



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2303

BUENOS AIRES, 01 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002326-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RASIVAL / ALISKIREN - VALSARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg – VALSARTAN 160mg y ALISKIREN 300mg – VALSARTAN 320mg; aprobada por Certificado N° 55.642.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 2303

Que a fojas 145 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 RASIVAL / ALISKIREN - VALSARTAN, aprobada por Certificado N° 55.642 y Disposición N° 3713/10, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 40 a 105.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3713/10 los prospectos autorizados por las fojas 40 a 61, 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° 55.642 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICION Nº 2303

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 Nº 1-0047-0000-002326-11-4

DISPOSICION Nº


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

js

2303



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **2303** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.642 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: RASIVAL / ALISKIREN - VALSARTAN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ALISKIREN 150mg – VALSARTAN 160mg y ALISKIREN 300mg – VALSARTAN 320mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3713/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016530-09-7.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 5993/10.- | Prospectos de fs. 40 a 105, corresponde desglosar de fs. 40 a 61.- |

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.642 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de **01 ABR 2011** de.....de 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-002326-11-4

DISPOSICIÓN Nº

js

2303

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

ORIGINAL
2303



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

**RASIVAL®
ALISKIREN-VALSARTAN**

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta

Industria Suiza

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Rasival® 150/160 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 165,75 mg).....150 mg
Valsartan.....160 mg

Excipientes: hidroxipropilcelulosa 12,00 mg; celulosa microcristalina 152,625 mg; crospovidona 55,00 mg; sílice coloidal anhidra 4,25 mg; indigotina 0,125 mg; estearato de magnesio 10,25 mg; dióxido de titanio 1,845 mg; óxido de hierro rojo 0,141 mg; óxido de hierro negro 0,016 mg; polietilenglicol 4000 1,001 mg; talco 1,001 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 9,996 mgC.S.

Cada comprimido recubierto de Rasival® 300/320 contiene:

Aliskiren (como hemifumarato 331,50 mg).....300 mg
Valsartan.....320 mg

Excipientes: hidroxipropilcelulosa 24,00 mg; celulosa microcristalina 305,25 mg; crospovidona 110,00 mg; sílice coloidal anhidra 8,50 mg; indigotina 0,25 mg; estearato de magnesio 20,50 mg; dióxido de titanio 2,679 mg; óxido de hierro rojo 0,242 mg; óxido de hierro amarillo 1,061 mg; óxido de hierro negro 0,022 mg; polietilenglicol 4000 2,002 mg; talco 2,002 mg; hidroxipropilmetilcelulosa 19,992 mg.....C.S.

ACCION TERAPEUTICA

Asociación de un inhibidor de la renina (aliskiren) y un antagonista de los receptores de la angiotensina II (valsartan). Código ATC: C09D X02.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión:

- Rasival® está indicado para el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuando no sea posible regular su tensión arterial con un solo fármaco.
- Rasival® está indicado para el tratamiento del paciente cuya tensión arterial no se regula adecuadamente en monoterapia.
- Rasival® está indicado como tratamiento sustitutivo en los pacientes que ya estén recibiendo dosis equivalentes de aliskiren y de valsartan en comprimidos independientes.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Cto. de Asuntos Regulatorios
Buenos Aires

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

Propiedades farmacodinámicas

Rasival[®] es una asociación de dos antihipertensivos, aliskiren y valsartan, concebida para regular la tensión arterial de los pacientes con hipertensión esencial. El aliskiren es un inhibidor directo de la renina y el valsartan es un antagonista específico de los receptores de la angiotensina II (Ang II). El aliskiren y el valsartan actúan en puntos distintos del ciclo del SRAA, lo cual produce un bloqueo más completo del sistema renino-angiotensínico y una reducción de la tensión arterial mayor que con cualquiera de dichos fármacos por separado.

El riñón segrega renina en respuesta a disminuciones del volumen sanguíneo y de la irrigación renal. Dicha respuesta inicia un ciclo que comprende el SRAA y un circuito de autorregulación homeostásica. La renina escinde el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I). La Ang I es convertida en el octapéptido activo angiotensina II (Ang II) por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y otras vías alternativas. La Ang II es un vasoconstrictor potente y produce la liberación de catecolaminas a partir de la médula suprarrenal y las terminaciones nerviosas presinápticas. También estimula la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Todos estos efectos combinados aumentan la tensión arterial. Los incrementos crónicos de Ang II redundan en la expresión de marcadores y mediadores de la inflamación y la fibrosis asociadas a la lesión del órgano afectado. La Ang II también inhibe la liberación de renina, produciendo de este modo una retroinhibición del sistema.

Todos los inhibidores del sistema, incluidos los inhibidores de la renina y los bloqueadores de receptores de la angiotensina, suprimen el circuito de retroinhibición, lo cual trae aparejado un aumento colateral de la concentración plasmática de renina. Este aumento, si ocurre durante un tratamiento con inhibidores de la ECA y bloqueadores de receptores de la angiotensina, se acompaña de una elevación de los niveles de actividad de la renina plasmática (ARP). Por otro lado, la ARP elevada se ha asociado con un mayor riesgo cardiovascular en pacientes normotensos e hipertensos. El tratamiento de pacientes hipertensos con aliskiren reduce la ARP. En los ensayos clínicos, las disminuciones de la ARP fueron de entre el 50 y el 80% y se han observado reducciones parecidas cuando el aliskiren se combinó con otros antihipertensivos, entre ellos, el valsartan. Como el aliskiren neutraliza los efectos del aumento de la ARP que se observa con el valsartan, la coadministración de la asociación ofrece el beneficio potencial a largo plazo de reducir la ARP, además de una mayor disminución clínicamente significativa de la tensión arterial en comparación con las monoterapias respectivas.

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 (≥ 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 colo-rectal efectos patológicos en los pacientes tratados con aliskiren.

Hipertensión

Rasival®

En el programa de desarrollo clínico de Rasival® se trató a un total de 3520 pacientes, de los cuales 1225 recibieron la asociación de aliskiren y valsartan. Se efectuaron 3 estudios comparativos con placebo y tratamiento activo para demostrar la eficacia y la seguridad de Rasival®, así como un estudio a largo plazo para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de este medicamento. Todos los estudios fueron multicéntricos, multinacionales e incluyeron una proporción considerable de pacientes ancianos, pacientes diabéticos y pacientes con obesidad. Rasival® produjo un efecto antihipertensivo similar en los pacientes con o sin diabetes u obesidad, en los pacientes mayores o menores de 65 años de edad y en los varones y las mujeres.

