



"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° 2323

BUENOS AIRES, 04 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002328-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ / ALISKIREN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg - 300mg, aprobada por Certificado N° 54.059.

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. 7.

DISPOSICIÓN N° 2323

Que a fojas 124 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ / ALISKIREN, aprobada por Certificado N° 54.059 y Disposición N° 5144/07, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 41 a 56, 57 a 72 y 73 a 88.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5144/07 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 56, 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



"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.

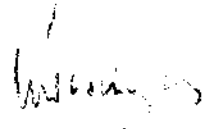
DISPOSICIÓN N° 2323

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.059 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002328-11-1

DISPOSICION N° 2323


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

js





"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.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2.3.2.3**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.059 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RASILEZ / ALISKIREN, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 150mg - 300mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5144/07.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005947-07-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6260/10.-	Prospectos de fs. 41 a 56, 57 a 72 y 73 a 88, corresponde desglosar de fs. 41 a 56.-

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"

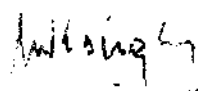
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°
54.059 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes
de..... 04 ABR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-002328-11-1

DISPOSICIÓN N° 2323

js


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



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO

Novartis

RASILEZ®**ALISKIREN**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, sílice anhidra coloidal, hipromelosa, macrogol, talco, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.....c.s.

Cada comprimido recubierto contiene:

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

Excipientes: crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, povidona, sílice anhidra coloidal, hipromelosa, macrogol, talco, óxido de hierro negro, óxido de hierro rojo, dióxido de titanio.....c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antihipertensivo.

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor de la renina, código ATC: C09X A02.

INDICACIONES

Tratamiento de la hipertensión. Puede ser usado sólo o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/ PROPIEDADES*Propiedades farmacodinámicas***Modo de acción**

Aliskiren es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana, de naturaleza no peptídica y activo por vía oral. Mediante la inhibición del enzima renina, aliskiren inhibe el SRA en el punto de activación, bloqueando la conversión de angiotensinógeno a angiotensina I, y disminuyendo, por consiguiente, los niveles de angiotensina I y angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRA (IECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II)) que causan un aumento compensatorio en la actividad de la renina plasmática (ARP), el tratamiento con aliskiren disminuye la ARP en pacientes hipertensos en aproximadamente un 50-80%. Se observaron reducciones similares con aliskiren en combinación con otros agentes antihipertensivos. La ARP elevada se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos y normotensos.

Actualmente se desconocen las implicaciones clínicas de las diferencias en el efecto sobre ARP.

Efectos farmacodinámicos

El riñón segrega renina en respuesta a reducciones del volumen sanguíneo y de la irrigación renal. Dicha respuesta inicia un ciclo que comprende el sistema SRA y un circuito de autorregulación homeostática. La renina fragmenta el angiotensinógeno para formar el decapeptido inactivo angiotensina I (Ang I). La Ang I es sustrato de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) y de otras vías alternativas que la convierten en el octapéptido activo angiotensina II (Ang II). 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 induce la secreción de aldosterona y la reabsorción de sodio. Todos estos efectos aumentan la tensión arterial. Los incrementos crónicos de Ang II redundan en la expresión de marcadores y mediadores de la inflamación y la fibrosis que se asocian con lesiones en el órgano afectado por la hipertensión. La Ang II inhibe asimismo la liberación de renina, produciendo una retroinhibición del sistema.

Todos los compuestos que inhiben este sistema, incluidos los inhibidores de la renina, suprimen el circuito de retroinhibición, lo cual produce un incremento compensatorio de la concentración plasmática de renina. Cuando este aumento ocurre durante la terapia con inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), se acompaña de niveles elevados de APR. No obstante, durante el tratamiento con aliskiren los efectos del circuito de autorregulación están neutralizados. Como consecuencia de ello, se reduce la actividad renínica plasmática, la Ang I y la Ang II, ya sea que el aliskiren se utilice en monoterapia o en asociación con otros fármacos antihipertensivos.

