

Rasilez AMLO
(alisquireno + anlodipino)

Novartis Biociências SA

comprimidos revestidos

150/5 mg, 300/5 mg ou 300/10 mg

RASILEZ[®] AMLO
alisquireno e anlodipino

APRESENTAÇÕES

Rasilez[®] AMLO 150/5 mg - embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

Rasilez[®] AMLO 300/5 mg - embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

Rasilez[®] AMLO 300/10 mg – embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Rasilez[®] AMLO 150/5 mg: Cada comprimido revestido contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino).

Rasilez[®] AMLO 300/5 mg: Cada comprimido revestido contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 6,94 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 5 mg de anlodipino).

Rasilez[®] AMLO 300/10 mg: Cada comprimido revestido contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 13,87 mg de besilato de anlodipino (equivalente a 10 mg de anlodipino).

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, macrogol, talco, hipromelose, dióxido de titânio (somente para os comprimidos de 150/5 mg e 300/5 mg), óxido férrico vermelho (somente para os comprimidos de 150/5 mg) e óxido férrico amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão.

- Rasilez[®] AMLO é indicado para o tratamento inicial de pacientes hipertensos que provavelmente necessitam do uso de múltiplos medicamentos para atingir o controle da pressão sanguínea.
- Rasilez[®] AMLO é indicado para pacientes cuja pressão sanguínea não está adequadamente controlada com o uso isolado de alisquireno ou anlodipino (ou qualquer outra diidropiridina bloqueadora de canal de cálcio).
- Rasilez[®] AMLO é indicado como terapia de substituição em pacientes que já utilizam alisquireno e anlodipino em comprimidos separados, na mesma dose.
- Rasilez[®] AMLO pode ser administrado com outros agentes hipertensivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Rasilez[®] AMLO foi estudado em estudos ativos e placebo-controlados, e estudos de longa duração que incluíram um total de 5.570 pacientes hipertensos com hipertensão de leve a moderada (pressão sanguínea diastólica entre 90 mmHg e 109 mmHg).

O estudo pivotal de eficácia teve um desenho placebo-controlado e multifatorial que incluiu um total de 1.688 pacientes randomizados com hipertensão leve a moderada. A maioria dos pacientes tinha menos de 65 anos de idade. Um grande número de pacientes era obeso (46%), tinha síndrome metabólica (46%) e mais de 10% da população total tinham diabetes. Pacientes caucasianos constituem a maioria dos pacientes com até 20% da representação dentre os grupos étnicos que incluem pacientes hispânicos ou latinos. Aproximadamente 20% dos pacientes eram negros.

Neste estudo, Rasilez[®] AMLO em doses de 150/5 mg a 300/10 mg produziram reduções de pressão sanguínea significativas dose-dependentes (sistólica e diastólica) variando entre 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, respectivamente, comparado a 6,8/5,4 mmHg com o placebo em uma população de pacientes com pressão sanguínea basal média de 157,3/99,7 mmHg. Em uma subpopulação de pacientes com hipertensão estágio 2 (PAS \geq 160 mmHg ou DBP \geq 100 mmHg), a redução da pressão sanguínea a partir do basal para Rasilez[®] AMLO variou de 25,0/15,0 mmHg a 26,7/17,5 mmHg. As reduções de pressão sanguínea com estas combinações de doses foram significativamente maiores que para as respectivas doses de alisquireno e placebo. Rasilez[®] AMLO foi associado com uma redução da atividade plasmática de renina (APR) (redução de 55-68%) *versus* o basal, enquanto o anlodipino foi associado com um aumento na atividade da renina no plasma (aumento de 59-73%). Uma redução similar na atividade da renina no plasma

foi observada com a monoterapia de alisquireno. Nenhum efeito significativo de Rasilez[®] AMLO foi observado no perfil lipídico, nível de glicose ou ganho de peso.

Quando administrado como terapia inicial, Rasilez[®] AMLO em doses de 150/5 mg a 300/10 mg demonstraram taxas de controle da pressão sanguínea sistólica e diastólica significativamente maiores (<140/90 mmHg) quando comparadas com as monoterapias respectivas com taxas de controle variando de 49,2% para 150/5 mg a 68,3% para 300/10 mg. Um total de 84,7% de pacientes recebendo Rasilez[®] AMLO 300/10 mg tiveram uma redução na pressão diastólica para <90 mmHg ou uma redução de ≥ 10 mmHg comparado ao basal.

A eficácia de Rasilez[®] AMLO foi mantida por mais de 1 ano de tratamento, sem evidências de perda do efeito.

Em um estudo de 820 pacientes randomizados não responsivos adequadamente ao tratamento com alisquireno 300 mg, a combinação alisquireno/anlodipino de 300/10 mg produziu reduções médias da pressão sanguínea diastólica e sistólica de 18,0/13,1 mmHg, que foram significativa e estatisticamente maiores que o alisquireno 300 mg em monoterapia. A combinação a uma dose de 300/5 mg também demonstrou maior redução da pressão sanguínea significativa e estatisticamente maiores que o alisquireno 300 mg em monoterapia.

Em um estudo de 847 pacientes randomizados não responsivos adequadamente ao tratamento com anlodipino 10 mg, a combinação alisquireno/anlodipino de 300/10 mg produziu reduções médias da pressão sanguínea diastólica e sistólica de 14,4/11,0 mmHg, que foram significativamente maiores que a monoterapia com anlodipino 10 mg. A combinação a uma dose de 150/10 mg também demonstrou reduções significativamente maiores de pressão sanguínea que o anlodipino 10 mg em monoterapia. Em outro estudo de 545 pacientes randomizados não responsivos adequadamente ao tratamento com anlodipino 5 mg, a combinação de alisquireno/anlodipino de 150/5 mg resultou em uma redução da pressão sanguínea de 11,0/8,5 mmHg comparado a 9,6/8,0 mmHg para o anlodipino 10 mg e foi associado com uma menor incidência de edema periférico.

Referências Bibliográficas

1. Rasilamlo (SPA100A) - Summary of Clinical Safety in hypertension, Novartis Pharma. October 2009. [5] (dados em arquivo)
2. Study CSPA1002305 - An 8-week double-blind, multicenter, randomized, multifactorial, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with amlodipine in patients with essential hypertension. 11-Sep-2009. [10] (dados em arquivo)
3. Study CSPA100A2301 - Clinical Study Report: A 54-week, open-label, multicenter study to assess the long-term safety and tolerability of the combination of aliskiren 300 mg/amlodipine 10 mg in patients with essential hypertension. 03-Jun-2008. [15] (dados em arquivo)
4. Study CSPA100A2303 - Clinical Study Report: A randomized, eight-week, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren/amlodipine (300/5 mg and 300/10 mg) in comparison with aliskiren 300 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to aliskiren 300 mg monotherapy. 25-Sep-2009. [18] (dados em arquivo)
5. Study CSPA100A2304 - Clinical Study Report: A randomized, eight week, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of the combination of aliskiren/amlodipine (150/10 mg and 300/10 mg) in comparison with amlodipine 10 mg in patients with essential hypertension not adequately responsive to amlodipine 10 mg monotherapy. 10-Sep-2009. [19] (dados em arquivo)
6. Study CSPP100A2305 - Clinical Study Report: A 6-week, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of the combination of aliskiren 150 mg and amlodipine 5 mg compared to amlodipine 5 mg and 10 mg in hypertensive patients not adequately responsive to amlodipine 5 mg. 21-Dec-2005. [20] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: associação de inibidor da renina (alisquireno). Código ATC C09X A53.