Dicho efecto antihipertensivo se alcanzó en un plazo de 2 semanas.

En los estudios de seguimiento a largo plazo (sin grupos de comparación que recibieran placebo), el efecto de la asociación de aliskiren y valsartan se mantuvo durante más de 1 año.

Se efectuó un estudio de dosis, con diseño factorial, aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, en 4 grupos paralelos, durante 8 semanas y en 1797 pacientes para evaluar los efectos del aliskiren (150 mg y 300 mg) y del valsartan (160 mg y 320 mg), solos o asociados (150/160 mg; 300/320 mg). La dosis inicial de aliskiren fue de 150 mg y la de valsartan, 160 mg, y al cabo de 4 semanas se aumentó la dosis a 300 mg y 320 mg, respectivamente. Se determinó la tensión arterial mínima en posición sentada con un esfigmomanómetro al inicio y luego de 4 y 8 semanas. La reducción de la tensión arterial fue significativamente mayor con la asociación de aliskiren-valsartan comparado con los fármacos individuales (Tabla 1).

Tabla 1 Reducción (restada del placebo) de la tensión arterial mínima en posición sentada con la asociación de aliskiren-valsartan

| Aliskiren, mg | mmHg | Valsartan, mg | | |
|---------------|-----------------|---------------|----------|----------|
| | | 0 | 160 | 320 |
| | Variación media | 4,6/4,1* | 10,9/8,7 | 12,8/9,7 |



| | | | | |
|-----|-------------------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 0 | Variación media restada del placebo | -- | 5,6/3,9 ^p | 8,2/5,6 ^p |
| | Variación media | 10,7/7,5 | 15,3/10,5 | -- |
| 150 | Variación media restada del placebo | 5,4/2,7 ^p | 10,0/5,7 ^{pav} | -- |
| | Variación media | 13,0/9,0 | -- | 17,2/12,2 |
| 300 | Variación media restada del placebo | 8,4/4,9 ^p | -- | 12,6/8,1 ^{pav} |

* La variación con el placebo es de 5,2/4,8 en la determinación de la semana 4, que es la que se usó en los grupos que recibieron aliskiren (150 mg) o valsartan (160 mg).

^p $p < 0,05$ frente al placebo, según el ANCOVA correspondiente a la comparación por pares.

^a $p < 0,05$ frente a la monoterapia respectiva con aliskiren, según el ANCOVA correspondiente a la comparación por pares.

^v $p < 0,05$ frente a la monoterapia respectiva con valsartan, según el ANCOVA correspondiente a la comparación por pares.

En este estudio también se evaluó la seguridad y la eficacia de Rasival® como tratamiento inicial. La probabilidad de lograr una determinada tensión diastólica o sistólica fue mayor con Rasival® que con cualquiera de las monoterapias. Si no fuera probable regular la tensión arterial con un solo fármaco, se puede iniciar el tratamiento con Rasival® a fin de alcanzar la tensión arterial deseada antes de lo que se conseguiría con la monoterapia.

En este estudio se determinaron asimismo importantes biomarcadores, como la concentración plasmática de renina, la ARP y la aldosterona sérica. El análisis de las medias geométricas reveló un aumento de la concentración de renina desde el inicio hasta el final del estudio en todos los grupos de tratamiento activo (la variación desde el inicio con el placebo fue mínima). Dicho análisis evidenció un aumento desde el inicio hasta el final del estudio de las cifras de ARP en los grupos del placebo y del valsartan y una disminución de dichas cifras en los grupos del aliskiren y del aliskiren-valsartan. El tratamiento con aliskiren-valsartan redujo la ARP, pese a los aumentos observados en el grupo de valsartan debidos al incremento reactivo de la concentración de renina.

Las medias geométricas de las concentraciones de aldosterona aumentaron levemente en el grupo del placebo y disminuyeron en los grupos de aliskiren, valsartan y aliskiren-valsartan con respecto a los valores iniciales. La mayor reducción se observó con la asociación de aliskiren-valsartan, cuyos efectos tendían a ser aditivos (Tabla 2).

Tabla 2 Variación de los biomarcadores plasmáticos con respecto al inicio

| Tratamiento | Variación de la CRP desde el inicio | | Variación de la ARP desde el inicio | | Variación de la aldosterona desde el inicio | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------|-------------------------------------|-------|---------------------------------------------|-------|
| | MG | %* | MG | %* | MG | %* |
| Placebo | 1,190 | 19,0 | 1,182 | 18,2 | 1,073 | 7,3 |
| Aliskiren (300 mg) | 5,682 | 468,2 | 0,274 | -72,6 | 0,941 | -5,9 |
| Valsartan (320 mg) | 2,378 | 137,8 | 2,596 | 159,6 | 0,748 | -25,2 |
| Aliskiren-valsartan (300/320 mg) | 10,115 | 911,5 | 0,561 | -43,9 | 0,695 | -30,5 |

MG = La variación de la media geométrica desde el inicio se definió como la media geométrica a la semana 8/inicio.

* $\% = (MG - 1) \times 100$



El efecto de Rasival® sobre la ARP y la aldosterona proporciona indicios adicionales de los posibles beneficios a largo plazo de la asociación.

Aliskiren

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

No ha habido indicios de hipotensión tras la administración de la primera dosis, ni efectos sobre la frecuencia del pulso en los pacientes de los ensayos comparativos. Rara vez la hipotensión fue excesiva (0,1%) en los pacientes con hipertensión no complicada tratados con aliskiren. Tampoco fue frecuente (<1%) en las politerapias con aliskiren y otros antihipertensivos.

La eficacia hipotensora de aliskiren es comparable a la de otros antihipertensivos de la clase de los IECA, los BRA y los BCC.

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

Valsartan

La administración de valsartan a pacientes con hipertensión reduce la tensión arterial sin alterar la frecuencia del pulso.

En la mayoría de los pacientes, después de la administración de una dosis oral única, la actividad antihipertensiva se manifiesta en un plazo de dos horas, y se logra la máxima reducción de la tensión arterial en 4 a 6 horas. El efecto antihipertensivo persiste más de 24 horas tras la administración. Con la administración repetida, la máxima reducción de la tensión arterial con cualquiera de las dosis se alcanza generalmente en 2 a 4 semanas y se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. El valsartan proporciona una reducción adicional y significativa de la tensión arterial cuando se administra con hidroclorotiazida.

La suspensión brusca del valsartan no se ha asociado con hipertensión de rebote u otros acontecimientos clínicos adversos.