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 colorrectal efectos patológicos en los pacientes tratados con aliskiren.

Hipertensión

En pacientes hipertensos, la administración una vez al día de Rasilez® a dosis de 150 mg y 300 mg produjo una reducción dosis-dependiente en la presión arterial sistólica y diastólica, que se mantenía durante todo el intervalo de administración de 24 horas (manteniendo el beneficio hasta la mañana siguiente) con un índice Valle/Pico medio para la respuesta diastólica de hasta el 98% para la dosis de 300 mg. Tras 2 semanas de tratamiento se alcanzó el 85-90% del máximo efecto hipotensor. El efecto hipotensor se mantuvo durante el tratamiento de larga duración y fue independiente de la edad, sexo, índice de masa corporal y origen étnico. Rasilez® se ha estudiado en 1.864 pacientes de 65 años o mayores y en 426 pacientes de 75 años o mayores.

Los ensayos clínicos de Rasilez® en monoterapia han mostrado un efecto hipotensor comparable al de otras clases de agentes antihipertensivos, incluyendo los IECA y los ARA II. Comparado con un diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Rasilez® 300 mg disminuyó la presión sistólica/diastólica en 17,0/12,3 mmHg, en comparación con una disminución de 14,4/10,5 mmHg con HCTZ 25 mg tras 12 semanas de tratamiento. En pacientes diabéticos hipertensos, Rasilez® en monoterapia demostró ser seguro y eficaz.

Se han realizado ensayos clínicos de las combinaciones terapéuticas de Rasilez® con el diurético hidroclorotiazida, el IECA ramipril, el bloqueante de canales de calcio amlodipina, el antagonista de los receptores de angiotensina valsartan y el betabloqueante atenolol. Estas combinaciones fueron bien toleradas.

Rasilez® indujo un efecto hipotensor aditivo cuando se combinó con hidroclorotiazida y con ramipril. En pacientes que no respondieron adecuadamente a 5 mg del bloqueante de canales de calcio amlodipina, la coadministración de Rasilez® 150 mg tuvo un efecto hipotensor similar al obtenido al aumentar la dosis de amlodipina a 10 mg, pero con una menor incidencia de edema (2,1% con aliskiren 150 mg/amlodipina 5 mg frente a 11,2% con amlodipina 10 mg). En el ensayo clínico específicamente diseñado para estudiar el efecto de la terapia de combinación con el antagonista de los receptores de angiotensina valsartan, Rasilez® mostró un efecto hipotensor aditivo.

En pacientes hipertensos obesos que no respondieron adecuadamente a HCTZ 25 mg, la adición de Rasilez® 300 mg indujo una reducción adicional de la presión arterial comparable a la obtenida con la adición de irbesartán 300 mg o amlodipina 10 mg. En pacientes hipertensos diabéticos, la combinación de Rasilez® con ramipril

Novartis Argentina S.A.
Buenos Aires, Argentina
Co-Directora de Asesoría No. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

indujo una reducción adicional de la presión arterial, a la vez que una menor incidencia de tos (1,8%) que ramipril en monoterapia (4,7%).

No se han registrado casos de hipotensión tras la primera dosis ni tampoco efectos sobre la frecuencia cardíaca en los pacientes tratados en ensayos clínicos controlados. Se ha observado infrecuentemente un efecto hipotensor excesivo (0,1%) en pacientes con hipertensión no complicada tratados con Rasilez® en monoterapia. La hipotensión también fue poco frecuente (<1%) durante el tratamiento de combinación con otros agentes antihipertensivos. Tras la interrupción del tratamiento, las cifras de presión arterial revirtieron gradualmente al valor inicial al cabo de varias semanas, sin evidencia de efecto rebote en la presión arterial ni en la ARP.