Mecanismo de ação/Farmacodinâmica

Rasilez[®] AMLO

O uso combinado do tratamento com alisquireno e anlodipino provém das ações destes dois agentes em diferentes sistemas, porém complementares, que regulam a pressão sanguínea. Bloqueadores de canal de cálcio agem a fim de prevenir o influxo de cálcio para as células musculares lisas nas paredes dos vasos, desse modo, prevenindo contração das células musculares lisas e vasoconstrição. Inibidores de renina inibem a atividade enzimática da renina, e dessa

forma, bloqueiam a formação de angiotensina II (Ang II), a maior molécula atuante dos SRAA. A angiotensina II causa vasoconstrição e reabsorção de sódio e água. Portanto, o anlodipino inibe diretamente a vasoconstrição e reduz a resistência vascular, enquanto que o alisquireno, pelo controle da produção de angiotensina II, pode também inibir a vasoconstrição, mas adicionalmente altera o equilíbrio de sódio e água em direção a níveis necessários para condições normais de pressão. A ação combinada de alisquireno e anlodipino nestes dois fatores centrais do controle da pressão sanguínea (vasoconstrição e efeitos hipertensivos mediados pelo SRAA) resulta em efeitos anti-hipertensivos mais efetivos que os observados em monoterapia.

Em pacientes hipertensos, a administração de uma dose por dia de Rasilez[®] AMLO proporcionou reduções dose-dependente clinicamente significativas tanto na pressão sanguínea sistólica como na diastólica que foram mantidas durante todo o intervalo de dose de 24 horas.

Rasilez[®] AMLO resulta em maiores reduções de pressão sanguínea após 1 semana de tratamento que seus componentes em monoterapia, e um efeito próximo ao máximo é atingido após 2 semanas de terapia. O efeito de redução da pressão sanguínea foi mantido durante o tratamento de longa duração, e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia.

alisquireno

Em pacientes hipertensos, o alisquireno causa uma redução de longa duração dose-dependente tanto na pressão sanguínea sistólica como na diastólica. A administração de uma vez ao dia de alisquireno 150 mg ou 300 mg resulta em uma redução efetiva da pressão sanguínea por todo o intervalo de dose de 24 horas (mantendo o benefício no começo da manhã) com relação vale-pico média para resposta diastólica de 98% para a dose de 300 mg. Após 2 semanas, 85 a 90% do efeito de redução da pressão sanguínea máximo foi observado. O efeito de redução da pressão sanguínea foi mantido em pacientes tratados até 1 ano, conforme demonstrado pela diferença estatisticamente significativa do placebo 4 semanas após retirada randomizada. Com a cessação do tratamento, a pressão sanguínea gradualmente retornou aos níveis basais num período de várias semanas, sem evidências do efeito rebote para a pressão sanguínea ou atividade da renina no plasma.

Não houve evidências de hipotensão de primeira dose e nenhum efeito na frequência cardíaca em pacientes tratados em estudos controlados. A hipotensão excessiva foi incomumente (0,1%) observada em pacientes com hipertensão não complicada tratados com alisquireno isoladamente. Hipotensão também foi incomum (<1%) durante a terapia de combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

Em estudos controlados, o efeito de redução da pressão sanguínea de alisquireno em combinação com hidroclorotiazida ou ramipril foi aditivo e as combinações foram bem toleradas. A combinação de alisquireno e inibidores de ECA, ramipril resultou em menor incidência de tosse que o ramipril (alisquireno/ramipril = 1,8% *versus* ramipril = 4,7%). A coadministração com o BRA, valsartana, foi bem tolerada.

O alisquireno é comparável às outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo IECAs, BRAs e BCCs com relação ao efeito de redução da pressão sanguínea.

Em pacientes hipertensos diabéticos, o alisquireno em monoterapia foi seguro e efetivo. Em combinação com ramipril, o alisquireno promoveu reduções da pressão sanguíneas aditivas comparadas com os componentes em monoterapia.

Os efeitos anti-hipertensivos do alisquireno foram independentes da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia.

Em um estudo de 3 meses, em 302 pacientes com um diagnóstico atual ou histórico de hipertensão e insuficiência cardíaca leve estável, todos os quais estavam recebendo terapia padrão para insuficiência cardíaca estável (inibidores da ECA ou BRA, um betabloqueador e para 1/3 dos pacientes um antagonista de aldosterona), a adição de alisquireno foi bem tolerada. Os níveis de peptídeo natriurético tipo B (BNP) foram reduzidos de 25% no braço do alisquireno comparado ao placebo.

Em um estudo de 6 meses, de 599 pacientes com hipertensão, *diabetes mellitus* tipo 2 e nefropatia, todos os quais estavam recebendo losartana 100 mg e terapia basal anti-hipertensiva otimizada, a adição de alisquireno 300 mg alcançou uma redução clinicamente relevante de 20% da taxa albumina urinária/creatinina (RUAC) *versus* o placebo, ou seja, de 58 mg/mmol a 46 mg/mmol. A proporção de pacientes que tiveram a taxa albumina urinária/creatinina reduzida em pelo menos 50% do basal e após 6 meses de tratamento foi de 24,7% e 12,5% para alisquireno e placebo, respectivamente.

A eficácia e a segurança da terapia com alisquireno-base foram comparadas com a terapia com ramipril-base em um estudo de 9 meses em 901 pacientes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. O alisquireno 150 mg/dia ou 300 mg/dia ou ramipril 5 mg/dia ou 10 mg/dia foram administrados por 36 semanas com terapia opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12, e anlodipino (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de

12 semanas, a monoterapia com alisquireno reduziu a pressão arterial sistólica / diastólica em 14,0/5,1 mmHg, em comparação com 11,6/3,6 mmHg para ramipril. As diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. Após 12 semanas, 46,3% dos pacientes necessitaram de tratamento adicional com a hidroclorotiazida no regime de terapia com alisquireno-base, em comparação com 55,5% dos pacientes tratados com um regime de terapia com ramipril-base. Depois de 22 semanas, 11,5% dos pacientes no regime de terapia com alisquireno-base necessitaram de tratamento adicional com anlodipino, em comparação com 15,7% dos pacientes tratados com um regime de terapia com ramipril-base. A tolerabilidade foi comparável nos dois braços de tratamento, no entanto tosse foi mais frequentemente relatada com o regime de ramipril do que com o regime de alisquireno (14,2% vs 4,4%). O evento adverso mais comum para o regime de alisquireno foi diarreia (6,6% vs 5,0% para o regime de ramipril).