En los estudios de dosis múltiples en pacientes hipertensos, el valsartan no ejerció efectos notables sobre el colesterol total, los triglicéridos en ayunas, la glucosa sérica en ayunas ni el ácido úrico.

El valsartan no inhibe la ECA, conocida también como cininasa II, que convierte la angiotensina I en angiotensina II y degrada la bradicinina. Dada la ausencia de efectos sobre la ECA y de potenciación de la bradicinina o de la sustancia P, no es probable que los antagonistas de la angiotensina II se asocien a tos. En los ensayos clínicos comparativos de valsartan con un inhibidor de la ECA, la incidencia de tos seca fue significativamente ($p < 0,05$) menor en los pacientes tratados con valsartan que en los



que recibieron el inhibidor de la ECA (2,6% frente a 7,9%, respectivamente). En un ensayo clínico en pacientes que habían experimentado tos seca durante un tratamiento con inhibidores de la ECA, solo padeció tos el 19,5% de los individuos tratados con valsartan y el 19,0% de los que recibieron un diurético tiazídico, en comparación con el 68,5% de los tratados con un inhibidor de la ECA ($p < 0,05$). El valsartan no se fija ni bloquea otros receptores hormonales o canales iónicos de importancia conocida en la regulación cardiovascular.

Propiedades farmacocinéticas

Rasival®

Luego de la administración oral de los comprimidos de Rasival®, la concentración plasmática máxima de aliskiren se alcanza en 1 hora y la de valsartan en 3 horas (mediana de valores). Las vidas media de aliskiren y de valsartan son de 34 y 12 horas, respectivamente. La velocidad y el grado de absorción de aliskiren y de valsartan en los comprimidos de Rasival® son idénticos a los que se lograrían si ambos fármacos se administraran en comprimidos independientes.

En un estudio sobre los efectos de una dieta cetógena con Rasival®, el ABC y la $C_{máx}$ del aliskiren disminuyeron en un 76% y un 88%, respectivamente, con respecto a las condiciones de ayuno, a juzgar por los cocientes de las medias geométricas. Los $T_{máx}$ medianos de ambos tratamientos fueron similares. Los alimentos no alteran las cifras de ABC, $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de valsartan, lo cual indica que las tasas de absorción son idénticas con ambos tratamientos. En los ensayos clínicos, que han demostrado la eficacia de Rasival®, el medicamento se administró con independencia del horario de la comida.

Aliskiren

Las concentraciones plasmáticas máximas de aliskiren se alcanzan entre una 1 y 3 horas después de la absorción oral. La biodisponibilidad absoluta de aliskiren es de 2,6%. Los alimentos reducen la $C_{máx}$ y la exposición (ABC), pero ejercen un efecto mínimo en la farmacodinamia, de modo que el aliskiren puede administrarse con o sin alimentos. Con la administración única diaria se alcanzan las concentraciones plasmáticas estacionarias en un plazo de 5 a 7 días; dichas concentraciones prácticamente duplican la concentración obtenida con la dosis inicial.

Luego de la administración oral, el aliskiren se distribuye uniformemente dentro del organismo. Cuando el aliskiren se administra por vía intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es de unos 135 litros, lo cual indica que el fármaco 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 de eliminación es de unas 40 horas en promedio (varía entre 34 y 41 horas). El aliskiren se elimina principalmente como compuesto inalterado en las heces (78%). Se metaboliza cerca del 1,4% de la dosis oral total. La CYP3A4 es la enzima responsable de dicho metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina cerca del 0,6% de la dosis, y luego de la administración intravenosa, la depuración (*clearance*) plasmática media es aproximadamente igual a 9 L/h.

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) y la exposición (ABC) del aliskiren aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el intervalo de 75 a 600 mg.



Valsartan

La absorción de valsartan tras su administración oral es rápida, aunque la cantidad absorbida es muy variable. La biodisponibilidad absoluta media de valsartan es del 23%. La cinética de eliminación del fármaco es multiexponencial ($t_{1/2\alpha} < 1$ hora y $t_{1/2\beta}$ de unas 9 horas).

El valsartan se une extensamente a proteínas séricas (94-97%), sobre todo a la albúmina. El volumen de distribución en el estado estacionario es pequeño (aprox. 17 litros).

Cuando el valsartan se administra con alimentos, el área bajo la curva (ABC) de concentraciones plasmáticas de valsartan disminuye en un 48%, pero aproximadamente 8 horas después de la administración las concentraciones plasmáticas del fármaco son similares en los grupos en ayuno y sin ayuno. Además, dicha disminución del ABC no se acompaña de una reducción clínicamente significativa del efecto terapéutico, por lo que valsartan puede administrarse con o sin alimentos.

La depuración plasmática es relativamente lenta (cerca de 2 L/h) en comparación con el flujo sanguíneo hepático (de unos 30 L/h). El 70% de la dosis absorbida de valsartan se excreta en las heces y el 30% en la orina, principalmente en forma de compuesto inalterado.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el tiempo medio hasta la concentración máxima y la vida media de eliminación de valsartan son similares a los observados en los voluntarios sanos. Las cifras de ABC y de $C_{máx}$ de valsartan aumentan de forma prácticamente proporcional a la dosis en el intervalo de dosis clínicas (de 40 a 160 mg dos veces al día). El factor de acumulación medio es aproximadamente igual a 1,7. Luego de la administración oral, la depuración aparente de valsartan es aproximadamente igual a 4,5 L/h. La edad no afecta a la depuración aparente en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

La farmacocinética del valsartan es lineal en el intervalo de dosis probadas. No se aprecian cambios en la cinética del valsartan con la administración repetida, y la acumulación es pequeña cuando se administra una vez al día. Las concentraciones plasmáticas son similares en ambos sexos.

Características en los pacientes

Poblaciones especiales

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

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de Rasival® en pacientes de edad avanzada. La exposición al aliskiren y valsartan (ABC) es mayor en los pacientes ancianos. No es necesario ajustar la dosis inicial en estos pacientes.

No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debido a la raza con Rasival®. Las diferencias farmacocinéticas entre personas de raza negra, blanca o amarilla (japoneses) son mínimas con el aliskiren.

No es necesario ajustar la posología inicial de Rasival® en los pacientes con deficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado Rasival® en los pacientes con deficiencia renal grave (ver "POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION").