En un estudio realizado en 302 pacientes con diagnóstico reciente o historia de hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca estable y leve, todos ellos con tratamiento basal standard para insuficiencia cardíaca estable [Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) o antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina (ARA II), un beta bloqueante y un tercio de los pacientes tratados con antagonistas de la aldosterona] durante tres meses de seguimiento, se valoró el impacto de Rasilez® 150 mg versus placebo, sobre el nivel del Péptido Natriurético Tipo B (B-type BNP) y se observó una reducción plasmática de dicho péptido del 25% en el grupo Rasilez® comparado con el grupo placebo.

En un estudio realizado en 599 pacientes con hipertensión arterial, diabetes tipo II y nefropatía, todos ellos tratados con losartán 100 mg más terapia concomitante para la optimización del tratamiento antihipertensivo durante 6 meses de seguimiento, se valoró el agregado de Rasilez® 300 mg versus placebo observándose una reducción del 20% en la tasa urinaria de albúmina/creatinina en los pacientes tratados con Rasilez® 300 mg comparado con el grupo placebo (de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol). La proporción de pacientes que redujeron dicha tasa hasta el 50% (comparado con el basal) para el grupo Rasilez® y el grupo placebo fueron 24,7% y 12,5% respectivamente.

No se conoce aún si Rasilez® tiene efectos beneficiosos en términos de mortalidad, morbilidad cardiovascular y daño a órganos blanco.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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 exposición (ABC) y la $C_{máx}$, pero ejercen un efecto mínimo sobre la farmacodinamia; por ende, el medicamento se puede administrar independientemente de la ingestión de alimentos. Con la administración única diaria se alcanzan concentraciones plasmáticas estacionarias en un plazo de 5 a 7 días; dichas concentraciones son casi el doble de la concentración obtenida con la dosis inicial.



Novartis Argentina S.A.
Emitido en Buenos Aires
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gta. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Distribución

Tras la administración oral, el aliskiren se reparte de forma uniforme y sistémica. Después de la administración intravenosa, el volumen medio de distribución en el estado estacionario es casi de 135 litros, lo cual indica que el aliskiren se disemina ampliamente por el espacio extravascular. La unión del aliskiren con proteínas plasmáticas es moderada (47% a 51%) e independiente de la concentración.

Metabolismo y eliminación

La vida media de eliminación es de unas 40 horas (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 este metabolismo. Tras la administración oral se recupera en la orina cerca del 0,6% de la dosis. Tras la administración intravenosa, la depuración (*clearance*) plasmática media es aproximadamente igual a 9 l/h.

Linealidad o no linealidad

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

Características en los pacientes

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

Se estudió la farmacocinética de aliskiren en pacientes con grados diversos de insuficiencia renal. Los ABC y $C_{máx}$ relativos de aliskiren en los individuos con insuficiencia renal eran entre 0,8 y dos veces mayores que los valores de los individuos sanos tras la administración de dosis únicas y en el estado estacionario. No obstante, los cambios observados no se correlacionaban con la gravedad de la insuficiencia renal. No es necesario el ajuste posológico inicial de Rasilez® en pacientes con insuficiencia renal entre leve y severa, pero se ha de ejercer cautela en la insuficiencia renal severa.

La farmacocinética de aliskiren no fue significativamente distinta en los pacientes con enfermedad hepática entre leve y severa. Por consiguiente, no es necesario el ajuste posológico inicial de Rasilez® en esos pacientes.

Tampoco es necesario el ajuste posológico inicial de Rasilez® en pacientes de edad avanzada.

Datos de toxicidad preclínica

Carcinogenia

Se evaluó el poder cancerígeno de aliskiren en un estudio de 2 años de duración en ratas y en otro de 6 meses de duración en ratones transgénicos. No hubo indicios de poder cancerígeno. Con dosis de 750 ó 1500 mg/Kg/día se observaron cambios proliferativos e inflamatorios en el tracto gastrointestinal inferior de ambas especies. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en la rata con la dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. Dichos resultados se

Novartis Argentina S.A.
Farm. Eina Grossa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
ApoDERADA

atribuyeron a la conocida capacidad irritativa del aliskiren. 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.