A segurança e tolerabilidade gastrointestinal (GI) do alisquireno a longo prazo foram avaliadas em um estudo randomizado, duplo-cego, de 54 semanas, ativo controlado (ramipril) em pacientes com hipertensão essencial com pelo menos 50 anos de idade. Não houve diferenças estatisticamente significativas no risco relativo em relação ao desfecho composto ou em qualquer dos seus componentes (pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatórios, pólipos adenomatosos e carcinoma), conforme avaliado por colonoscopia, após um ano de tratamento com 300 mg/dia de alisquireno em comparação com 10 mg/dia de ramipril, com um risco relativo total de 1,03. A duplicação do risco relativo do desfecho composto (desfecho primário do estudo) foi excluído com $p < 0,0001$. Hiperplasia da mucosa, displasia e gravidade da inflamação foram baixos no início e não foram observados aumentos em nenhum dos dois grupos de tratamento. Não foi observado nenhum efeito patológico de alisquireno no cólon.

anlodipino

O anlodipino, componente do Rasilez[®] AMLO, inibe a entrada transmembrana de íons de cálcio na camada muscular lisa vascular e músculo cardíaco. O mecanismo da ação dos anti-hipertensivos de anlodipino é devido ao efeito relaxante direto na camada muscular lisa vascular, causando reduções na resistência vascular periférica e da pressão sanguínea. Dados experimentais sugerem que o anlodipino se liga tanto aos locais de ligação de diidropiridinas quanto de não-diidropiridinas.

Os processos contráteis dos músculos cardíacos e da camada muscular lisa vascular são dependentes dos movimentos dos íons de cálcio extracelular para dentro das células através de canais iônicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a pacientes hipertensos, o anlodipino produz vasodilatação resultando em redução da pressão sanguínea na posição supina ou de pé. Estas reduções da pressão sanguínea não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou nos níveis de catecolaminas plasmáticas em dose crônica.

Concentrações plasmáticas se correlacionam com os efeitos tanto em pacientes jovens como em mais velhos.

Em pacientes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de anlodipino resultaram em redução da resistência vascular renal e em aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo sem alterar a fração de filtração ou proteinúria.

Assim como para outros bloqueadores de canal de cálcio, medidas hemodinâmicas de função cardíaca em repouso e durante exercício físico (ou marca-passo) em pacientes com função ventricular normal tratados com anlodipino têm geralmente demonstrado pequeno aumento no índice cardíaco sem influência significativa na dP/dt ou na pressão ou volume diastólico final do ventrículo esquerdo. Em estudos hemodinâmicos, o anlodipino não tem sido associado com um efeito negativo inotrópico quando administrado dentro da taxa de dose terapêutica para animais intactos e humanos, mesmo quando coadministrado com betabloqueadores em humanos.

O anlodipino não muda a função nodal sinoatrial ou condução atrioventricular em animais intactos ou humanos. Em estudos clínicos em que o anlodipino foi administrado em combinação com betabloqueadores em pacientes com hipertensão ou angina, nenhum efeito adverso em parâmetros eletrocardiográficos foi observado.

O anlodipino demonstrou efeitos clínicos benéficos em pacientes com angina crônica estável, angina vasoespástica e doença arterial coronária angiograficamente documentada.

Farmacocinética

Absorção e distribuição

alisquireno

Após absorção oral, os picos de concentrações plasmáticas de alisquireno são alcançados após 1 a 3 horas. A biodisponibilidade absoluta de alisquireno é de 2,6%. O alimento reduz a $C_{\text{máx}}$ e exposição (área sob a curva – ASC), mas tem impacto mínimo na farmacodinâmica. Portanto, o alisquireno pode ser tomado indiferentemente ao alimento. Concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas entre 5 a 7 dias após administração de uma vez por

dia e os níveis da concentração plasmática no estado de equilíbrio são aproximadamente 2 vezes maiores do que com a dose inicial.

O alisquireno é igualmente distribuído sistemicamente após administração oral. Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 135 L, indicando que o alisquireno se distribui extensivamente dentro do espaço extravascular. A ligação do alisquireno com proteínas plasmáticas é moderada (47 a 51%) e independe da concentração. **Transportadores**

Em estudos pré-clínicos a MDR1/Mdr1a/1b (Pgp) foi encontrada ser o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de alisquireno

anlodipino

Após administração oral de doses terapêuticas de anlodipino isolado, os picos das concentrações plasmáticas de anlodipino são alcançados em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi calculada como entre 64% e 80%. A biodisponibilidade do anlodipino não é afetada pela ingestão de comida.

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. Estudos *in vitro* com anlodipino demonstraram que aproximadamente 97,5% do medicamento circulante está ligado às proteínas plasmáticas em pacientes hipertensos. Aproximadamente 93% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas em pacientes hipertensos.

Rasilez® AMLO

Os resultados do estudo do efeito da comida, utilizando uma refeição padrão rica em gordura com o comprimido de combinação fixa de 300mg/10 mg, demonstrou que a comida reduz a taxa e extensão da absorção de alisquireno no comprimido de combinação fixa com uma magnitude de efeito como para o alisquireno em monoterapia. Consistente com a formulação em monoterapia, o alimento não tem efeito na farmacocinética do anlodipino no comprimido de combinação fixa.

Metabolismo e eliminação

alisquireno

A meia-vida média de eliminação é de aproximadamente 40 horas (variando de 34 a 41 horas). O alisquireno é principalmente eliminado como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% do total da dose oral é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração (*clearance*) plasmática média é de aproximadamente 9 L/h.

anlodipino

O anlodipino é extensivamente (aproximadamente 90%) metabolizado no fígado para inativar os metabólitos.

A eliminação do anlodipino do plasma é bifásica com uma meia-vida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Níveis plasmáticos no estado de equilíbrio são alcançados após administração contínua por 7 - 8 dias. Dez por cento do anlodipino inalterado e 60% dos metabólitos do anlodipino são excretados na urina.

Linearidade / não-linearidade

alisquireno

Picos de concentração plasmática ($C_{m\acute{a}x}$) e exposição (área sob a curva – ASC) de alisquireno aumentam linearmente com o aumento da dose entre 75 mg a 600 mg.

anlodipino

O anlodipino exibe uma farmacocinética linear entre a dose terapêutica de 5 mg a 10 mg.

Populações especiais

Insuficiência hepática

A farmacocinética do alisquireno não foi significativamente afetada em pacientes com doença do fígado de leve a moderada. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose inicial de alisquireno para paciente com doença do fígado de leve a moderada (vide “Posologia e modo de usar”).

