



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

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

**DISPOSICIÓN Nº 3603**

**BUENOS AIRES, 06 JUL 2010'**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002862-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ D / ALISKIREN-HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 54.819.

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

Que a fojas 157 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

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

DISPOSICIÓN N°

3 6 0 3

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 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RASILEZ D / ALISKIREN-HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, aprobada por Certificado N° 54.819 y Disposición N° 6782/08, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 22 a 34, 35 a 47 y 48 a 60.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6782/08 los prospectos autorizados por las fojas 22 a 34, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.819 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN Nº

**3603**

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 1-0047-0000-002862-10-3

DISPOSICION Nº

js

**3603**

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3603** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.819 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RASILEZ D / ALISKIREN-HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.-

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

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 6782/08.-	Prospectos de fs. 22 a 34, 35 a 47 y 48 a 60, corresponde desglosar de fs. 22 a 34.-

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



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.819 en la Ciudad  
de Buenos Aires, a los días.....**06 JUL 2010**....., del mes de.....**JUL**..... de 2010

**06 JUL 2010**

Expediente N° 1-0047-0000-002862-10-3

DISPOSICIÓN N°

js

**3603**

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO**

Novartis

**RASILEZ® D**  
**ALISKIREN/HIDROCLOROTIAZIDA**

Comprimidos recubiertos

VENTA BAJO RECETA

Industria Alemana

**Fórmula:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Acción terapéutica:**

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

**Indicaciones:**

Tratamiento de la hipertensión.

Rasilez® D está indicado:

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

## Características farmacológicas/ Propiedades:

### Acción Farmacológica

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

### Aliskiren

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

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

En los pacientes hipertensos, una sola administración diaria de aliskiren en dosis de 150 y 300 mg proporcionó, de forma dependiente de la dosis, una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica que se mantuvo durante las 24 horas del intervalo de administración (el beneficio persistía hasta las primeras horas de la mañana), con una razón media del 98% entre las cifras de tensión diastólica registradas en el máximo y el mínimo con la dosis de 300 mg. El 85% ó 90% del efecto hipotensor máximo se observó al cabo de 2 semanas. Tal efecto se mantuvo durante los 12 meses de un tratamiento de largo plazo y fue independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal y el grupo étnico.

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

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

3603

### Hidroclorotiazida

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

### Aliskiren-hidroclorotiazida

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

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

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

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



3603

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

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

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

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

### Propiedades Farmacocinéticas

#### Aliskiren

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

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

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

- 4 -

Noventis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
AR 11/10/19



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

### Hidroclorotiazida

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

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

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

Se ha señalado que la administración concomitante con los alimentos aumenta (o, por el contrario, reduce) la disponibilidad sistémica de la hidroclorotiazida en comparación con el ayuno. La magnitud de estos efectos es pequeña y reviste poca importancia clínica.

### Aliskiren-hidroclorotiazida

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

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

### Características en los pacientes

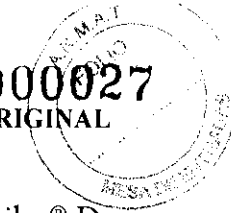
Rasilez® D es un tratamiento antihipertensivo eficaz que se administra una vez al día en pacientes adultos, sea cual fuere el sexo, la edad, el índice de masa corporal o el origen o grupo étnico de los mismos.

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

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

3603

000027  
ORIGINAL



la hidroclorotiazida. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Rasilez® D a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min, ver "Contraindicaciones").

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

No se dispone de datos farmacocinéticos en la población pediátrica.

### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los estudios de seguridad farmacológica efectuados con el aliskiren no revelaron efectos adversos sobre la función del sistema nervioso central, respiratoria o cardiovascular. Las observaciones realizadas durante los estudios de toxicidad con dosis repetidas en animales eran indicativas del conocido potencial de irritación local o los efectos farmacológicos previstos de aliskiren. No hubo indicios de poder cancerígeno alguno de aliskiren en un estudio de dos años de duración realizado en ratas y en otro de seis meses de duración con ratones transgénicos. El adenoma de colon y el adenocarcinoma de ciego registrados en las ratas con la dosis de 1500 mg/Kg/día no fueron estadísticamente significativos. Aliskiren careció de poder mutágeno, toxicidad embrio-fetal o poder teratógeno. La fecundidad y el desarrollo prenatal y postnatal no se vieron afectados en las ratas.