En el ser humano, con la dosis de 300 mg, se han logrado márgenes de seguridad entre 9 y 11 veces (según las concentraciones fecales) o seis veces (según las concentraciones mucósicas) mayores que la DOSIS SIN EFECTOS TÓXICOS DETECTABLES (NOAEL) igual a 250 mg/Kg/día del estudio de carcinogenia en ratas.

Mutagenia

El aliskiren no dio muestras de capacidad mutágena en los estudios de mutagenia realizados *in vitro* e *in vivo*. Entre los ensayos se hicieron pruebas *in vitro* en células bacterianas y de mamífero y determinaciones *in vivo* en ratas.

Toxicidad en el sistema reproductor

Los estudios de toxicidad en la reproducción con aliskiren no arrojaron pruebas de toxicidad ni de malformaciones embriofetales con dosis de hasta 600 mg/Kg/día (ratas) o 100 mg/Kg/día (conejos). En la rata, no se observó afectación de la fertilidad ni del desarrollo prenatal y postnatal con dosis de hasta 250 mg/Kg/día. Las dosis administradas a ratas y conejos fueron entre 6-16 y 6 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana máxima recomendada (300 mg) en mg/m² (cálculos estimados para un paciente de 50 Kg).

POSOLOGIA/ DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Hipertensión

La dosis inicial recomendada de Rasilez® es 150 mg una vez al día. En los pacientes cuya tensión arterial no esté adecuadamente controlada, se puede aumentar la dosis hasta 300 mg diarios.

El efecto antihipertensivo es considerable (del 85% al 90%) en un plazo de dos semanas tras el inicio del tratamiento con 150 mg diarios.

Rasilez® se puede utilizar solo o asociado con otros antihipertensivos.

Rasilez® se puede administrar con independencia del horario de las comidas.

Uso en pacientes ancianos (de más de 65 años)

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes de edad avanzada.

Uso en la insuficiencia renal

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes con insuficiencia renal entre leve y severa (ver "ADVERTENCIAS" y Propiedades farmacocinéticas").

Uso en la insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste posológico inicial en pacientes con insuficiencia hepática entre leve y severa (ver "Propiedades farmacocinéticas").

Uso en niños y adolescentes



Novartis Argentina S.A.
Farm. de la Plata
Co-Directora Tel. (011) 4315.575
Cte. de Asesoramiento y Regulaciones
Apocrea



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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS

Embarazo

El aliskiren no fue teratógeno en ensayos convencionales con animales ni ejerció efectos asociados con el tratamiento en el estudio de desarrollo prenatal realizado en ratas (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renina-angiotensina se han asociado con malformaciones fetales graves y muerte de neonatos. Como no se han realizado estudios clínicos específicos, no se recomienda el uso de aliskiren durante el embarazo (ver "Embarazo" y "Lactancia") ni en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de la salud que prescriben cualquier agente que actúe sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) deberán advertir a las mujeres en edad de procrear sobre el riesgo potencial de estos agentes durante el embarazo. Si se confirma el embarazo, se ha de interrumpir cuanto antes la administración de Rasilez®.

Hiponatremia o hipovolemia

Los pacientes con pronunciada hiponatremia o hipovolemia (como los que reciben dosis elevadas de diuréticos) pueden padecer hipotensión sintomática tras el inicio del tratamiento con Rasilez®. Dicha situación debe corregirse antes de administrar Rasilez®, o bien debe instaurarse el tratamiento bajo estrecha supervisión médica.

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, no se estudió Rasilez® en pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave (creatinina $\geq 150 \mu\text{mol/l}$ en las mujeres y $\geq 177 \mu\text{mol/l}$ en los varones o filtración glomerular estimada $< 30 \text{ mL/min}$), ni en pacientes con antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión arterial de origen vasculorrenal. Como la información disponible sobre los efectos de Rasilez® es escasa, hay que proceder con cautela en los pacientes hipertensos con insuficiencia renal grave. Otras sustancias que actúan en el sistema renina-angiotensina pueden aumentar las concentraciones de potasio, creatinina sérica y nitrógeno ureico sanguíneo en estos pacientes, y lo mismo cabe esperar de Rasilez®.