Pacientes com insuficiência hepática tiveram redução da depuração (*clearance*) de anlodipino resultando em aumento da área sob a curva (ASC) de aproximadamente 40-60%. Portanto, deve-se tomar cuidado com pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

A farmacocinética do alisquireno foi avaliada em pacientes com graus variáveis de insuficiência renal. Área sob a curva (ASC) e $C_{\text{máx}}$ de alisquireno em sujeitos com insuficiência renal variou entre 0,8 a 2 vezes comparado aos sujeitos saudáveis após administração de dose única e no estado de equilíbrio. Estas alterações observadas, no entanto, não estão correlacionadas com a gravidade da insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose inicial para o alisquireno em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de Rasilez[®] AMLO não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide seções “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

A farmacocinética do alisquireno foi avaliada em pacientes com Doença Renal em Estágio Final (DREF) submetidos à hemodiálise. Administração de uma dose oral única de 300 mg de alisquireno foi associada com pequenas alterações na farmacocinética de alisquireno (alteração no $C_{\text{máx}}$ de menos de 1,2 vezes; aumento da ASC de até 1,6 vezes) em comparação com indivíduos saudáveis pareados. O tempo de hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética de alisquireno em pacientes com DREF. Portanto, nenhum ajuste de dose é necessário em pacientes com DREF em hemodiálise.

A farmacocinética de anlodipino não é significativamente influenciada pela insuficiência renal.

Pacientes pediátricos

Em um estudo farmacocinético de tratamento com alisquireno com 39 pacientes pediátricos hipertensos com idades entre 6 anos a menos de 18 anos, recebendo doses diárias de 2 mg/kg ou 6 mg/kg de alisquireno, administrado na forma de minicomprimidos (3,125 mg/minicomprimido), os parâmetros de farmacocinética foram similares aos observados nos adultos. Os resultados deste estudo não sugerem que a idade, o peso corporal ou o sexo tenham qualquer efeito significativo sobre a exposição sistêmica de alisquireno (vide “Posologia e modo de usar”).

Os resultados de um estudo *in vitro* de MDR1 (Pgp) no tecido humano sugeriu uma idade e tecido padrão dependente da maturação de MDR1. A alta variabilidade interindividual dos níveis de expressão de mRNA foi observada (até 600 vezes). Expressão hepática MDR1 mRNA foi significativamente menor nas amostras de fetos, recém-nascidos e bebês de até 23 meses.

A idade em que MDR1 (Pgp) está madura não pode ser determinada. Existe um potencial de superexposição para o alisquireno em crianças com MDR1 imaturo (vide “Transportadores” acima, “Posologia e modo de usar”, “Contraindicações” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Pacientes idosos (com 65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste de dose inicial de alisquireno para pacientes idosos.

O tempo para alcançar os picos das concentrações plasmáticas de anlodipino é similar em pacientes jovens e idosos. A depuração (*clearance*) de anlodipino tende a se reduzir, causando um aumento da área sob a curva (ASC) e da meia-vida de eliminação em pacientes idosos.

Dados de segurança não-clínicos

alisquireno

Estudos farmacológicos de segurança com alisquireno não revelaram nenhum evento adverso nos sistemas nervoso central, respiratório e cardiovascular. Achados durante estudos de toxicidade de dose repetida em animais foram consistentes com o efeito farmacológico esperado de alisquireno e a conhecida potencial irritação local.

Nenhum potencial carcinogênico foi detectado em estudo de 2 anos com ratos e 6 meses com camundongos transgênicos. A ocorrência de um adenoma colônico e um adenocarcinoma cecal registrados em ratos, na dose de 1.500 mg/kg/dia, não foi estatisticamente significativa. Os resultados de um estudo de toxicidade oral subsequente de 104 semanas em macacos saguis mostram a ausência de qualquer mudança histopatológica no trato gastrointestinal relacionada ao tratamento com doses de 10 e 20 mg/kg/dia.

O alisquireno não mostrou nenhum potencial mutagênico, toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade. Fertilidade, desenvolvimentos pré e pós-natal não foram afetados em ratos.

Estudos em animais jovens

Estudos de toxicidade em ratos jovens indicaram que a exposição excessiva de alisquireno (> 400 vezes maior em ratos com 8 dias de idade, em comparação com ratos adultos) e a toxicidade associada são causadas por MDR1 imatura. Isto

sugere que, em pacientes pediátricos com MDR1 imatura, há um potencial para a superexposição de alisquireno e toxicidade associada (vide “Características farmacológicas”).

anlodipino

O perfil de segurança do anlodipino foi bem estabelecido clinicamente e pré-clinicamente. Não foram observadas descobertas relevantes nos estudos de carcinogenicidade e mutagenicidade.

Não houve efeitos na fertilidade em ratos tratados com anlodipino (machos por 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes a dose máxima recomendada para humanos de 10 mg em uma base de mg/m², baseada no peso do paciente de 50 kg).

Não foram encontradas evidências de teratogenicidade ou toxicidade embrio-fetal quando ratas e coelhas prenhes foram tratadas oralmente com maleato de anlodipino em doses de até 10 mg/kg/dia durante os respectivos períodos de organogênese. No entanto, o tamanho da ninhada foi significativamente reduzido (para aproximadamente 50%) e o número de morte intrauterina foi aumentado significativamente (aproximadamente 5 vezes). O anlodipino demonstrou prolongar ambos, o período de gestação e a duração do parto em ratas nesta dose.

Estudos de segurança pré-clínicos demonstraram que a combinação de alisquireno com anlodipino foi bem tolerada em ratos. Os achados de 2 e 13 semanas dos estudos de toxicidade oral em ratos foram consistentes com aqueles de alisquireno e anlodipino quando ambas as drogas são administradas isoladamente. Não houve novas toxicidades ou aumento da gravidade das severidades associadas a qualquer cada componente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Rasilez[®] AMLO não deve ser usado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao alisquireno ou anlodipino (ou outros derivados de diidropiridinas) ou a qualquer um dos excipientes.

O uso concomitante de alisquireno com BRAs ou IECAs em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 é contraindicado (vide “Interações medicamentosas”).

O uso de Rasilez AMLO é contraindicado em pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade (vide “Advertências e precauções” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco de hipotensão sintomática

Em pacientes com o SRAA ativado, como pacientes com depleção de volume e/ou sal (por exemplo, aqueles que recebem altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento com Rasilez[®] AMLO nos seguintes casos:

- Pacientes com depleção de volume acentuada ou
- Pacientes com depleção de sal (por ex. aqueles recebendo altas doses de diuréticos) ou
- Uso combinado de alisquireno com outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (vide seção “Interações Medicamentosas”).

A depleção de volume ou sal deve ser corrigida antes da administração de Rasilez[®] AMLO, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica.

Em pacientes com hipertensão não complicada tratados com Rasilez[®] AMLO em estudos controlados de curta duração, a incidência de hipotensão foi baixa (0,2%).

Pacientes com insuficiência renal pré-existente

Rasilez[®] AMLO não foi estudado com relação a pacientes com insuficiência renal grave (creatinina ≥ 150 $\mu\text{mol/L}$ para mulheres e ≥ 177 $\mu\text{mol/L}$ para homens e/ou TFG < 30 mL/min/1,73m² estimado), com histórico de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular. O uso de Rasilez[®] AMLO não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Características Farmacológicas”). O uso de Rasilez[®] AMLO concomitantemente com outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona deve ser evitado em pacientes hipertensos com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide seção “Interações Medicamentosas”).

Não é necessário ajuste da dose inicial para pacientes com insuficiência renal de leve a moderada (30 mL/min/1,73m² \leq TFG < 90 mL/min/1,73m²) (vide Características farmacológicas”).

