos

Como otros agentes que afectan el Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona (SRAA), aliskiren puede incrementar los niveles de potasio, creatinina sérica y urea en sangre. El incremento de potasio sérico puede ser exacerbado por el uso concomitante de agentes que actúan sobre el SRAA o el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2).

Los pacientes con diabetes mellitus presentan un riesgo incrementado de hipercalemia durante la terapia con aliskiren.

Se sugiere un control adecuado y estricto de los electrolitos séricos para detectar posibles alteraciones de estos (potasio) al inicio y durante la terapia con Rasilamlo®.

El empeoramiento de la función renal puede ocurrir en pacientes tratados con aliskiren y otros agentes que actúan sobre el SRAA o AINEs en forma concomitante, en aquellos pacientes con enfermedad renal previa, diabetes mellitus, o con otras condiciones que predispongan disfunción renal.

#### Pacientes con 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.

De hecho otras drogas que actúan en SRAA pueden incrementar los niveles de urea y de creatinina sérica en pacientes con estenosis de la arteria renal uni o bilateral, por lo tanto se debería proceder con precaución en estos pacientes.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imiltzian  
Dir. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1152  
Apoderado

S - 12 -



### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Amlodipina es metabolizada en el hígado. Por consiguiente, se debe proceder con particular precaución al administrar Rasilamlo® a pacientes con disfunción hepática (ver "Farmacocinética").

### **Pacientes con 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.

### **Pacientes con insuficiencia cardíaca**

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

### **Pacientes con infarto agudo de miocardio**

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

### **Uso concomitante de ciclosporina A o itraconazol**

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

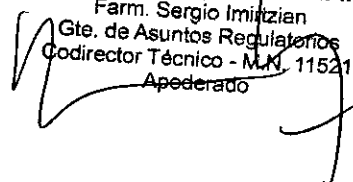
### **Reacciones anafilácticas y angioedema**

Se han descripto reacciones de hipersensibilidad, como reacciones anafilácticas y angioedemas durante el tratamiento con aliskiren (ver "REACCIONES ADVERSAS"). No obstante, en los ensayos clínicos controlados, angioedema raramente ocurrió en los pacientes tratados con aliskiren, comparado con aquellos tratados con placebo o hidroclorotiazida. Desde la comercialización del producto, se han comunicado reacciones anafilácticas con una frecuencia desconocida. Es necesario tener una especial precaución en los pacientes propensos a padecer reacciones de hipersensibilidad. 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). Se deben tomar las medidas de vigilancia y terapéuticas adecuadas.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones**

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imiltzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apederado





## Rasilamio®

La co-administración de aliskiren y amlodipina no modifica 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.

### *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2)*

En pacientes con edad avanzada, con hipovolemia (incluidos los que reciben tratamiento con diuréticos) o con compromiso de la función renal, la co-administración de AINEs con fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina puede provocar deterioro de la función renal e incluso una posible insuficiencia renal aguda, que por lo general es reversible. Los AINEs pueden atenuar el efecto antihipertensivo de los fármacos que actúan sobre dicho sistema, como el aliskiren.

## Aliskiren

### *Interacciones farmacodinámicas*

#### 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 co-medicación se estima necesaria (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

#### Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)

El uso concomitante de aliskiren con otros agentes que actúan sobre el SRAA tales como IECA o ARA, se asocia con un mayor riesgo de hipotensión, hiperpotasemia, y cambios en la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda), en comparación con la monoterapia. Se recomienda vigilar la presión arterial, la función renal, y electrolitos en pacientes tratados con aliskiren, y otros agentes que afectan el SRAA (ver "ADVERTENCIAS").

El uso concomitante de aliskiren con un ARA II o IECA está contraindicado (ver "CONTRAINDICACIONES") en la diabetes tipo 2 y en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "ADVERTENCIAS").