Estenosis de la arteria renal

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

Uso concomitante de Rasilez® con ciclosporina A o itraconazol

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

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Calle 10 de Mayo
Código Postal 1400 Montevideo 15.575
Tel. 33 34 00 00 - Fax 33 34 00 00
www.novartis.com



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

Rasilez® tiene una reducida capacidad para interactuar con otros medicamentos.

No se conocen interacciones clínicamente relevantes de Rasilez® con medicamentos utilizados comúnmente en el tratamiento de la hipertensión o la diabetes.

Entre los compuestos que se investigaron en los estudios de farmacocinética clínica figuran el acenocumarol, el atenolol, el celecoxib, el fenofibrato, la pioglitazona, el alopurinol, el isosorbida-5-mononitrato, la digoxina, el ramipril y la hidroclorotiazida y no se han identificado interacciones.

Los datos preliminares sugieren que irbesartán puede disminuir el ABC y la $C_{máx}$ de Rasilez®.

La biodisponibilidad de digoxina puede reducirse ligeramente con Rasilez®.

En experimentos con animales, se ha demostrado que la glicoproteína P (gpP) es un factor determinante de la biodisponibilidad de Rasilez®. Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden, por tanto, disminuir la biodisponibilidad de Rasilez®.

La coadministración de aliskiren con valsartan (reducción del 28%), metformina (reducción del 28%), amlodipina (aumento del 29%) o cimetidina (aumento del 19%) redundó en una modificación de entre el 20% y el 30% de la $C_{máx}$ o el ABC de aliskiren. La coadministración de aliskiren no ejerció efecto significativo alguno sobre la farmacocinética de atorvastatina, valsartán, metformina o amlodipina. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren ni la de esas sustancias coadministradas.

Interacciones con el CYP 450: El aliskiren no inhibe las isoformas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del citocromo P450 apenas metabolizan el aliskiren, de modo que no cabe esperar que esta droga afecte la exposición sistémica de sustancias que inhiben, inducen o son metabolizadas por estas enzimas.

Interacciones con la glucoproteína P: En los estudios *in vitro*, la MDR1 (gpP) resultó ser el transportador de expulsión más implicado en la absorción y la disposición de aliskiren. La capacidad de que ocurran interacciones farmacológicas en el sitio de la glucoproteína P probablemente dependerá del grado de inhibición de este transportador.

ALISKIREN S.A.
C.O. 15.575
ESTRADA DE LA INDUSTRIA
SUCURSAL



Sustratos o inhibidores leves de la gpP: no se han observado interacciones relevantes con atenolol, digoxina, amlodipina o 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 gpP: La administración concomitante de ketoconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) dio lugar a un aumento de la concentración plasmática de aliskiren del 80% (ABC y $C_{m\acute{a}x}$). Los estudios preclínicos indican que la administración concomitante de aliskiren y ketoconazol aumenta la absorción gastrointestinal de aliskiren y reduce la excreción biliar. La co-administración 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. Cabe esperar que el aumento de las concentraciones plasmáticas de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo sea el mismo que el que se produciría si se duplicara la dosis de aliskiren; en ensayos clínicos controlados se observó que se toleran bien dosis de aliskiren ≤ 600 mg, o el doble de la mayor dosis terapéutica recomendada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren.

Inhibidores potentes de la gpP: Un estudio de interacciones farmacológicas con dosis únicas realizado en sujetos sanos ha demostrado que la ciclosporina (200 mg y 600 mg) aumenta la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren 75 mg aproximadamente 2,5 veces y el ABC unas 5 veces. En sujetos sanos, itraconazol (100 mg) incrementa la ABC y la $C_{m\acute{a}x}$ de aliskiren (150 mg) en 6,5 y 5,8 veces respectivamente. En consecuencia, el uso concomitante de aliskiren con estas drogas no está recomendado (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

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

Potasio y diuréticos ahorradores de potasio: Basándose en la experiencia con otros fármacos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante del aliskiren con los siguientes medicamentos puede causar un incremento de la potasemia: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio. Si se considera necesaria la coadministración, es preciso tener cautela (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Warfarina: No se han evaluado los efectos de Rasilez® sobre la farmacocinética de warfarina.