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

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

### Posología/ Dosificación – Modo de Administración

La dosis recomendada es un comprimido diario.

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

Rasilez® D se puede administrar con o sin alimentos.

#### Tratamiento inicial de los pacientes hipertensos

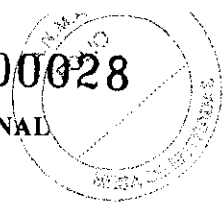
Para el tratamiento inicial del paciente hipertenso cuya tensión arterial no pueda regularse con un solo fármaco la dosis inicial usualmente recomendada es de 150 mg/12,5 mg una vez al día. Si la tensión arterial permanece desregulada al cabo de 2 a 4 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis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

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

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

*[Handwritten initials]*

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



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

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

### **Insuficiencia renal**

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

### **Insuficiencia hepática**

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

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

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

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

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

### **Contraindicaciones:**

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

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

### **Advertencias:**

#### **Alteraciones de los electrolitos séricos**

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

3603

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

### Hiponatremia o hipovolemia

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

### Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (depuración de creatinina >30 mL/min, ver "Posología/ Dosificación - Modo de Administración" y "Farmacocinética"). A causa de la hidroclorotiazida, no se recomienda la administración de Rasilez® D a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina <30 mL/min, ver "Contraindicaciones").

### Estenosis de la arteria renal

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

### Insuficiencia hepática

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

### Lupus eritematoso sistémico

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

### Otras alteraciones metabólicas

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

### General

Es más probable que las reacciones de hipersensibilidad a la hidroclorotiazida se produzcan en los pacientes alérgicos y asmáticos.

### Ciclosporina

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

### Precauciones:

### Interacciones:

### Rasilez® D

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

La coadministración de aliskiren e hidroclorotiazida no modificó sustancialmente la exposición farmacocinética estacionaria, área bajo la curva, (AUC) ni la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de ambos componentes en los voluntarios sanos.

### Aliskiren

El aliskiren tiene poca capacidad de interacción con otros medicamentos.

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

**Interacciones con el CYP 450:** el aliskiren no inhibe las isoformas del CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y CYP3A), ni tampoco induce la CYP3A4. Las enzimas del citocromo P450 apenas metabolizan el aliskiren, de modo que no cabe esperar que el aliskiren modifique la exposición sistémica de los inhibidores, inductores o sustratos de dichas enzimas.

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

**Sustratos o inhibidores débiles de la glucoproteína P:** no se han observado interacciones importantes con atenolol, digoxina, amlodipina y cimetidina. El AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de aliskiren (300 mg) en el estado estacionario aumentaron en un 50% cuando el aliskiren se administró con atorvastatina (80 mg).

**Inhibidores moderados de la glucoproteína P:** La coadministración de ketoconazol (200 mg) con aliskiren (300 mg) aumentó en un 80% la concentración plasmática de aliskiren (AUC y  $C_{m\acute{a}x}$ ). Los ensayos preclínicos indican que la coadministración de aliskiren y ketoconazol aumenta la absorción gastrointestinal de aliskiren y reduce la excreción biliar. La co-administración de una única dosis vía oral de aliskiren 300 mg con verapamilo 240 mg incrementó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de aliskiren, 2 veces. El aumento de la concentración plasmática de aliskiren en presencia de ketoconazol o verapamilo es idéntico al que cabría esperar si la dosis de aliskiren se duplicara; en los ensayos clínicos comparativos se toleraron bien dosis de aliskiren de hasta 600 mg (el doble de la mayor dosis terapéutica recomendada). Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de aliskiren.