Risco para insuficiência renal / Alterações eletrolíticas séricas

Assim como para outros agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o alisquireno pode aumentar o potássio, creatinina sérica e ureia no sangue. Aumentos no potássio sérico podem ser exacerbados pelo uso concomitante com outros agentes atuantes no SRAA ou uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluindo os inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores da COX-2).

Pacientes com diabetes *mellitus* estão em risco aumentado de apresentarem hipercalcemia durante a terapia de alisquireno.

Consistentemente com os padrões de práticas médicas, recomenda-se monitoramento rigoroso dos eletrólitos séricos para detectar possíveis desequilíbrios eletrolíticos (potássio) no início do tratamento com Rasilez[®] AMLO e monitoramento periódico subsequentemente.

A piora da função renal pode ocorrer em pacientes recebendo alisquireno e outros agentes SRAA ou AINEs concomitantemente, ou naqueles com doença renal pré-existente ou outras condições com pré-disposição à insuficiência renal.

Pacientes com estenose da artéria renal

Não há dados disponíveis sobre o uso de Rasilez[®] AMLO em pacientes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal, ou estenose da artéria em rim único.

Uma vez que outros medicamentos que afetam o SRAA podem aumentar a ureia e creatinina séricas em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral, cautela nestes pacientes deve ser exercida.

Pacientes com insuficiência hepática

O anlodipino é extensivamente metabolizado pelo fígado. Portanto, deve-se tomar cuidado ao administrar Rasilez[®] AMLO a pacientes com insuficiência hepática (vide “Farmacocinética”).

Pacientes com estenose da valva mitral ou aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Assim como outros vasodilatadores recomenda-se especial cuidado ao administrar anlodipino para pacientes que sofrem de estenose mitral ou aórtica, ou de cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Pacientes com insuficiência cardíaca

Em geral, bloqueadores de canal de cálcio incluindo anlodipino devem ser usados com cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave (classe funcional III-IV de acordo com a *New York Heart Association (NYHA)*).

Pacientes com infarto do miocárdio agudo

A piora da angina e do infarto agudo do miocárdio pode desenvolver após o início ou aumento da dose de anlodipino, particularmente nos pacientes com doença arterial coronariana crônica grave.

Uso concomitante com ciclosporina A ou itraconazol

O uso concomitante de alisquireno com inibidores potentes da glicoproteína P, tais como ciclosporina ou itraconazol, não é recomendado (vide “Interações medicamentosas”).

Reações anafiláticas e angioedema

Reações de hipersensibilidade tais como reações anafiláticas e angioedema foram relatadas durante o tratamento com alisquireno (vide “Reações Adversas”). Em ensaios clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante a terapia com alisquireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou hidroclorotiazida. Reações anafiláticas foram relatadas com a experiência pós-comercialização com frequência desconhecida. É necessário especial precaução em pacientes com predisposição a hipersensibilidade. Os pacientes deverão interromper o tratamento imediatamente e comunicar ao médico todos os sinais sugestivos de reações alérgicas (em particular, dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da face, extremidades, olhos, lábios ou língua). Devem ser iniciadas a terapia apropriada e medidas de monitoramento.

Mulheres com potencial para engravidar, gravidez, lactação e fertilidade

Gravidez

Não há dados adequados para o uso de alisquireno em mulheres grávidas. O alisquireno não foi teratogênico em ratos ou coelhos. No entanto, outros medicamentos que agem diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona foram associados com malformações natais graves e mortes neonatais. Assim como qualquer medicamento que atue

diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona, o alisquireno não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que pretendem engravidar. Os médicos que prescreverem qualquer agente atuante no sistema renina-angiotensina-aldosterona devem aconselhar as mulheres com potencial para engravidar e sobre o potencial risco destes agentes durante a gravidez.

Não há dados clínicos adequados com anlodipino em mulheres grávidas. Estudos em animais com anlodipino demonstraram toxicidade na reprodução em doses 8 vezes maior do que a dose máxima recomendada para humanos, de 10 mg (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco potencial em humanos é desconhecido.

Rasilez[®] AMLO não deve ser utilizado durante a gravidez ou em mulheres que pretendem engravidar. Se a gravidez for detectada durante o tratamento, Rasilez[®] AMLO deve ser descontinuado assim que possível.

O alisquireno pertence à categoria de risco na gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres) e o anlodipino à categoria C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Lactação

Não é sabido se o alisquireno ou o anlodipino são excretados no leite materno. O alisquireno foi excretado no leite de ratas lactentes.

Portanto, Rasilez[®] AMLO não é recomendado para mulheres que estejam amamentando.

Fertilidade

Não há informações sobre os efeitos do anlodipino e alisquireno na fertilidade humana. Estudos em ratos não demonstraram efeitos de anlodipino ou alisquireno na fertilidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Pacientes pediátricos (com menos de 18 anos de idade)

O alisquireno é um substrato da P-glicoproteína (Pgp), e há um potencial para a superexposição do alisquireno em crianças com um sistema transportador imaturo para a Pgp. A idade em que o sistema transportador esteja maduro não pode ser determinada (vide “Características farmacológicas” e “Dados de segurança pré-clínicos”). Portanto, Rasilez[®] é contraindicado em crianças com menos de 2 anos de idade e não deve ser usado em crianças de 2 anos a menos do que 6 anos de idade.

Há dados limitados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético com tratamento com alisquireno em 39 crianças hipertensas de 6 anos a menos de 18 anos de idade (vide “Reações adversas” e “Características farmacológicas”). O uso de Rasilez[®] nessa faixa etária não é recomendado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rasilez[®] AMLO

A coadministração de alisquireno e anlodipino não causam alterações farmacocinéticas significativas em relação à concentração plasmática no estado de equilíbrio (área sob a curva – ASC) e na concentração máxima ($C_{máx}$) de ambos os componentes em voluntários saudáveis.

- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2): Em pacientes idosos com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos), ou com função renal comprometida, a coadministração de AINEs com os agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que geralmente é reversível. A administração concomitante com AINEs pode atenuar o efeito anti-hipertensivo dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo o alisquireno.

alisquireno

Interações farmacodinâmicas potássio e diuréticos poupadores de potássio:

Baseado na experiência com o uso de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante do alisquireno com os seguintes medicamentos pode levar ao aumento do potássio sérico: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, ou sais substitutos contendo potássio. Deve-se ter cautela se a coadministração for considerada necessária (vide “Advertências e precauções”).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

O uso concomitante de alisquireno com outros fármacos com ação sobre o SRAA, tais como IECAs ou BRAs, está associado a um aumento do risco de hipotensão, hipercalemia e alterações na função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com a monoterapia. Recomenda-se monitorar a pressão arterial, a função renal e os eletrólitos em pacientes que fazem uso de alisquireno e outros agentes que afetam o SRAA (vide seção “Advertências e Precauções”).

