



Nº 8166 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

## RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 07 de 07 del 2009

**VISTO:** el INFORME N° 017 - 2009-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA sobre la seguridad de **HEMIFUMARATO DE ALISKIRENO (RASILEZ)**;

### CONSIDERANDO:

Que, la Agencia Europea de Medicinas con fecha 19 de febrero 2009 ha emitido un comunicado de prensa relacionado a los medicamentos que contienen Hemifumarato de Aliskireno, mediante el cual informan a los profesionales de la salud y al público en general que puede producirse angioedema con el uso de estos productos;

Que, el angioedema se caracteriza por la hinchazón de la piel, de los tejidos finos debajo de la piel y de las superficies húmedas del cuerpo tales como la mucosa de la boca y la garganta. Puede aumentar rápidamente y en casos raros puede ser peligroso si afecta la garganta, porque puede conducir a la obstrucción de la vía aérea. Los casos de angioedema o reacciones similares fueron reportados con los medicamentos que contenían aliskireno;

Que, Aliskireno fue autorizado en la Unión Europea en agosto de 2007 como Rasilez, Enviage, Sprimeo, Tekturna y Riprazo para el tratamiento de la hipertensión esencial (tensión arterial alta sin causa identificable);

Que, el Fumarato de Aliskireno es un inhibidor de la renina y bloquea su actividad que está implicada en la producción de la angiotensina I. La Angiotensina I se convierte en angiotensina II, que es un vasoconstrictor de gran eficacia (estrecha los vasos sanguíneos). Bloqueando la producción de angiotensina I, disminuyen los niveles de angiotensina I y II. Esto causa vasodilatación (se ensanchan los vasos sanguíneos) de modo que la presión arterial disminuye y el riesgo potencial del daño causado por la tensión arterial alta puede ser reducido;

Que, el Fumarato de Aliskireno (Rasilez®) se comercializa en los siguientes países de la Unión Europea: Austria, Bélgica, Chipre, Dinamarca, Finlandia, Grecia, Alemania, Irlanda, Islandia, Luxemburgo, Malta, Noruega, los Países Bajos, Polonia, España, Eslovaquia, Suecia y Reino Unido;

Que, en febrero de 2009 el Comité de la EMEA (CHMP), después de analizar toda la evidencia disponible, para los productos medicinales de uso humano, concluyó que las ventajas de medicamentos que contienen aliskireno en el tratamiento de la hipertensión esencial, continúan compensando sus riesgos, pero que el angioedema puede ocurrir como efecto secundario raro y serio con estos medicamentos;





R.D. Nº 8166 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Que, el Comité por lo tanto **está recomendando** lo siguiente :

1. Agregar una **contraindicación a la información de los productos que contienen aliskireno**, indicando que **no debe ser utilizada en los pacientes que han experimentado anteriormente angioedema** (hinchazón de los tejidos finos debajo de la piel).
2. Incluir una advertencia, que indique que los pacientes que desarrollan signos de angioedema deben detener el **tratamiento y buscar atención médica**;

Que, la recomendación de la EMEA se envió a la Comisión de las Comunidades Europeas para adoptar una decisión legal en bloque;

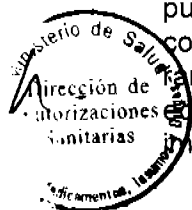
Que, en la Unión Europea también se encuentra autorizada la comercialización de Aliskireno en combinación con hidrocortizida, con el nombre de Rasilez HCT ®. El prospecto para este medicamento ya incluye la **contraindicación y advertencia arriba mencionada**;

Que, en la FDA el Inserto aprobado en el año 2007 en la sección de Advertencias informa sobre el riesgo para el feto y la ingesta de este producto durante el embarazo.

**Advertencias:** Morbilidad y mortalidad fetales/neonatal: las drogas que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina pueden causar morbilidad y muerte fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. En la literatura mundial se han divulgado varias docenas de casos en pacientes que tomaban los inhibidores de enzimas convertidora de angiotensina. Cuando es detectado el embarazo, Tekturna® (aliskiren) se debe **descontinuar de inmediato**.