La farmacocinética de aliskiren no se ve considerablemente afectada en los pacientes con hepatopatía leve o moderada y no es necesario ajustar la dosis de valsartan en los pacientes con insuficiencia hepática de origen no biliar y sin colestasis. Por

consiguiente, no se requiere un ajuste inicial de la dosis de Rasival® en los pacientes con deficiencia hepática entre leve y moderada. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (ver "ADVERTENCIAS").

Datos sobre toxicidad preclínica

Rasival®

No se han efectuado estudios de carcinogénesis, mutagénesis o fecundidad con Rasival®, pues se dispone de los estudios correspondientes del aliskiren y valsartan. Rasival® fue generalmente bien tolerado en los estudios de toxicidad de 2 y 13 semanas de duración. Los hallazgos se atribuyeron principalmente a los efectos farmacológicos extremos de cada componente.

Aliskiren

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con el aliskiren no revelaron efectos adversos en las funciones del sistema nervioso central, respiratorio o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales concuerdan con el conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos del aliskiren. No se detectaron signos de potencial cancerígeno del 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 descritos en ratas con 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. El aliskiren careció de poder mutágeno, toxicidad embriofetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y postnatal no se vieron afectados en las ratas.

Valsartan

En diversos estudios de toxicidad preclínica con especies animales diferentes no hubo indicios de toxicidad general o en órganos específicos, fuera de la toxicidad fetal hallada en conejos. Las crías de rata a las que se administraron 600 mg/Kg de fármaco en el último trimestre y durante la lactancia presentaban una tasa de supervivencia levemente inferior y un ligero retraso del desarrollo. Los principales hallazgos preclínicos de toxicidad se atribuyen a la acción farmacológica del compuesto y no se ha demostrado que revistan importancia clínica.

No se encontraron indicios de potencial mutágeno, clastógeno o cancerígeno en ratones y ratas.

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Posología

La dosis recomendada de Rasival® es un comprimido por día. Rasival® debe administrarse por vía oral.

Rasival® se puede administrar con o sin alimentos.

El efecto antihipertensivo se manifiesta esencialmente en dos semanas y el efecto máximo se observa por lo general en un plazo de 4 semanas. Si al cabo de 2 ó 4 semanas de tratamiento la tensión arterial permanece desregulada, se puede aumentar



la dosis hasta un máximo de 300 mg de aliskiren y 320 mg de valsartan. La posología debe individualizarse y adaptarse según la respuesta clínica del paciente.

Con independencia de la dosis del fármaco individual, los pacientes que reciban Rasival® en lugar de una monoterapia experimentarán mayores disminuciones de la tensión arterial con la asociación.

Población destinataria en general

Tratamiento inicial

En 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 / 160 mg una vez al día. Es posible aumentar la dosis hasta un máximo de 300 mg / 320 mg una vez al día.

Pacientes cuya tensión arterial no se regula adecuadamente en monoterapia

Si la tensión arterial del paciente no logra regularse con aliskiren o valsartan (ni con otro bloqueador de receptores de angiotensina), se puede administrar la asociación de Rasival® en reemplazo del monofármaco.

Pacientes cuya tensión arterial se regula adecuadamente con aliskiren y valsartan en comprimidos independientes

Por comodidad, los pacientes que ya estén recibiendo aliskiren y valsartan en comprimidos independientes pueden utilizar en su reemplazo los comprimidos de Rasival® que contengan dosis idénticas de ambos fármacos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se debe tener cuidado a la hora de administrar Rasival® a pacientes con disfunción renal moderada, pues se tiene escasa experiencia clínica en dichos pacientes. No se dispone de datos en pacientes con disfunción renal grave. Por consiguiente, se debe obrar con prudencia a la hora de administrar Rasival® a pacientes con tal disfunción (ver "ADVERTENCIAS").

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada. Se recomienda cautela en los pacientes con disfunción hepática grave (ver "ADVERTENCIAS").

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la inocuidad ni la eficacia de Rasival® en los niños y adolescentes (menores de 18 años de edad) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Rasival® en esta población.

Pacientes geriátricos

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes ancianos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad comprobada al aliskiren, el valsartan o a cualquiera de los excipientes.



El valsartan está contraindicado durante el embarazo, de modo que Rasival® también lo está (ver "Embarazo y Lactancia").

ADVERTENCIAS

Hiponatremia o hipovolemia

Los pacientes cuyo sistema renino-angiotensínico (SRAA) está activado, como pueden ser aquellos con acentuada hipovolemia o hiponatremia (por ejemplo, si reciben dosis elevadas de diuréticos), pueden padecer hipotensión sintomática. La volemia o hiponatremia debe corregirse antes de administrar Rasival®, o bien se ha de iniciar el tratamiento bajo estrecha supervisión médica. Rara vez (<0,5%) se ha observado hipotensión sintomática en los pacientes con hipertensión no complicada que recibieron Rasival® en los ensayos comparativos.

Alteraciones de electrolitos séricos

El aliskiren y el valsartan actúan en el sistema renino-angiotensínico (SRAA). La experiencia de uso de otras sustancias que afectan el SRAA indica que es posible que aumente la concentración sérica de potasio. Como se hace normalmente en el ejercicio de la medicina, se aconseja la determinación periódica de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios electrolíticos, especialmente en los pacientes propensos a la hiperpotasemia, como los que padecen de disfunción renal.

Se recomienda precaución cuando se coadministran suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos que pueden aumentar las concentraciones de potasio.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado Rasival® en pacientes hipertensos afectados de disfunción renal grave (filtración glomerular estimada <30 mL/min) o con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorrenal, y solo se dispone de escasos datos en pacientes con disfunción renal moderada (30 mL/min <filtración glomerular estimada < 60 mL/min). Como no se dispone de información, se ha de tener cuidado a la hora de administrar Rasival® a pacientes con disfunción renal grave.

Estenosis de la arteria renal

No se dispone de datos sobre el uso de Rasival® en pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal o estenosis de la arteria en un único riñón. Otros fármacos que afectan el SRAA pueden aumentar la urea sanguínea y la creatinina sérica en los pacientes con estenosis uni o bilateral de la arteria renal, de modo que es necesario obrar con prudencia en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Valsartan

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática. No obstante, como la mayor parte de valsartan se elimina inalterado en la bilis y dado que la depuración de valsartan es menor en los pacientes con trastornos obstructivos biliares (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"), se debe tener un cuidado especial al administrar valsartan a estos pacientes.

Insuficiencia cardíaca y post infarto de miocardio

Valsartan

En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del SRAA, el tratamiento con inhibidores de la ECA o con antagonistas de los receptores de angiotensina ha provocado oliguria o azoemia progresiva, así como (raras veces) insuficiencia renal aguda o la muerte. La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o que han sufrido un infarto de miocardio debe incluir sistemáticamente una prueba de la función renal.