O uso concomitante de alisquireno com um BRA ou um IECA em pacientes com diabetes tipo 2 é contraindicado (vide seção “Contraindicações”) e deve ser evitado em pacientes com função renal gravemente comprometida (vide “Advertências e Precauções”)

furosemida:

A coadministração oral de furosemida e alisquireno não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética do alisquireno, mas reduziu a exposição à furosemida. Quando o alisquireno (300 mg/dia) foi coadministrado com furosemida oral (20 mg/dia) em indivíduos saudáveis, a AUC e o $C_{\text{máx}}$ da furosemida foram reduzidos em 28% e 49%, respectivamente. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a coadministração do alisquireno (300 mg/dia) reduziu o AUC e $C_{\text{máx}}$ plasmáticos da furosemida oral (60 mg/dia) em 17% e 27%, respectivamente, e reduziu a excreção urinária de furosemida no período de 24 horas em 29%. Durante a coadministração de alisquireno (300 mg/dia) e furosemida (60 mg/dia), a excreção urinária de sódio e o volume de urina foram reduzidos durante as primeiras 4 horas em 31% e 24%, respectivamente, em comparação apenas com a furosemida. Pequenas modificações na farmacocinética e eficácia da furosemida foram observados com alisquireno 150 mg/dia, que não alcançaram significância estatística. Nenhuma diferença estatisticamente significativa no volume total de urina e excreção urinária de sódio durante 24 horas foi observada no estado de equilíbrio quando a furosemida foi administrada isoladamente em comparação com a coadministração com alisquireno 150 mg ou 300 mg. Não houve alteração estatisticamente significativa no peso dos pacientes tratados concomitantemente com furosemida e alisquireno (média = 83,6 kg com 150 mg de alisquireno e média = 84,6 kg com 300 mg de alisquireno) em relação ao peso corporal dos doentes tratados com furosemida isoladamente (média = 83,4 kg). Em pacientes tratados com furosemida oral e alisquireno, é recomendado que os efeitos da furosemida sejam monitorados quando se inicia ou ajusta a dose de furosemida ou alisquireno

Interações farmacocinéticas

O alisquireno tem baixo potencial de interação farmacocinética com outros medicamentos.

Os compostos avaliados nos estudos clínicos de farmacocinética para alisquireno incluem acenocumarol, atenolol, celecoxibe, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, monitrato de isossorbida, irbesartana, digoxina, ramipril, valsartana, metformina, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida, e nenhuma interação clínica relevante foi identificada. Desta forma, não é necessário nenhum ajuste de dose para alisquireno ou estes medicamentos coadministrados. No entanto, é necessário cautela no uso concomitante de alisquireno com um BRA ou IECA (vide subseção “Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”).

- **Interações com a glicoproteína P:** estudos *in vitro* indicam que a *MDRI (Pgp)* é o maior transportador de efluxo envolvido na absorção e disposição de alisquireno. O potencial de interação com medicamentos no local da glicoproteína P provavelmente dependerá do grau de inibição deste transportador.

- **Inibidores potentes da Pgp:** um estudo de interação de dose única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 mg e 600 mg) aumenta o $C_{\text{máx}}$ do alisquireno 75 mg em cerca de 2,5 vezes e a AUC em aproximadamente 5 vezes. Em indivíduos saudáveis, itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e $C_{\text{máx}}$ do alisquireno (150 mg) em 6,5 vezes e 5,8 vezes, respectivamente. Portanto, o uso concomitante desses medicamentos não é recomendado (vide seção “Advertências e Precauções”).

- **Inibidores moderados da glicoproteína P:** a coadministração de cetoconazol (200 mg) com alisquireno (300 mg) resultou em um aumento de 80% nas concentrações plasmáticas de alisquireno (ASC e $C_{\text{máx}}$). Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de alisquireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal de alisquireno e reduz a excreção biliar. A coadministração de uma dose única de 300 mg de alisquireno com 240 mg de verapamil aumentou a ASC e $C_{\text{máx}}$ de alisquireno em aproximadamente 2 vezes. Espera-se que a alteração das concentrações plasmáticas de alisquireno na presença de cetoconazol ou verapamil esteja dentro da faixa que seria atingida se a dose de alisquireno fosse dobrada; verificou-se que doses de alisquireno até 600 mg, ou o dobro da dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em estudos clínicos controlados. Desta forma, não é necessário nenhum ajuste de dose para alisquireno.

- **Substratos da glicoproteína P ou inibidores fracos:** não se observou nenhuma interação relevante com atenolol, digoxina, anlodipino e cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a ASC de alisquireno na concentração plasmática no estado de equilíbrio (300 mg) e $C_{\text{máx}}$ aumentaram em 50%.

- **Interações com o citocromo P450 (CYP450):** o alisquireno não inibe as isoenzimas do citocromo P450 (CY1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 E CYP3A). O alisquireno não induz o CYP3A4. O alisquireno é minimamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Desta forma, não se espera que o alisquireno afete a exposição sistêmica de substâncias que inibem, induzem ou são metabolizadas por estas enzimas.

anlodipino

- **sinvastatina:** A coadministração de múltiplas doses de 10 mg de anlodipino com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% da exposição à sinvastatina, comparado com a sinvastatina isoladamente. É recomendado limitar a dose de sinvastatina em 20 mg diários para pacientes utilizando o anlodipino.

- **Inibidores da CYP3A4:** A coadministração de 180 mg diários de diltiazem com 5 mg de anlodipino em pacientes idosos hipertensivos resultou em um aumento de 1,6 vezes da exposição sistêmica do anlodipino. Inibidores potentes da CYP3A4 (por ex.: cetoconazol, itraconazol, ritonavir) podem aumentar as concentrações plasmáticas de anlodipino a uma extensão maior que o diltiazem. Portanto, cautela deve ser exercida quando da administração de anlodipino com inibidores da CYP3A4.

- **Suco de toranja:** a exposição de anlodipino pode ser aumentada quando co-administrado com suco de toranja devido à inibição da CYP3A4. Entretanto, a co-administração de 240 mL de suco de toranja com dose única oral de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética de anlodipino.

- **Indutores da CYP3A4:** Não existe nenhuma informação disponível sobre a quantificação dos efeitos dos indutores da CYP3A4 no anlodipino. Pacientes devem ser monitorados para adequar os efeitos clínicos quando o anlodipino for coadministrado com indutores da CYP3A4.

Na monoterapia, o anlodipino tem sido administrado seguramente com diuréticos tiazídicos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, digoxina, varfarina, atorvastatina, sildenafil, Maalox[®] (hidróxido de alumínio gel, hidróxido de magnésio e dimeticona), cimetidina, anti-inflamatórios não-esteroidais, antibióticos e hipoglicêmicos orais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. O prazo de validade é de 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

ASPECTO

Comprimido de 150/5 mg: comprimido revestido, amarelo claro, ovaloide, convexo com bordas chanfradas.

Comprimido de 300/5 mg: comprimido revestido amarelo escuro, ovaloide, convexo com bordas chanfradas.

Comprimido de 300/10 mg: comprimido revestido amarelo amarronzado, ovaloide, convexo com bordas chanfradas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose recomendada de Rasilez[®] AMLO é de 1 comprimido por dia, as quatro dosagens disponíveis estão listadas no item composição.