#### Furosemida

La co-administración oral de aliskiren y furosemida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de aliskiren, pero redujo la exposición a la furosemida. Cuando aliskiren (300 mg/día) se co-administró con furosemida (20 mg/día), el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de furosemida disminuyeron en un 28% y un 49%, respectivamente. En los pacientes con insuficiencia cardíaca, la co-administración de aliskiren (300 mg/día) redujo el ABC plasmática y la  $C_{m\acute{a}x}$  de furosemida oral (60 mg/día) en un 17% y 27%, respectivamente, también redujo de la excreción urinaria de furosemida en un 29%,

Novartis Argentina S.A.  
Sergio Mintzjan  
Director Técnico - M.N. 11753  
A. Poderado



en 24 horas. Durante la co-administración de aliskiren (300 mg/día) y furosemida (60 mg/día) la excreción urinaria de sodio y el volumen de orina se redujeron durante las primeras 4 horas, un 31% y 24%, respectivamente, en comparación con furosemida sola. Pequeños cambios en la eficacia y la farmacocinética de furosemida se observaron con aliskiren 150 mg/día, que no alcanzaron significación estadística. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el volumen total de orina y la excreción de sodio en orina durante 24 horas, observados en el estado estacionario, cuando se administró furosemida sola en comparación con la co-administración con aliskiren 150 mg, o 300 mg. No hubo cambios estadísticamente significativos en el peso de los pacientes tratados concomitantemente con furosemida y aliskiren (media=83,6 Kg con 150 mg de aliskiren, y media=84,6 Kg con 300 mg de aliskiren), en comparación con el peso de los pacientes tratados con furosemida sola (media=83,4 Kg). En los pacientes tratados con furosemida oral y aliskiren, es recomendable vigilar los efectos de furosemida cuando se instaure o se modifique la dosis de furosemida o de aliskiren.

#### *Interacciones farmacocinéticas*

Aliskiren tiene poca capacidad de interacción farmacocinética con otros medicamentos.

En los estudios de farmacocinética clínica de aliskiren no se han identificado interacciones clínicamente importantes con ninguno de los compuestos investigados que se enumeran a continuación: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, 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 co-administradas. Sin embargo, se requiere precaución con el uso concomitante de aliskiren con un ARA II o un IECA (ver "Bloqueo dual del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA)").

#### Interacciones con la glucoproteína P (gpP)

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.

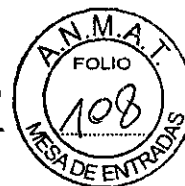
Inhibidores potentes de la glucoproteína P: un estudio de interacción farmacológica tras dosis únicas efectuado en sujetos sanos demostró que la ciclosporina A (200 ó 600 mg) quintuplica el ABC de aliskiren (75 mg) y produce una concentración máxima unas 2,5 veces mayor de este fármaco. En sujetos sanos,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

Inhibidores moderados de la glucoproteína P: la co-administración de itraconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) aumentó en un 80% la concentración máxima de aliskiren (ABC y  $C_{máx}$ ). Los ensayos preclínicos indican que la co-administración de

Novartis Argentina S.A.  
Gerente General: Sergio Imizian  
Gerente de Ventas: Cecilia Pallas  
Coordinador Técnico: M.N. 14521  
Licenciado

ORIGINAL

6284



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.

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).

#### 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.

#### **Amlodipina**

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

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

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

En monoterapia, amlodipina se ha administrado de forma segura con diuréticos tiazídicos,  $\beta$  bloqueantes, IECAs, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, atorvastatina, sildenafil, geles de hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio y simeticona, cimetidina, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imirtzian  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 41521  
Apoderado



ORIGINAL

6284



**Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad**

**Mujeres en edad fértil**

Los profesionales sanitarios que prescriban medicamentos que actúan SRA deben aconsejar a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo. Rasilamlo® no debe utilizarse en mujeres que planeen quedar embarazadas (ver "Embarazo").

**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.

No hay adecuada información clínica del uso de amlodipina en mujeres embarazadas. En los estudios en animales con amlodipina han mostrado toxicidad reproductiva a una dosis 8 veces mayor a la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg (ver "Datos sobre toxicidad preclínica"). 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 aliskiren o amlodipina se excretan en la leche materna humana. Aliskiren se excreta en la leche de ratas lactantes.

Por consiguiente, las mujeres que estén en período de lactancia no deben utilizar Rasilamlo®.