**Inhibidores potentes de la glucoproteína P:** un estudio de interacción farmacológica tras dosis únicas efectuado en sujetos sanos demostró que la ciclosporina A (200 ó 600 mg) quintuplica el AUC de aliskiren (75 mg) y produce una concentración máxima unas 2,5 veces mayor de este fármaco. Por consiguiente, no se recomienda el uso concomitante de ambos fármacos (ver "Advertencias").

**Furosemida:** cuando aliskiren se coadministró con furosemida, el AUC 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:** la experiencia de uso de otras sustancias que afectan el SRAA indica que el uso simultáneo de aliskiren con los siguientes

medicamentos puede aumentar la concentración plasmática de potasio: diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos salinos que contengan potasio. Conviene ejercer prudencia si la comedición se estima necesaria (ver "Reacciones adversas").

### **Hidroclorotiazida**

**Litio:** se han descripto elevaciones reversibles de las concentraciones plasmáticas de litio así como toxicidad durante el uso simultáneo de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina I (IECA) y tiazidas. No hay antecedentes de uso concomitante de aliskiren y litio. Así pues, durante el uso simultáneo, se aconseja vigilar las concentraciones plasmáticas de litio.

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

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

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

**Glucósidos de la digital:** la hipopotasemia o la hipomagnesemia inducidas por las tiazidas, que pueden manifestarse como efectos adversos, propician la aparición de arritmias cardíacas inducidas por la digital.

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

**Anticolinérgicos:** los anticolinérgicos pueden aumentar la biodisponibilidad de los diuréticos tiazídicos (por ejemplo: atropina, biperideno); ello se debe aparentemente a la disminución de la motilidad gastrointestinal y de la velocidad de vaciamiento gástrico.

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

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

**Vitamina D y sales de calcio:** la administración de diuréticos tiazídicos, como la hidroclorotiazida, con vitamina D o sales de calcio puede potenciar el aumento del potasio plasmático.

**Ciclosporina:** el tratamiento concomitante con ciclosporina puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y complicaciones gotosas.

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

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

### **Embarazo**

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

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

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

#### Lactancia

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

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

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

#### Reacciones Adversas

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

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

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

Tabla 1

Trastornos gastrointestinales	
Frecuente:	Diarrea

#### Información adicional sobre la asociación

*Diarrea:* la diarrea es una reacción adversa dependiente de la dosis de aliskiren. En los ensayos clínicos comparativos, la frecuencia de diarrea en los pacientes tratados con



Rasilez® D fue baja y nunca superior a la de los pacientes que recibieron aliskiren o hidroclorotiazida.

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

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

#### **Información adicional sobre los componentes individuales**

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

#### **Aliskiren**

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

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

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

#### **Hidroclorotiazida**

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

Trastornos electrolíticos y metabólicos (ver "Advertencias").

3603

000034  
ORIGINAL

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

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

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

Experiencia de Post Marketing: edema periférico (frecuencia desconocida).

### Sobredosificación

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

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.*

**Mantener fuera del alcance de los niños**

### Presentaciones:

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

### Condiciones de conservación y almacenamiento

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

**Elaborado en:** Novartis Pharma Produktions GmbH, Oeflinger Str.44, 79664 Wehr, ALEMANIA

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

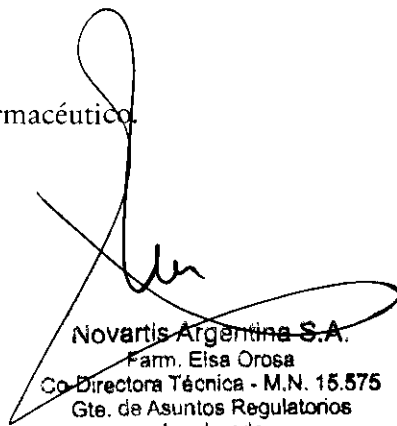
Certificado N° . . . . .

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires

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

CDS: 12/11/2007 (22/11/2007), 17/12/2009.-

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