O efeito do anti-hipertensivo manifesta-se amplamente dentro de 1 semana e o efeito máximo em aproximadamente 2 semanas. Se a pressão sanguínea não for controlada após 2 a 4 semanas de tratamento, a dose poderá ser titulada para a máxima de 300/10 mg. A dosagem deverá ser individualizada e ajustada conforme resposta clínica do paciente.

Independente da dose do agente individual, pacientes que passaram da monoterapia para o Rasilez[®] AMLO apresentarão maiores reduções de pressão sanguínea com o uso da combinação.

Rasilez[®] AMLO não deve ser utilizado em combinação com inibidores das enzimas conversoras de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2 (veja as seções “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”).

Método de administração

Rasilez[®] AMLO deve ser administrado via oral. Rasilez[®] AMLO pode ser tomado com ou sem alimento.

População alvo geral

Terapia inicial

Para o tratamento inicial de pacientes com hipertensão que provavelmente não terão controle da pressão sanguínea com a monoterapia, a dose usual inicial recomendada é de 150/5 mg, uma vez por dia.

A dose poderá ser titulada para a dose máxima de 300/10 mg, uma vez por dia.

Pacientes não controlados adequadamente em monoterapia

Pacientes cuja pressão sanguínea não está adequadamente controlada com o uso isolado de alisquireno ou de anlodipino (ou outra diidropiridina bloqueadora de canal de cálcio) podem passar a realizar o tratamento com Rasilez[®] AMLO.

Um paciente que apresentar reações adversas com limitação de dose por qualquer componente isolado pode passar a utilizar a menor dose de Rasilez[®] AMLO para alcançar reduções de pressão sanguínea similares.

Pacientes tratados adequadamente com alisquireno e anlodipino em comprimidos separados.

Pacientes que já são tratados com alisquireno e anlodipino em comprimidos separados podem passar a utilizar Rasilez[®] AMLO na mesma dosagem.

Populações especiais

Insuficiência renal

Não são necessários ajustes de dose inicial para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de Rasilez[®] AMLO não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide seções “Características farmacológicas” e “Advertências e Precauções”).

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática tiveram a depuração (*clearance*) de anlodipino resultando no aumento da ASC de aproximadamente 40-60%. Devido ao anlodipino, deve-se tomar cuidado ao administrar Rasilez[®] AMLO em pacientes com insuficiência hepática. Deve-se considerar iniciar com a dose disponível mais baixa. A concentração mais baixa de Rasilez[®] AMLO contém 5 mg de anlodipino. (vide seções “Características farmacológicas” e “Advertências e Precauções”).

Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos de idade)

Rasilez[®] AMLO é contraindicado em crianças com menos de 2 anos de idade (vide “Contraindicações”, “Advertências e precauções” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

Rasilez[®] AMLO não deve ser utilizado em crianças de 2 anos a menos de 6 anos de idade devido à preocupação com segurança em relação ao potencial para superexposição ao alisquireno (vide “Advertências e precauções”, “Características farmacológicas” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

A segurança e eficácia de Rasilez[®] AMLO não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (6 a menos de 18 anos). Não se recomenda o uso de Rasilez[®] AMLO para esta população.

Pacientes idosos (com 65 anos ou mais)

Não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes idosos acima de 65 anos de idade. Deve-se considerar iniciar com a dose disponível mais baixa. A concentração mais baixa de Rasilez[®] AMLO contém 5 mg de anlodipino (vide “Farmacocinética”).

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança para a combinação

Rasilez[®] AMLO foi administrado a mais de 2.800 pacientes em estudos clínicos completos, incluindo 372 pacientes por 1 ano ou mais. O tratamento com Rasilez[®] AMLO foi bem tolerado em doses até 300/10 mg com uma incidência total de eventos adversos similares as monoterapias dos componentes e placebo. A incidência dos eventos adversos não demonstrou nenhuma associação com sexo, idade, índice de massa corporal, raça ou etnia. Não houve novas reações adversas que ocorreram especificamente com Rasilez[®] AMLO além daquelas associadas às monoterapias individuais. Eventos adversos têm sido geralmente leves e transitórios em natureza. Em um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado em 1.688 pacientes com hipertensão de leve a moderada, o tratamento foi descontinuado devido a eventos adversos clínicos ocorridos em 1,7% tratados com Rasilez[®] AMLO *versus* 1,5% dos pacientes tratados com placebo.

Edema periférico é uma reação adversa conhecida e dose-dependente do anlodipino, mas não do alisquireno. A incidência de edema para Rasilez[®] AMLO em todos os estudos de curta duração, duplo-cegos, placebo ou ativo controlados foi menor ou igual às doses correspondentes de anlodipino.

Informações adicionais que podem ocorrer com os componentes individuais

Reações adversas previamente relatadas com um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasilez[®] AMLO, mesmo que não tenham sido observadas em estudos clínicos.

Informações adicionais sobre o alisquireno

Reações adversas em estudos clínicos

O tratamento com alisquireno foi bem tolerado com uma incidência total de experiências adversas similares ao placebo até 300 mg. Os eventos adversos foram em geral leves e transitórios em natureza, e com pouca frequência necessitaram que o tratamento fosse descontinuado. A reação adversa mais comum é a diarreia.

Outras reações adversas que ocorreram durante o tratamento com alisquireno incluem erupção cutânea e angioedema. Em estudos clínicos controlados, o angioedema raramente ocorreu durante o tratamento com alisquireno (0,3%) em taxas comparáveis ao tratamento com placebo (0,4%) ou hidroclorotiazida (0,2%).

A incidência de tosse foi similar em pacientes tratados com placebo (0,6%) e alisquireno (0,9%).

As reações adversas provenientes dos estudos clínicos (Tabela 1) foram listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos MedDRA. A versão MedDRA 15.1 foi utilizada. Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas estão classificadas pela frequência, com a mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência para cada reação adversa está baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muito rara ($< 1/10000$), incluindo casos isolados.

Tabela 1 Reações adversas em estudos clínicos – alisquireno

Distúrbios gastrintestinais	
Comum	Diarreia
Distúrbios do tecido subcutâneo e pele	
Incomum	Erupção cutânea
Investigações	
Comum	Hipercalemia

- Hemoglobina e hematócrito

Pequenas reduções de hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/L e 0,16% de volume, respectivamente) foram observadas. Nenhum paciente interrompeu o tratamento devido à anemia. Este efeito também é observado em outros agentes do SRAA, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores de receptores de angiotensina.

- potássio sérico

Aumentos do potássio sérico foram mínimos e pouco frequentes em pacientes com hipertensão essencial tratados com alisquireno isoladamente. No entanto, em um estudo em que o alisquireno foi utilizado em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) numa população de diabéticos o aumento do potássio sérico foi mais frequente (5.5%).

Monitoramentos frequentes dos eletrólitos e da função renal são indicados quando estes utilizam alisquireno.

Portanto, assim como qualquer agente que atue no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), monitoramentos frequentes dos eletrólitos e da função renal são indicados quando estes utilizam alisquireno.

Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida):

As seguintes reações adversas (Tabela 2) são derivadas da experiência pós-marketing com alisquireno via relatos espontâneos e casos da literatura. Como estas reações são reportadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar suas respectivas frequências com segurança, de modo que foram classificadas como desconhecidas. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos do MedDRA. A versão do MedDRA utilizada foi a 15.1. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 Reações adversas provenientes de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida) – alisquireno

Distúrbios do sistema imune
Reações anafiláticas (vide “Advertências e Precauções”)
Hipersensibilidade
Urticária
Distúrbios cardíacos
Tontura
Edema periférico
Doenças vasculares
Hipotensão
Distúrbios gastrointestinais
Náusea
Vômito
Distúrbios hepatobiliares
Distúrbios hepáticos*
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos
Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de <i>Stevens Johnson</i> e necrólise epidérmica tóxica
Prurido
Eritema
Distúrbios renais e urinários
Insuficiência renal
Falência renal
Investigações
Aumento da creatinina sanguínea
Aumento das enzimas hepáticas
*Casos isolados de distúrbios hepáticos com sintomas clínicos e evidencia laboratorial de insuficiência hepática mais acentuada.

Informações adicionais sobre o anlodipino

Outros eventos adversos adicionais relatados com anlodipino em monoterapia, independentemente de suas associações causais com o medicamento estão listados na Tabela 3 abaixo:

Uma vez que estudos clínicos foram conduzidos em uma grande variedade de condições, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente às taxas de estudos clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Tabela 3 Reações adversas com anlodipino

Reações adversas	Categoria de frequência
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Leucopenia	Muito rara
Trombocitopenia	Muito rara
Distúrbios do sistema imune	
Reações alérgicas	Muito rara

Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Hiperglicemia	Muito rara
Distúrbios psiquiátricos	
Insônia	Incomum
Alterações do humor incluindo ansiedade	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso	
Tontura	Comum
Cefaleia	Comum
Sonolência	Comum
Tremor	Incomum
Hipoestesia	Incomum
Disgeusia	Incomum
Parestesia	Incomum
Síncope	Incomum
Hipertonia	Muito rara
Neuropatia periférica	Muito rara
Distúrbios nos olhos	
Diplopia	Incomum
Comprometimento visual	Incomum
Distúrbios nos ouvidos e labirinto	
<i>Tinnitus</i>	Incomum
Distúrbios cardíacos	
Palpitações	Comum
Arritmia	Muito rara
Fibrilação atrial	Muito rara
Bradicardia	Muito rara
Taquicardia ventricular	Muito rara
Infarto do miocárdio	Muito rara
Distúrbios vasculares	
Fogachos	Comum
Hipotensão	Incomum
Vasculite	Muito rara
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos	
Dispneia	Incomum
Rinite	Incomum
Tosse	Muito rara
Distúrbios gastrointestinais	
Dor abdominal	Comum
Náusea	Comum
Vômitos	Incomum
Dispepsia	Incomum
Boca seca	Incomum
Constipação	Incomum
Diarreia	Incomum
Pancreatite	Muito rara
Gastrite	Muito rara
Hiperplasia gengival	Muito rara
Distúrbios hepatobiliares	
Hepatite	Muito rara
Icterícia	Muito rara
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	

Alopecia	Incomum
Hiper-hidrose	Incomum
Prurido	Incomum
Erução cutânea (<i>rash</i>)	Incomum
Púrpura	Incomum
Descoloração da pele	Incomum
Fotossensibilidade	Incomum
Angioedema	Muito rara
Urticária	Muito rara
Eritema multiforme	Muito rara
Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i>	Muito rara
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo	
Dor nas costas	Incomum
Espasmos musculares	Incomum
Mialgia	Incomum
Artralgia	Incomum
Distúrbios renais e urinários	
Distúrbios da micção	Incomum
Noctúria	Incomum
Polaciúria	Incomum
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Ginecomastia	Incomum
Disfunção erétil	Incomum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Edema	Comum
Fadiga	Comum
Dor	Incomum
Astenia	Incomum
Mal-estar	Incomum
Dor no peito	Incomum
Investigações	
Redução do peso	Incomum
Aumento do peso	Incomum
Aumento das enzimas hepáticas (mais consistente com colestases)	Muito rara

Pacientes pediátricos

Com base na quantidade limitada de dados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético com tratamento com alisquireno em 39 crianças hipertensas de 6 anos a menos de 18 anos de idade, espera-se que a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças sejam semelhantes às observadas em adultos hipertensos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há experiência de superdose com Rasilez[®] AMLO.

A manifestação mais provável de superdose seria a hipotensão relacionada ao efeito anti-hipertensivo de alisquireno e anlodipino. Se a hipotensão sintomática ocorrer, um tratamento de suporte deve ser iniciado.

Superdose com anlodipino pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e, possivelmente, taquicardia reflexa. Hipotensão sistêmica potencialmente prolongada e marcada, incluindo choque com desfecho fatal, foram relatados. Hipotensão clinicamente significativa devido à superdosagem de anlodipino exige suporte cardiovascular ativo, incluindo monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevações de extremidades e atenção para o volume de fluido circulante e eliminação de urina.

Um vasoconstritor pode ser útil para restabelecer o tônus vascular e a pressão sanguínea, considerando que não haja contraindicações para seu uso.

Se a ingestão for recente, a indução do vômito ou lavagem gástrica podem ser consideradas.

A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de anlodipino demonstrou diminuir significativamente a absorção de anlodipino. Gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio. É improvável que o anlodipino seja removido por diálise.

Em um estudo realizado em pacientes com Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) submetidos à hemodiálise, o *clearance* de diálise de alisquireno foi baixo (< 2% do *clearance* oral). Portanto, a diálise não é adequada para tratar superexposição ao alisquireno.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0068.1075

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90, São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Embalado por: Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, Itália.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano).



CDS 18.12.14
2014-PSB/GLC-0704s
VPS10

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/04/2013	0276567/13-5	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	0276567/13-5	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/04/2013	NA	VP6 / VPS6	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 14
07/03/2014	0165327/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2014	0165327/14-0	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/03/2014	- Dizeres Legais	VP7 / VPS7	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 14
02/04/2014	0245794/14-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2014	0245794/14-6	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2014	- Apresentações	VP8 / VPS8	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30
25/06/2014	0499634/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0499634/14-8	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	- Características Farmacológicas - Advertências e precauções - Reações adversas	VPS9	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP9	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30
13/02/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de		Características Farmacológicas : Farmacocinética / Dados de Segurança Pré-Clínicos	VPS10	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30

Rasilez AmLo / Comprimidos Revestidos / 150/5 mg, 300/5 mg ou 300/10 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data do expediente	N° do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
					Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Contraindicações Advertências e Precauções Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas		- 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30
							Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP10	- 150 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 5 MG COM REV CT BL AL/AL x 30 - 300 MG + 10 MG COM REV CT BL AL/AL x 30

Rasilez AmLo / Comprimidos Revestidos / 150/5 mg, 300/5 mg ou 300/10 mg