El uso de las drogas que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se han asociado a lesión fetal y neonatal, que incluyen hipotensión, insuficiencia renal neonatal, hipoplasia craneana, anuria reversible o irreversible y muerte. También se ha divulgado Oligohidramnios, probablemente como resultado de la función renal fetal disminuida; en este sentido Oligohidramnios se ha asociado a contracturas de miembros fetales; deformación craneofacial; y desarrollo hipoplasia de pulmón. Prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, y ductus arteriosus también se han divulgado, aunque no está claro si estas ocurrencias eran debido a la **exposición a la droga**.

**Angioedema de cabeza y cuello:** Angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, de glotis y/o de laringe se ha reportado en los pacientes tratados con aliskireno. Esto puede ocurrir en cualquier momento, durante el tratamiento. Los inhibidores del ACE se han asociado a un índice más alto de angioedema en individuos de raza negra que en no-Negros, pero no se sabe si las tasas de angioedema son más altas en negros. Tekturna debe ser **descontinuado rápidamente e iniciar la terapia y supervisión apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas**. La experiencia con los inhibidores de ACE indica que incluso en los casos donde solamente se produce edema de lengua sin señal de auxilio respiratorio, los pacientes pueden requerir observación prolongada ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente para prevenir la implicación respiratoria. Muy raramente, se han reportado fatalidades en pacientes con angioedema asociado a edema laríngeo o edema de lengua con los inhibidores del ACE. Los pacientes con implicancia de edema de lengua, glotis o de laringe son más probables de





R.D. N° 8166 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

experimentar obstrucción de vía aérea, especialmente aquellos con historia de cirugía de la vía aérea, cuando ocurre esto la terapia apropiada, es solución subcutánea 1:1000 (0.3 ml a 0.5 ml) de epinefrina y medidas necesarias para proporcionar y asegurar al paciente una vía aérea permeable;

Que, en mayo de 2008 la FDA aprobó los siguientes cambios en los insertos de Tekturna®:

**Black Box Warning:** USO EN EL EMBARAZO: cuando se utilizan drogas durante el embarazo que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar lesión e incluso la muerte del feto. Cuando se detecta el embarazo, Tekturna debe discontinuarse inmediatamente.

**Advertencias y Precauciones:**

- Ciclosporina: Cuando aliskireno fue proporcionado con ciclosporina, las concentraciones en sangre de aliskireno fueron incrementadas perceptiblemente. No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con ciclosporina.

**Información para los pacientes:**

- Informe a su médico tratante sobre todos los medicamentos que usted toma como ciclosporina (un medicamento usado para suprimir el sistema inmune) o medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen el potasio,

Que, la FDA en mayo de 2008 también aprobó los siguientes cambios en los insertos de Aliskireno en combinación con hidrocortizida Tekturna HCT®:

**Advertencias y Precauciones:**

- Anormalidades de electrolitos en suero: Basados en otras experiencia con el uso de otras sustancias que afectan el sistema renina - angiotensina (RAS), el uso concomitante de Tekturna HCT con un diurético ahorrador de potasio los suplementos de potasio o sustitutos como sal que contiene potasio u otras drogas que aumenten los niveles del potasio pueden conducir a incremento del potasio del suero. Si se considera necesario el uso concomitante, debe realizarse con suma precaución.
- Estenosis arteria renal: No hay datos disponibles que el uso de Tekturna HCT en pacientes con estenosis renal unilateral o bilateral o estenosis de la arteria renal de riñón solitario.
- Ciclosporina: Cuando aliskireno fue proporcionado con ciclosporina, las concentraciones en sangre de aliskireno fueron incrementadas perceptiblemente. No se recomienda el uso concomitante de aliskireno con ciclosporina.