Ingesta de alimentos

Se ha demostrado que las comidas con un alto contenido en grasa reducen la absorción de Rasilez® de forma significativa.

Embarazo

No se tienen suficientes datos sobre el uso de aliskiren en mujeres embarazadas. El aliskiren no fue teratógeno en ratas ni en conejos (ver "Datos de toxicidad preclínica"). Sin embargo, otras sustancias que ejercen un efecto directo sobre el sistema renina-angiotensina se han asociado con malformaciones fetales graves y

muerte de neonatos. Como cualquier medicamento que actúa directamente sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), Rasilez® no debe utilizarse durante la gestación (ver "PRECAUCIONES") ni en mujeres que planean quedar embarazadas. Los profesionales de la salud que prescriben cualquier agente que actúe sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) deberán advertir a las mujeres en edad de procrear sobre los riesgos potenciales de estos agentes durante el embarazo. En caso de embarazo durante el tratamiento, la administración de Rasilez® debe interrumpirse cuanto antes.

Lactancia

No se sabe si el aliskiren pasa a la leche humana. El aliskiren se excreta en la leche de ratas lactantes. Debido a la posibilidad de efectos adversos en los lactantes, se ha de optar por suspender la lactancia natural o por interrumpir el tratamiento con Rasilez®, tomando en consideración la importancia de Rasilez® para la madre.

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).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han efectuado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Se ha evaluado la seguridad de Rasilez® en más de 7800 pacientes, entre los que se incluyen más de 2300 tratados durante más de 6 meses, y más de 1200 tratados durante más de 1 año. La incidencia de reacciones adversas no se asoció con el sexo, edad, índice de masa corporal, raza u origen étnico. El tratamiento con Rasilez® a dosis de hasta 300 mg tuvo una incidencia global de reacciones adversas similar a placebo. Las reacciones adversas fueron en general leves y transitorias y sólo en raras ocasiones requirieron la interrupción del tratamiento. La reacción adversa más frecuente es la diarrea.

La incidencia de tos fue similar entre el grupo placebo (0,6%) y los pacientes tratados con Rasilez® (0,9%).

Las reacciones adversas (Tabla 1) se enumeran bajo cada epígrafe de frecuencia en orden decreciente de frecuencia, utilizando la siguiente convención: *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* ($< 1/10000$), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1



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

Trastornos gastrointestinales*Frecuentes:* Diarrea.**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo***Poco frecuentes:* Rash.**Trastornos del sistema inmune***Raras:* Hipersensibilidad.

Se han notificado casos de angioedema durante el tratamiento con aliskiren. En ensayos clínicos controlados, raramente se notificaron casos de angioedema durante el tratamiento con aliskiren (0,3%), con una incidencia comparable a la registrada con el tratamiento con placebo (0,4%) o hidroclorotiazida (0,2%).

Datos de laboratorio

En ensayos clínicos controlados, la administración de Rasilez® raramente se asoció con cambios clínicamente relevantes en los parámetros estándar de laboratorio. En ensayos clínicos en pacientes hipertensos, Rasilez® no provocó efectos clínicamente importantes sobre el colesterol total, el colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), los triglicéridos en ayunas, la glucosa en ayunas o el ácido úrico.