Uso concomitante con la ciclosporina A o itraconazol

No se recomienda el uso concomitante de Rasival® con ciclosporina o itraconazol, inhibidores potentes de la glucoproteína P (ver "Interacciones").

Angioedema

Ha sido reportado durante el tratamiento con aliskiren. En estudios clínicos controlados, el angioedema ocurrió en forma rara durante el tratamiento con aliskiren, con una tasa similar al placebo o a hidroclorotiazida. Los pacientes deberían discontinuar el tratamiento rápidamente y debería reportar a su médico cualquier signo o síntoma que sugiera de una reacción alérgica (en particular, dificultad en la respiración o en la deglución, hinchazón en cara, extremidades, ojos, labios, lengua).

PRECAUCIONES

Interacciones

Rasival®

La coadministración del aliskiren y valsartan a voluntarios sanos no reveló interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas importantes entre ambos fármacos. No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacológica con Rasival® y otros medicamentos. A continuación se detallan los estudios efectuados con el aliskiren y el valsartan.

Aliskiren

El aliskiren tiene una escasa capacidad para interactuar con otros medicamentos.

Se han efectuado estudios farmacocinéticos clínicos con los siguientes fármacos sin que ocurriesen interacciones: acenocumarol, atenolol, celecoxib, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isosorbida, irbesartán, digoxina, ramipril e hidroclorotiazida. La administración de aliskiren con valsartan, metformina, amlodipina o cimetidina afectó la $C_{máx}$ o el ABC de aliskiren entre un 20% y un 30% (se observó una disminución del 28% con valsartan o metformina o un aumento del 29% y el 19% con amlodipina y cimetidina, respectivamente). La coadministración de aliskiren no ejerció efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de atorvastatina, valsartan, metformina o amlodipina. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni de dicha comedicación.

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 metabolizan mínimamente el aliskiren, de modo que no cabe esperar que el aliskiren



altere la exposición sistémica de los inhibidores, inductores o sustratos de dichas enzimas.

Interacciones con la glucoproteína P (Pgp)

Estudios *in vitro* han revelado que la MDR1 (Pgp) es el principal transportador de expulsión involucrado en la absorción y el destino de aliskiren. El potencial de interacciones farmacológicas en el sitio de la Pgp probablemente dependerá del grado de inhibición de dicho transportador.

Sustratos o inhibidores leves de la Pgp

No se han observado interacciones importantes con el atenolol, la digoxina, el amlodipina o la cimetidina. El ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren (300 mg) en estado de equilibrio aumentaron en un 50% cuando se administró con atorvastatina (80 mg).

Inhibidores moderados de la Pgp

ABCLa administración de ketoconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) aumenta en un 80% las concentraciones plasmáticas de aliskiren (ABC y $C_{m\acute{a}x}$). Los estudios preclínicos indicaron que la coadministración de ketoconazol y aliskiren potencia la absorción gastrointestinal de aliskiren y reduce la excreción biliar. La coadministración de una dosis única oral de 300 mg de aliskiren junto a 240 mg de verapamilo produjo un incremento del ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren cercano al doble [75]. En presencia de ketoconazol o verapamilo, se prevé que las concentraciones plasmáticas de aliskiren permanecerán dentro del intervalo de valores que cabría esperar si se duplicara la dosis de aliskiren; en los ensayos clínicos comparativos, se han tolerado bien dosis de aliskiren de hasta 600 mg, que es el doble de la dosis terapéutica máxima recomendada. Así pues, no es preciso ajustar la dosis de aliskiren.

Inhibidores potentes de la Pgp

Un estudio de interacciones farmacológicas tras dosis únicas efectuado en sujetos sanos ha demostrado que la ciclosporina (200 y 600 mg) aumenta 2,5 veces más la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren (75 mg) y quintuplica el ABC de este fármaco. En consecuencia, el uso concomitante de aliskiren con estas drogas no está recomendado (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Furosemida

La administración de aliskiren con furosemida reduce el ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de furosemida en un 28 y un 49%, respectivamente. Por consiguiente, se recomienda vigilar los efectos cuando se instaure o se adapte el tratamiento con furosemida a fin de evitar la posible utilización subóptima.

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio

La experiencia de uso de otros fármacos que afectan el sistema renino-angiotensínico indica que la administración concomitante de aliskiren con los medicamentos siguientes puede incrementar el potasio sérico: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio. Se aconseja prudencia si la comedición se considera necesaria (ver "ADVERTENCIAS").

Valsartan

No se han hallado interacciones farmacológicas clínicamente importantes. En los ensayos clínicos se estudiaron compuestos como la cimetidina, la warfarina, la

furosemida, la digoxina, el atenolol, la indometacina, la hidroclorotiazida, el amlodipina y la glibenclamida.

El valsartan no es metabolizado extensamente, de modo que no se prevén interacciones farmacológicas clínicamente importantes con este fármaco en forma de inducción metabólica o de inhibición del sistema del citocromo P450. Una proporción considerable de valsartan se une a proteínas plasmáticas, pero los estudios *in vitro* no han revelado interacciones con otras moléculas que también se unen extensamente a proteínas, como el diclofenaco, la furosemida y la warfarina.

El uso simultáneo de diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio puede aumentar el potasio sérico y, en pacientes con insuficiencia cardíaca, la creatinina sérica. Se aconseja prudencia si la comedicación se considera necesaria.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Rasival® contiene tanto aliskiren (un inhibidor directo de la renina) como valsartan (un bloqueador de los receptores de angiotensina II). No se dispone de datos suficientes sobre el uso de Rasival® en el embarazo.

Otras sustancias que actúan directamente en el sistema renino-angiotensínico se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte neonatal. En análisis retrospectivos, se ha visto que el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre conlleva un riesgo de malformaciones congénitas. Ha habido casos de aborto espontáneo, oligohidramnios y disfunción renal en el recién nacido cuando las gestantes tomaron valsartan por error.

Como otros fármacos que actúan directamente en el SRAA, no debe usarse aliskiren ni valsartan durante el embarazo (ver "CONTRAINDICACIONES"), ni en mujeres que tengan planificado quedar embarazadas. Los profesionales sanitarios que prescriban sustancias activas en el SRAA deben advertir a las mujeres en edad de procrear acerca del riesgo que comportan dichas sustancias durante el embarazo.