**Fertilidad**

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

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen del perfil de seguridad para la asociación**

Se ha administrado Rasilamlo® a más de 2800 pacientes en ensayos clínicos terminados; de ellos, 372 lo recibieron durante 1 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 una asociación con el placebo. La incidencia de reacciones adversas no mostró ninguna asociación con el género, la edad, el índice de masa corporal la raza o el color de la piel. No se

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imberti S.A.  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Código de género: E.M.C.9.1152  
Apoderado



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 amlodipina, pero no de 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.

#### Información adicional sobre los componentes individuales

Reacciones adversas notificadas anteriormente con alguno de los 2 componentes pueden también producirse con Rasilamlo®, aunque no se hayan observado en los ensayos clínicos.

#### **Información adicional sobre aliskiren**

##### *Reacciones adversas de los ensayos clínicos*

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 poco frecuentes 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%).

Las reacciones adversas a los medicamentos en ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos y sistemas MedDRA. La versión MedDRA utilizada es 15.1. Dentro de cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a un medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ), incluidas las notificaciones aisladas.

**Tabla 1 - Reacciones adversas procedentes de los ensayos clínicos - Aliskiren**

Trastornos gastrointestinales		<b>Novartis Argentina S.A.</b> Farm. Sergio Imirtzjan Gte. de Asuntos Regulatorios Codirector Técnico - M.N. 11521 Apoderado
<i>Frecuente:</i>	Diarrea.	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		

ORIGINAL

6284



<i>Poco frecuente:</i>	Exantema.
<b>Investigaciones</b>	
<i>Frecuente:</i>	Hipercalemia.

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 poco frecuentes en pacientes con hipertensión esencial tratados con aliskiren solo. 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%) (ver "CONTRAINDICACIONES").

Está indicado vigilar sistemáticamente los electrolitos y la función renal en los pacientes diabéticos que estén tomando aliskiren (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

*Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos de la literatura (frecuencia no conocida)*

Las siguientes reacciones adversas (Tabla 2) son derivadas de la experiencia post-comercialización con aliskiren, a través de los informes de casos espontáneos y casos de la literatura. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia, por lo tanto se clasifican con una frecuencia no-conocida. La versión MedDRA utilizada es 15.1. Las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas MedDRA. Dentro de cada clase de órgano del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y de literatura (frecuencia no conocida)**

**Trastornos del sistema inmunológico**

Reacciones anafilácticas (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES"); hipersensibilidad, urticaria.

**Trastornos cardíacos**

Mareos; edema periférico.

**Trastornos vasculares**

Hipotensión.

**Trastornos gastrointestinales**

Nauseas. Vómitos.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imirtzián  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado

ORIGINAL

6284



**Trastornos hepatobiliares**

Trastornos hepáticos\*.

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

Reacciones cutáneas adversas severas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; prurito; eritema.

**Trastornos renales y urinarios**

Insuficiencia renal, falla renal.

**Investigaciones**

Aumento de creatinina en sangre, aumento de enzimas hepáticas.

\* Casos aislados de trastornos hepáticos con síntomas clínicos y pruebas de laboratorio, de más marcada disfunción hepática.

**Información adicional sobre amlodipina**

Otras reacciones adversas registradas con amlodipina en monoterapia, independientemente de su asociación causal con el medicamento en estudio, están listadas en la tabla 3.

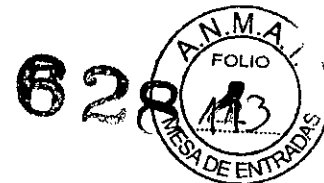
Debido a que los ensayos clínicos con amlodipina se llevaron a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una droga no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otra droga, pudiendo no reflejar las tasas observadas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

**Tabla 3 - Reacciones adversas con amlodipina**

REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIAS
<b>Trastornos del sistema hematológico</b>	
Leucocitopenia	<i>Muy raras</i>
Trombocitopenia	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos del sistema inmune</b>	
Reacciones alérgicas	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos de la nutrición y metabolismo</b>	
Hiperglucemia	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Insomnio	<i>Poco frecuente</i>
Cambios del humor incluyendo ansiedad	<i>Poco frecuente</i>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Mareos	<i>Frecuente</i>
Cefalea	<i>Frecuente</i>
Somnolencia	<i>Poco frecuente</i>
Temblores	<i>Poco frecuente</i>