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

Niveles séricos de potasio: En pacientes con hipertensión esencial tratados con Rasilez® en monoterapia, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron pequeños y poco frecuentes (0,9% comparado con 0,6% en el grupo placebo). Sin embargo, en un ensayo clínico en que Rasilez® se usó en combinación con un IECA en pacientes diabéticos, los aumentos de los niveles séricos de potasio fueron frecuentes (5,5%). Por tanto, como con cualquier agente que actúe sobre el SRA, se recomienda el control rutinario de los electrolitos y de la función renal en los pacientes con diabetes mellitus, enfermedad renal o insuficiencia cardiaca.

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

SOBREDOSIFICACION

Se dispone de escasos datos relacionados con sobredosis en seres humanos. Habida cuenta de la actividad antihipertensiva de aliskiren, lo más probable es que la sobredosis produzca hipotensión. En caso de hipotensión sintomática se ha de instaurar un tratamiento de apoyo.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

Novartis Argentina S.A.
Carretera de la Evolución
C/ Dirección General - Tel: 46.575
Gte. de Administración y Logística
Apodaca

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea cuidadosamente este prospecto antes de tomar RASILEZ®

Conserve este prospecto. Tal vez deba volver a leerlo.

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

Si necesita información adicional, consulte con el médico o el farmacéutico.

Rasilez®, comprimidos recubiertos con película de 150 mg y 300 mg

El principio activo de Rasilez® es el aliskiren.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice anhidra coloidal, macrogol, talco, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro negro (E172).

1 Qué es Rasilez® y para qué se utiliza

Este medicamento se llama Rasilez® y viene en forma de comprimidos. Cada comprimido contiene 150 mg o 300 mg del principio activo aliskiren.

Rasilez® pertenece a una nueva clase de medicamentos, los «inhibidores de la renina», que contribuyen a reducir la tensión arterial alta. Estos inhibidores reducen la cantidad de «angiotensina II» en el cuerpo. La angiotensina II hace que los vasos se contraigan, y con ello aumenta la tensión arterial. La reducción de la cantidad de angiotensina II permite que se relajen los vasos sanguíneos y disminuya la tensión arterial.

Rasilez® se utiliza para tratar la tensión arterial alta. La tensión arterial alta aumenta el trabajo del corazón y las arterias. Cuando la tensión arterial alta persiste durante mucho tiempo, se pueden dañar los vasos sanguíneos del cerebro, el corazón y los riñones, y ello puede traer aparejado un accidente cerebrovascular, una insuficiencia cardíaca o una insuficiencia renal. La tensión arterial alta aumenta el riesgo de padecer ataques cardíacos. La normalización de la tensión arterial reduce el riesgo de sufrir dichos trastornos.

2 Antes de tomar Rasilez®

No tome Rasilez®:

Si usted es alérgico (hipersensible) al aliskiren (Rasilez®) o a cualquier otro componente de Rasilez® enumerado al comienzo de este prospecto. Si usted sospecha que es alérgico, consulte con el médico.

En cualquiera de esos casos, comuníquese al médico y no tome Rasilez®. El médico decidirá si este medicamento es adecuado para usted.

Tenga mucho cuidado con Rasilez®:

- Si a usted no le funcionan bien los riñones.
- Si está tomando algún diurético (es decir, un medicamento que aumenta la cantidad de orina).
- Si está embarazada o planea estarlo.
- 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).

En cualquiera de estos casos, dígaselo al médico antes de tomar Rasilez®.

Si usted sufre de tensión arterial baja al inicio del tratamiento, consulte con el médico.

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

Rasilez® y las personas de edad avanzada

Usted puede tomar Rasilez® si tiene 65 años de edad o es mayor de esa edad.

Rasilez® y los niños o adolescentes

No se recomienda la administración de comprimidos de Rasilez® en pacientes menores de 18 años de edad.

Embarazo

No utilice Rasilez® si usted está embarazada o planea estarlo. Es importante que consulte con el médico de inmediato si piensa que está embarazada o intenta estarlo.

El médico le dirá cuáles son los posibles riesgos de tomar Rasilez® durante el embarazo.

Lactancia

Si usted amamanta, dígaselo al médico.

Usted no debe amamantar mientras dure el tratamiento con Rasilez®, dado que eso puede resultar dañino para su bebé.