Como no se han realizado estudios clínicos específicos con esta asociación, Rasival® está contraindicado durante el embarazo o en mujeres que tengan planificado quedar embarazadas.

Lactancia

No se sabe si el aliskiren y el valsartan pasan a la leche humana. Ambos son segregados en la leche de las ratas lactantes; no obstante, las concentraciones de fármaco en la leche animal pueden no ser un fiel reflejo de las concentraciones de fármaco en la leche humana. Ante la posibilidad de efectos adversos en el lactante, se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de suspender el tratamiento con Rasival® teniendo presente la importancia de Rasival® para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Rasival®

Se ha evaluado la inocuidad de Rasival® en más de 1200 pacientes, en 316 de ellos durante un año o más. La frecuencia de acontecimientos adversos no depende del sexo, la edad, el índice de masa corporal, la raza o el origen étnico del paciente. Se han tolerado bien dosis de hasta 300 mg/320 mg de Rasival®, con una incidencia general de



acontecimientos adversos similar a la del placebo. Los acontecimientos adversos son generalmente de naturaleza leve y transitoria. Ha habido interrupciones del tratamiento debido a acontecimientos clínicos adversos (como la hipertensión desregulada) en el 1,4% de los pacientes tratados con Rasival® y en el 2,7% de los pacientes que recibieron el placebo.

La única reacción adversa atribuible a Rasival® es la hiperpotasemia (según los análisis de laboratorio), que fue un acontecimiento frecuente en los ensayos clínicos comparativos (frecuencia $\geq 1/100$, $< 1/10$). El porcentaje de pacientes hipertensos que padecieron hiperpotasemia (potasio sérico $> 5,5$ mEq/L) fue de 3,4% con Rasival®, 1,0% con el aliskiren, 1,2% con el valsartan y 2,1% con el placebo. Prácticamente en todos los pacientes, la concentración sérica de potasio no superaba los 6 mEq/L y los acontecimientos fueron transitorios y revirtieron sin necesidad de interrumpir la terapia. En los estudios sin ciego de un año de duración, la frecuencia de hiperpotasemia fue baja (1,0%).

Otros acontecimientos adversos que pueden ocurrir con los fármacos individuales

Pueden manifestarse con Rasival® las mismas reacciones adversas ya descritas con alguno de los fármacos individuales, incluso si no se han observado en los ensayos clínicos.

Aliskiren

El tratamiento con aliskiren ha sido bien tolerado; la frecuencia general de acontecimientos adversos con dosis de hasta 300 mg fue similar a la del placebo. Los acontecimientos adversos son generalmente leves y pasajeros y solo en ocasiones han exigido la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

También se han descrito exantemas y angioedemas en el tratamiento con aliskiren. No obstante, en los ensayos clínicos comparativos, los casos de angioedema observados con el aliskiren (0,3%) eran comparables a los del placebo (0,4%) o la hidroclorotiazida (0,2%).

La incidencia de tos fue semejante en los pacientes tratados con placebo o con aliskiren (0,6% y 0,9%, respectivamente).

Tabla 3

| | |
|------------------------------------------------------|--------------------|
| Trastornos Gastrointestinales | |
| <i>Frecuente:</i> | Diarrea. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Poco frecuentes:</i> | Rash. |
| Trastornos del sistema inmune | |
| <i>Raras:</i> | Hipersensibilidad. |

Hemoglobina y hematocrito

Se han observado disminuciones leves de la hemoglobina y el hematocrito (una reducción media aproximadamente igual a 0,05 mmol/L y de 0,16% en el porcentaje de volumen, respectivamente). Ningún paciente interrumpió el tratamiento a causa de anemia. Este efecto también se observó con otros agentes que actúan en el SRAA, como



los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina.

Potasio sérico

Los aumentos del potasio sérico han sido pequeños e infrecuentes en los pacientes con hipertensión arterial esencial tratados solamente con aliskiren (0,9% frente al 0,6% con el placebo). No obstante, en un estudio en el que el aliskiren se utilizó asociado con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en personas diabéticas, los aumentos del potasio sérico fueron más frecuentes (del 5,5%). Por lo tanto, al igual de lo que sucede con cualquier fármaco que actúa sobre el sistema renino-angiotensínico, conviene vigilar metódicamente los electrolitos y la función renal de las personas diabéticas tratadas con aliskiren.

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

Valsartan

En los ensayos comparativos con placebo efectuados en pacientes hipertensos, el tratamiento con valsartan produjo un aumento general de acontecimientos adversos comparable al del placebo.

La Tabla 4 recoge los acontecimientos adversos de los ensayos comparativos con placebo descritos en pacientes hipertensos que recibieron dosis diversas de valsartan (10 mg a 320 mg) durante un período de hasta 12 semanas. Ninguno de los acontecimientos adversos parecía estar relacionado con la dosis o la duración del tratamiento, y tampoco se observó una asociación entre la frecuencia de acontecimientos adversos y el sexo, la edad o la raza del paciente. La Tabla 1 incluye todos los acontecimientos adversos descritos con una incidencia del 1 % o superior en los grupos tratados con valsartan de los ensayos clínicos comparativos con placebo, con independencia de su relación causal con el medicamento investigado. La tabla incluye asimismo las reacciones adversas comunicadas en pacientes hipertensos con posterioridad a la aprobación del medicamento.

Según su frecuencia se clasifican en: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$); *frecuentes* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); *raras* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); *muy raras* ($< 1/10000$).

Tabla 4

| | |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Infecciones e infestaciones | |
| <i>Frecuente:</i> | Infecciones víricas. |
| <i>Poco frecuente:</i> | Infección de vías respiratorias superiores, |
| <i>Muy raro:</i> | faringitis, sinusitis. |
| | Rinitis. |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | |
| <i>Frecuente:</i> | Neutrocitopenia. |
| <i>Muy raro:</i> | Trombocitopenia. |
| Trastornos del sistema inmunitario | |
| <i>Muy raro:</i> | Hipersensibilidad, incluida la enfermedad del suero. |
| Trastornos psiquiátricos | |



| | |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Poco frecuente:</i> | Insomnio, disminución de la libido. |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| <i>Raro:</i> | Mareo. |
| <i>Muy raro</i> | Cefalea. |
| Trastornos del oído y el laberinto | |
| <i>Poco frecuente:</i> | Vértigo. |
| Trastornos cardíacos | |
| <i>Muy raro:</i> | Vasculitis. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | |
| <i>Poco frecuente:</i> | Tos. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| <i>Poco frecuente:</i> | Diarrea, dolor abdominal. |
| <i>Muy raro</i> | Náuseas. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| <i>Muy raro:</i> | Angioedema, exantema, prurito. |
| Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo | |
| <i>Poco frecuente:</i> | Dorsalgia. |
| <i>Muy raro:</i> | Artralgia, mialgia. |
| Trastornos renales y urinarios | |
| <i>Muy raro:</i> | Disfunción renal, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal. |
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | |
| <i>Poco frecuente:</i> | Cansancio, astenia, edema. |

La información para la prescripción de valsartan da pormenores sobre los acontecimientos adversos y los resultados de laboratorio notificados con el uso de dicho fármaco en indicaciones distintas de la hipertensión.