Novaltis Argentina S.A.  
Farm. Sergio Imrtzián  
Oficina de Asesoría Regulatoria  
Coordinador Técnico - M.N. 11521

ORIGINAL



REACCIONES ADVERSAS	FRECUENCIAS
Hipoestesia	<i>Poco frecuente</i>
Disgeusia	<i>Poco frecuente</i>
Parestesias	<i>Poco frecuente</i>
Síncope	<i>Poco frecuente</i>
Hipertonía	<i>Muy rara</i>
Neuropatía periférica	<i>Muy rara</i>
<b>Trastornos oculares</b>	
Diplopía	<i>Poco frecuente</i>
Deterioro visual	<i>Poco frecuente</i>
<b>Trastornos auditivos y del laberinto</b>	
Tinnitus	<i>Poco frecuente</i>
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Palpitaciones	<i>Frecuente</i>
Arritmias	<i>Muy raras</i>
Fibrilación auricular	<i>Muy raras</i>
Bradicardia	<i>Muy raras</i>
Taquicardia ventricular	<i>Muy raras</i>
Infarto de miocardio	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos vasculares</b>	
Flushing (enrojecimiento)	<i>Frecuente</i>
Hipotensión	<i>Poco frecuente</i>
Vasculitis	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Disnea	<i>Poco frecuente</i>
Rinitis	<i>Poco frecuente</i>
Tos	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Dolor Abdominal	<i>Frecuente</i>
Nauseas	<i>Frecuente</i>
Vómitos	<i>Poco frecuente</i>
Dispepsia	<i>Poco frecuente</i>
Sequedad bucal	<i>Poco frecuente</i>
Constipación	<i>Poco frecuente</i>
Diarrea	<i>Poco frecuente</i>
Pancreatitis	<i>Muy raras</i>
Gastritis	<i>Muy raras</i>
Hiperplasia gingival	<i>Muy raras</i>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	

Novartis Argentina S.A.  
 Farmacéutico  
 Est. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado



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

Novartis Argentina S.A.  
 Farm. Sergio Imizian  
 Gte. de Asuntos Regulatorios  
 Codirector Técnico - M.N. 11521  
 Apoderado

ORIGINAL



## SOBREDOSIFICACION

No hay experiencia con sobredosificación de Rasilamlo®.

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

La sobredosificación de amlodipina puede causar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se han notificado casos de hipotensión sistémica pronunciada y potencialmente prolongada, incluso con choque (*shock*) y muerte del paciente, durante el tratamiento. La hipotensión clínicamente significativa debido a una sobredosificación de amlodipina requiere de un soporte cardiovascular activo incluyendo el monitoreo de la función respiratoria y cardíaca, elevación de las extremidades, atención del requerimiento de volumen circulante y del ritmo diurético.

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

Si la ingestión es reciente, debe ser considerada la inducción al vómito o al lavado gástrico.

Se ha comprobado que la administración de carbón activado a voluntarios sanos inmediatamente después de la ingestión de amlodipina o en las 2 horas siguientes reduce significativamente la absorción del fármaco.

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 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 sobredosificación 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.*

## PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

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

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación

Novartis Argentina S.A. 6.235  
Farm. Sergio Imitzian  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 1521  
Apoderado

ORIGINAL

6284



®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Schaffhauserstrasse, 4332, Stein, Suiza.  
Acondicionado en: Novartis Pharma S.p.A. - Via Provinciale Schito 131, 80058,  
Torre Annunziata (NA), Italia.

Novartis Argentina S.A.  
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.  
Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 27/05/2014

2014-PSB/GLC-0679-s

  
**Novartis Argentina S.A.**  
Farm. Sergio Imitziar  
Gta. de Asuntos Regulatorios  
Codirector Técnico - M.N. 11521  
Apoderado