Uso de otros medicamentos

Por favor, si usted está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, dígaselo al médico o al farmacéutico.

Podría ser necesario modificar la dosis, tomar otros recaudos y, en algunos casos, dejar de tomar uno de esos medicamentos. Ello vale tanto para los medicamentos de venta con receta como para los de venta sin receta, especialmente si se trata de:

- Ciclosporinas: (drogas utilizada en caso de trasplante para evitar el rechazo del mismo u otra indicación. Ej: Artritis reumatoidea o dermatitis atópica).
- Itraconazol, un medicamento utilizado para el tratamiento de infecciones fúngicas.
- Diuréticos ahorradores de potasio, medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio o sales sustitutas que contienen potasio.

Novartis Argentina S.A.
 Calle de los Andes 15.575
 Cte. de Aduanas Regulatorias
 Av. de las

- La furosemida, un medicamento que se utiliza para aumentar la cantidad de orina (diurético).
- El ketoconazol, un medicamento que se utiliza para tratar las 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.

3 Cómo utilizar Rasilez®

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

Los pacientes con tensión arterial alta no suelen advertir los signos de este problema. Algunos se pueden sentir bastante bien. Para obtener óptimos resultados y reducir el riesgo de aparición de efectos secundarios, es extremadamente importante que usted tome este medicamento exactamente como el médico le ha dicho. No falte a las citas con el médico, incluso si se siente bien.

Cuánto tomar

La dosis inicial suele ser un comprimido diario de 150 mg. En ciertos casos, el médico puede prescribir una dosis mayor (p. ej.: un comprimido de 300 mg) o un medicamento adicional para el tratamiento de la tensión arterial alta.

El médico le indicará exactamente cuántos comprimidos de Rasilez® hay que tomar. Según como usted responda al tratamiento, puede recetarle una dosis mayor o menor.

Cuándo y cómo tomar Rasilez®

Ingiera los comprimidos de Rasilez® enteros y con un poco de agua. No mastique ni triture los comprimidos. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos.

Por cuánto tiempo tomar Rasilez®

Siga cuidadosamente las indicaciones que le ha dado el médico. El médico le comunicará cuánto ha de durar el tratamiento con Rasilez®.

Si se olvida de tomar Rasilez®

Si se ha olvidado de tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. Si ya es tiempo de tomar la próxima, simplemente tome el comprimido siguiente en el horario habitual. No tome dos comprimidos a la vez para compensar el olvido.

Si toma más Rasilez® de lo debido

Si ha tomado muchos comprimidos por accidente, hable con el médico de inmediato. Usted puede necesitar atención médica.

4 Posibles efectos secundarios

Rasilez® puede producir efectos secundarios en algunas personas, pero no en todo el mundo.



Nowartis Argentina S.A.
Farm. Elia Grasa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Algunos efectos adversos pueden ser serios:

Efectos adversos raros: afecta probablemente entre 1 y 10 cada 10.000 pacientes:

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad) con síntomas tales como rash, picazón, urticaria, dificultad en la respiración o en la deglución (para tragar), mareos.

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 Rasilez® y póngase en contacto con su médico en forma inmediata.

Otros posibles efectos adversos:

Efectos adversos comunes: probablemente afecte entre 1 y 10 cada 100 pacientes: diarrea

Efectos adversos poco comunes: probablemente afecte entre 1 y 10 cada 1000 pacientes:

Rash cutáneo

Incremento del potasio sérico

Otros efectos adversos a través de reportes espontáneos: edemas con hinchazón de manos, tobillos y rodillas. Resultados de test con función renal anormal.

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

Información adicional

Si tiene alguna duda sobre este medicamento, por favor, póngase en contacto con el médico o el farmacéutico.

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

- Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.
- No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en el envase.
- Conservar en el envase original.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 54.059

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



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

ORIGINAL

2323



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. Etio Orsa
Co-Directora Técnica - W.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
ApoDERADA