Resultados de laboratorio

En algunas ocasiones, valsartan puede asociarse con disminuciones de la hemoglobina y el hematocrito. En los ensayos clínicos comparativos, el 0,8% y el 0,4% de los pacientes que recibieron valsartan experimentaron disminuciones significativas (>20%) del hematocrito y la hemoglobina, respectivamente. a título comparativo, solo el 0,1% de los pacientes que recibieron el placebo presentaron dichas disminuciones.

Se observó neutropenia en el 1,9% de los pacientes tratados con valsartan y en el 1,6% de los pacientes que recibieron un inhibidor de la ECA.

Asimismo en ensayos clínicos comparativos en pacientes hipertensos, hubo aumentos significativos de las cifras séricas de creatinina, potasio y bilirrubina total en el 0,8%, el 4,4% y el 6% de los pacientes tratados con valsartan, respectivamente, y en el 1,6%, el 6,4% y el 12,9% de los que recibieron un inhibidor de la ECA, respectivamente.

Las magnitudes de laboratorio no requieren una vigilancia especial en los pacientes con hipertensión esencial que reciben valsartan.

Se han descripto elevaciones esporádicas de las cifras de la función hepática en pacientes hipertensos tratados con valsartan.



SOBREDOSIFICACION

No se dispone de datos relacionados con sobredosis de Rasival® en los seres humanos.

Aliskiren

Se tienen escasos antecedentes de sobredosis en los seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensiva del aliskiren, lo más probable es que una sobredosis del fármaco produzca hipotensión. En caso de hipotensión sintomática se ha de instaurar un tratamiento de apoyo.

Valsartan

La sobredosis de valsartan puede causar una hipotensión pronunciada y ésta a su vez un estado de vigilia insuficiente, colapso circulatorio o shock. Si la ingestión es reciente, se debe inducir el vómito; de lo contrario, normalmente debe administrarse una infusión I.V. de solución salina isotónica.

No es probable que el valsartan se elimine por hemodiálisis.

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) 4654-6648/4658-7777

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar Rasival®.

Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.

Si tiene dudas, por favor, pregunte al médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a nadie ni lo utilice para tratar otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios es grave o usted nota algún efecto secundario no mencionado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico o farmacéutico.

QUE ES RASIVAL® Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Rasival®

Este medicamento se denomina Rasival® y se presenta en forma de comprimidos recubiertos. Cada comprimido contiene dos principios activos, el aliskiren (150 ó 300 mg) y el valsartan (160 ó 320 mg). Ambos reducen la tensión arterial (hipertensión).

Para qué se utiliza Rasival®

Rasival® se utiliza para el tratamiento de la tensión arterial alta. La tensión arterial alta exige un esfuerzo adicional al corazón y las arterias. Si la tensión arterial alta no recibe tratamiento, se pueden dañar varios órganos del cuerpo. Entre los órganos especialmente vulnerables a las lesiones que produce la hipertensión figuran el corazón, el cerebro, el riñón, los vasos sanguíneos y los ojos. La hipertensión puede provocar derrames cerebrales (accidentes cerebrovasculares), insuficiencias cardíacas, ataques al corazón (infartos de miocardio) o lesiones en las retinas de los ojos. La tensión arterial

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



alta aumenta la probabilidad de que se produzcan infartos de miocardio. La reducción de la tensión arterial a su nivel normal reduce el riesgo de padecer dichos trastornos.

Cómo funciona Rasival®

El aliskiren pertenece a una nueva clase de medicamentos conocidos como *inhibidores de la renina*, que ayudan a disminuir la tensión arterial alta. Los inhibidores de la renina reducen la cantidad de angiotensina II presente en el cuerpo. La angiotensina II hace que los vasos sanguíneos se constriñan y aumente la tensión arterial. La reducción de la cantidad de angiotensina II permite que se relajen los vasos sanguíneos y ello disminuye la tensión arterial.

El valsartan pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como *antagonistas de los receptores de la angiotensina II*, que ayudan a regular la tensión arterial alta. La angiotensina II produce una constricción de los vasos sanguíneos y ello a su vez aumenta la tensión arterial. El valsartan bloquea los efectos de la angiotensina II. Como resultado de este bloqueo, los vasos sanguíneos se relajan y la tensión arterial disminuye.

Si tiene alguna duda con respecto al modo de acción de Rasival® o desea saber el motivo de que le hayan prescrito este medicamento, pregunte al médico.

ANTES DE TOMAR RASIVAL®

Siga minuciosamente las indicaciones que le ha dado el médico, incluso si difieren de la información contenida en este prospecto.

No tome Rasival®

- Si usted es alérgico (hipersensible) al aliskiren, el valsartan o cualquiera de los componentes de Rasival® que figuran al final del prospecto.
- Si está embarazada o ha planificado estarlo.

En tales casos, no tome Rasival® y comuníquese al médico.

Si usted sospecha que es alérgico, acuda al médico en busca de consejo.

Tenga especial cuidado con Rasival®

- Si usted padece vómitos o diarrea o toma algún diurético (un medicamento que aumenta el volumen de orina).
- Si le han dicho que usted tiene una concentración sanguínea elevada de potasio. Es posible que el médico solicite análisis de sangre de forma periódica durante el tratamiento para vigilar las cifras de potasio.
- Si usted tiene un problema grave de riñón o un estrechamiento u obturación de las arterias que irrigan el riñón.
- Si sufre del hígado.
- Si toma ciclosporina (un medicamento que se utiliza en los trasplantes para evitar el rechazo del órgano trasplantado o en enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide o la dermatitis atópica) o itraconazol (medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas).

Si usted se encuentra en cualquiera de las situaciones precedentes, dígaselo al médico antes de tomar Rasival®.

Si usted se siente desfallecer o experimenta mareos al principio del tratamiento con



Rasival®, dígaselo al médico de inmediato.