**Información para los pacientes:**

- Informe a su médico tratante sobre todos los medicamentos que usted toma como ciclosporina (una medicamento usado para suprimir el sistema inmune) o medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen el potasio;

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;





R.D. N° 8166 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

**SE RESUELVE:**

**Artículo 1°.-** Disponer que el Titular de los Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con **HEMIFUMARATO DE ALISKIRENO** debe modificar los insertos según los ítems siguientes:

**ADVERTENCIAS:**

▪ **USO EN EL EMBARAZO:**

- El uso de las drogas que actúan directamente en el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se han asociado a lesión fetal y neonatal, que incluyen hipotensión, insuficiencia renal neonatal, hipoplasia craneana, anuria reversible o irreversible y muerte. También se ha divulgado Oligohidramnios, probablemente como resultado de la función renal fetal disminuida; en este sentido Oligohidramnios se ha asociado a contracturas de miembros fetales; deformación craneofacial; y desarrollo de hipoplasia de pulmón. También se ha reportado prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino y *ductus arteriosus*, aunque no está claro si estas ocurrencias eran debido a la exposición a la droga.
- Cuando se utilizan drogas durante el embarazo que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar lesión e incluso la muerte del feto. Cuando se detecta el embarazo, hemifumarato de aliskireno debe descontinuarse inmediatamente

▪ **ANGIOEDEMA DE CABEZA Y CUELLO:**

- En los pacientes tratados con hemifumarato de aliskireno se han reportado angioedema de cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe. Esto puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento. Los inhibidores ACE se han asociado a un índice más alto de angioedema en individuos de raza negra que en no-negros, pero no se sabe si las tasas de angioedema son más altas en negros. Hemifumarato de Aliskireno debe ser descontinuado rápidamente e iniciar la terapia y supervisión apropiada hasta la resolución completa y sostenida de los signos y síntomas. La experiencia con los inhibidores de ACE indica que incluso en los casos donde solamente se produce





R.D. N° 8166 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

edema de lengua sin señal de auxilio respiratorio, los pacientes pueden requerir observación prolongada, ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente para prevenir la implicación respiratoria. Muy raramente, se han reportado fatalidades en pacientes con angioedema asociado a edema laríngeo o edema de lengua con los inhibidores del ACE. Los pacientes con implicancia de edema de lengua, glotis o de laringe son más probables de experimentar obstrucción de vía aérea, especialmente aquellos con historia de cirugía de la vía aérea, cuando ocurre esto, la terapia apropiada es solución subcutánea 1:1000 (0.3 ml a 0.5 ml) de epinefrina y medidas necesarias para proporcionar y asegurar al paciente una vía aérea permeable.

- Los pacientes que desarrollan signos de angioedema deben suspender inmediatamente el tratamiento y buscar atención médica.
- Anormalidades de electrolitos en suero: Basados en otras experiencia con el uso de otras sustancias que afectan el sistema renina - angiotensina (RAS), el uso concomitante con un diurético ahorrador de potasio (Hidroclorotiazida), o con suplementos de potasio o con substitutos de sal que contiene potasio o con otras drogas que aumenten los niveles del potasio, pueden conducir un incremento del potasio en el suero. Si se considera necesario el uso concomitante, debe realizarse con suma precaución.
- El paciente debe informar a su médico tratante de todos los medicamentos que toma, como ciclosporina (una medicina usada para suprimir el sistema inmune) o medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio, o substitutos de la sal que contienen potasio.

**PRECAUCIONES:**

- Cuando se utilizan drogas durante el embarazo que actúan directamente en el sistema renina angiotensina pueden causar lesión e incluso la muerte del feto. Cuando se detecta el embarazo, hemifumarato de aliskireno debe discontinuarse inmediatamente

**INTERACCIONES:**

- Ciclosporina: Cuando hemifumarato de aliskireno fue proporcionado con ciclosporina, las concentraciones en sangre de hemifumarato de aliskireno fueron incrementadas perceptiblemente. No se recomienda el uso concomitante de hemifumarato de aliskireno con ciclosporina.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hemifumarato de aliskireno no debe ser utilizada en pacientes que anteriormente hayan experimentado angioedema (acumulación de líquido subcutáneo por debajo de la piel o hinchazón de los tejidos finos debajo de la piel).





R.D. N° 8166 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

**Artículo 2°.-** Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1°. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

**REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE**

MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCIÓN GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS  
D.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL  
Director Ejecutivo  
Dirección de Autorizaciones Sanitarias

FEGC/RPCH/AMR/SGA