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

Uso de otros medicamentos

Si usted toma o ha tomado recientemente otros medicamentos, aunque los haya comprado sin receta, dígaselo al médico o farmacéutico. Esos medicamentos pueden ser, concretamente:

- Medicamentos que reducen la tensión arterial, especialmente los diuréticos (pastillas para orinar como la furosemida).
- Diuréticos ahorradores de potasio (pastillas para orinar), suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio.
- Ciclosporina (un medicamento que se utiliza en los trasplantes para evitar el rechazo del órgano trasplantado o en enfermedades como, por ejemplo, la artritis reumatoide o la dermatitis atópica).
- Itraconazol, un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas.
- Ketoconazol, un medicamento indicado para tratar infecciones causadas por hongos.
- 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.

Utilización de Rasival® con alimentos y bebidas

Rasival® se puede tomar con o sin alimentos.

Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)

Rasival® se puede administrar a personas de edad avanzada (a partir de los 65 años de edad).

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

No se recomienda el uso de comprimidos de Rasival® en los pacientes menores de 18 años de edad.

Embarazo y lactancia

No tome Rasival® si usted está embarazada o ha planificado estarlo. El uso de medicamentos similares puede ocasionar graves daños al feto. Por consiguiente, es importante que usted consulte al médico de inmediato si piensa que está embarazada o prevé estarlo.

El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar Rasival® durante el embarazo.

Tampoco es aconsejable tomar Rasival® durante la lactancia. Si usted amamanta, dígaselo al médico.

Consulte al médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Mujeres en edad de procrear

No tome Rasival® si usted está embarazada o ha planificado estarlo (ver "Embarazo y Lactancia").



El médico le hablará de los posibles riesgos de tomar <Nombre comercial> durante el embarazo.

COMO TOMAR RASIVAL®

Siempre tome Rasival® exactamente como le ha indicado el médico. Si tiene dudas, consulte al médico o farmacéutico.

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

Siga puntillosamente las indicaciones que le ha dado el médico. No sobrepase la dosis recomendada.

Rasival® es para uso oral únicamente.

Cantidad de Rasival® que debe tomar

El médico le indicará el número exacto de comprimidos de Rasival® que usted debe tomar.

La dosis usual es un comprimido de Rasival® (150 mg/160 mg) o de Rasival® (300 mg/320 mg) una vez al día.

No modifique la dosis, ni suspenda el tratamiento sin consultar al médico.

Según cómo responda usted al tratamiento, dicho profesional podría indicarle una dosis mayor o menor.

Horario de administración de Rasival®

La toma de Rasival® siempre a la misma hora le ayudará a recordar el horario de administración del medicamento.

Forma de tomar Rasival®

Rasival® se puede tomar con o sin alimentos. Ingiera el comprimido con agua (1 vaso).

Duración del tratamiento con Rasival®

Tome Rasival® como le indique el médico.

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con Rasival®, consulte al médico o farmacéutico.

Si toma más Rasival® de lo prescripto

Si ha tomado accidentalmente muchos comprimidos de Rasival®, acuda al médico de inmediato. Es posible que necesite atención médica.

Si se olvidó de tomar Rasival®

Conviene tomar el medicamento todos los días a la misma hora, preferentemente por la mañana. No obstante, si usted se olvidó de tomar una dosis del medicamento, tómela en cuanto se acuerde y luego tome la dosis siguiente en el horario habitual. Si casi ha llegado el momento de tomar la próxima dosis (por ejemplo, debe tomarla en dos o tres horas), pase por alto la dosis omitida y tome la dosis próxima en el horario habitual. No tome dos dosis al mismo tiempo (no tome dos comprimidos a la vez) para compensar el olvido.

Si dejó de tomar Rasival®



La suspensión del tratamiento con Rasival® puede agravar su enfermedad. A menos que se lo pida el médico, no deje de tomar este medicamento.

EFFECTOS SECUNDARIOS POSIBLES

Como todos los medicamentos, Rasival® puede producir efectos secundarios (si bien no todas las personas los padecen).

Los efectos secundarios pueden ser:

Frecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Infrecuentes: afectan a entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

Raros: afectan a entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Muy raros: afectan a menos de 1 de cada 10000 pacientes.

Los efectos secundarios descriptos en los estudios clínicos con pacientes tratados con Rasival® fueron:

Frecuentes:

- Elevada concentración de potasio en la sangre (que, en los casos graves, puede provocar espasmos musculares y arritmias cardíacas).

Se han descripto los siguientes efectos indeseados –potencialmente graves– con otros productos que contenían aliskiren o valsartan como único principio activo, pero estos efectos no se han observado con Rasival®:

Frecuentes:

- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones.
- Diarrea.
- Infecciones víricas.

Infrecuentes:

- Erupciones cutáneas (exantemas).
- Infección de las vías respiratorias altas.
- Dolor de garganta y molestia al deglutir.
- Sinusitis.
- Alteración del sueño.
- Alteración de la libido.
- Sensación de vértigo.
- Tos.
- Dolor de espalda o de estómago.
- Cansancio.
- Debilidad.
- Hinchazón o acumulación de líquido.

Raros:

- Hinchazón, principalmente del rostro o la garganta (angioedema).
- Reacción alérgica (hipersensibilidad) con síntomas tales como rash, prurito, picazón, dificultad al respirar o tragar, mareos.

ORIGINAL

2303



- Mareos.

Muy raros:

- Sangrado espontáneo o moretones (cardenales, hematomas), a veces por debajo de la piel, lo cual es una señal de una concentración sanguínea escasa de trombocitos.
- Erupción cutánea (exantema), picor (prurito), ronchas (urticaria), dificultad para respirar o deglutir, mareo, a veces acompañado de dolor de articulaciones, rigidez, fiebre y ganglios linfáticos de mayor tamaño (adenopatías).
- Erupción cutánea (exantema), manchas púrpura-rojizas, fiebre, picor (prurito).
- Producción muy escasa de orina.
- Dolor en articulaciones.
- Dolor muscular.
- Picor (prurito).
- Congestión nasal o mucosidad nasal abundante (rinorrea), estornudos.
- Náuseas.
- Dolor de cabeza (cefalea).

Si usted padece alguno de estos efectos, comuníquelo al médico de inmediato.

Otros efectos secundarios reportados en forma espontánea:

- edema con hinchazón de manos, tobillos y pies; valores alterados de la función renal.

Si usted padece alguno de estos efectos de manera severa, comuníquelo al médico de inmediato.

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 CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

No conservar a más de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.642

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

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

CDS: 20/12/2010.-

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