

Rasilez HCT

(alisquireno + hidroclorotiazida)

Novartis Biociências SA

Comprimidos revestidos

150 mg/12,5 mg

150 mg/25 mg

300 mg/12,5 mg

300 mg/25 mg

RASILEZ® HCT

alisquireno + hidroclorotiazida

APRESENTAÇÕES

Rasilez® HCT 150/12,5 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

Rasilez® HCT 150/25 mg - embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.

Rasilez® HCT 300/12,5 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

Rasilez® HCT 300/25 mg - embalagem contendo 28 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de:

Rasilez® HCT 150/12,5 mg contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Rasilez® HCT 150/25 mg contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Rasilez® HCT 300/12,5 mg contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Rasilez® HCT 300/25 mg contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, lactose monoidratada, amido, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, talco, macrogol, hipromelose, dióxido de titânio, óxido férrico preto (Rasilez® HCT 300/12,5 mg), óxido férrico vermelho (Rasilez® HCT 150/25 mg, 300/12,5 mg e 300/25 mg) e óxido férrico amarelo (Rasilez® HCT 150/25 mg e 300/25 mg).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento da hipertensão.

Rasilez® HCT é indicado para o tratamento inicial de pacientes hipertensos com baixa probabilidade de atingir o controle da pressão arterial com monoterapia.

Rasilez® HCT é indicado em pacientes cuja pressão arterial não é controlada com monoterapia.

Rasilez® HCT é indicado para substituição da terapia de pacientes que já estejam recebendo alisquireno e hidroclorotiazida isoladamente na mesma dosagem.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos com alisquireno na hipertensão**

Em pacientes hipertensos, a administração de alisquireno uma vez ao dia em doses de 150 mg e 300 mg proporciona redução dose-dependente na pressão arterial sistólica e diastólica, que foram mantidas por tempo maior que o intervalo de 24 horas (mantendo benefício na manhã seguinte) com uma relação vale-pico para o controle da pressão diastólica de mais de 98% com a dose de 300 mg. Foi observado um efeito máximo de redução da pressão arterial de 85 a 90%, após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial foi sustentado durante o tratamento a longo prazo (12 meses), e foi independente de idade, sexo, índice de massa corporal ou etnia.

Não houve evidência de hipotensão de primeira-dose e nem de efeito sobre a frequência cardíaca em pacientes tratados nos estudos clínicos controlados. Com o término do tratamento, a pressão arterial retornou gradualmente aos níveis basais no período de algumas semanas, sem evidência de efeito rebote da pressão arterial ou da APR.

Estudos de tratamento combinado estão disponíveis para alisquireno com diurético (hidroclorotiazida), com IECA (ramipril), com bloqueador do canal de cálcio (anlodipino), com bloqueador do receptor de angiotensina (valsartana) e com betabloqueador (atenolol). Estas combinações foram eficazes e bem toleradas.¹

A eficácia e segurança da terapia baseada em alisquireno foram comparadas com terapia baseada em ramipril em um estudo de nove meses com 901 pacientes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Alisquireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg ou 10 mg por dia foram administrados por 36 semanas, com terapia concomitante adicional 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 em ambas as pressões sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. Após 12 semanas, 46,3% dos pacientes necessitaram de tratamento concomitante com a hidroclorotiazida no regime com alisquireno, em comparação com 55,5% dos pacientes tratados em regime

baseado em ramipril. Após 22 semanas 11,5% dos pacientes necessitaram de tratamento concomitante com o anlodipino no regime com alisquireno em comparação com 15,7% dos pacientes tratados com ramipril. A tolerabilidade foi semelhante em ambos os grupos de tratamento, no entanto a tosse foi mais frequentemente relatada no tratamento com ramipril do que com o tratamento com alisquireno (14,2% vs 4,4%). A reação adversa mais comum para o tratamento com alisquireno foi diarreia (6,6% vs 5,0% para o tratamento com ramipril).²

A segurança e tolerabilidade gastrointestinal (GI) a longo prazo do alisquireno foi avaliada em um estudo de 54 semanas, randomizado, duplo-cego, ativo controlado (ramipril), em pacientes com hipertensão essencial, de pelo menos, 50 anos de idade. Não houve diferença estatisticamente significativa no risco relativo no desfecho composto ou qualquer um de seus componentes (pólipos hiperplásicos, pólipos inflamatórios, pólipos adenomatosos e carcinoma), como avaliado por colonoscopia, após um ano de tratamento com alisquireno 300 mg por dia em comparação com ramipril 10 mg por dia, com um risco relativo total de 1,03. A duplicação do risco relativo de desfecho composto (resultado primário do estudo) foi excluída com $p < 0,0001$. Os índices de hiperplasia da mucosa, displasia e a gravidade da inflamação foram baixos no início, e os aumentos não foram observados em nenhum dos dois grupos de tratamento. Nenhum efeito patológico de alisquireno no cólon ou reto foi detectado.³

Estudos com alisquireno / hidroclorotiazida

Mais de 3.900 pacientes hipertensos receberam Rasilez[®] HCT em dose única diária nos ensaios clínicos.

Em pacientes hipertensos, a administração em dose única diária de Rasilez[®] HCT proporcionou redução dose-dependente na pressão arterial sistólica e diastólica que foram mantidas por tempo maior que o intervalo de 24 horas. O efeito anti-hipertensivo é manifestado dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente observado dentro de 4 semanas. O efeito da redução da pressão arterial foi sustentado durante o tratamento de longa duração, e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito anti-hipertensivo de uma dose da combinação persistiu por 24 horas. Na retirada do tratamento com alisquireno (alisquireno com ou sem adição da hidroclorotiazida), o retorno da pressão sanguínea ao nível basal foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito rebote.^{4,5}

Rasilez[®] HCT foi estudado em ensaios placebo-controlados incluindo 2.762 pacientes hipertensos com pressão arterial diastólica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg (pressão arterial basal média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Rasilez[®] HCT em doses de 150/12,5 mg a 300/25 mg produziu reduções de pressão arterial dose-dependentes (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, comparada com as reduções de 7,5/6,9 mmHg obtidas com placebo. As maiores reduções da pressão arterial obtidas com estas combinações de doses foram significativamente superiores às reduções obtidas com as mesmas doses de alisquireno e hidroclorotiazida administrados isoladamente. A combinação de alisquireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reativo de APR causado pela hidroclorotiazida.^{4,5}

Em um estudo controlado com placebo em pacientes hipertensos com baixa probabilidade de controle da pressão arterial (não controlados com as monoterapias), Rasilez[®] HCT administrado como terapia inicial, em doses de 150/12,5 mg a 300/25 mg, apresentou taxas de controle da pressão arterial sistólica/diastólica ($< 140/90$ mmHg) significativamente maiores quando comparadas às respectivas monoterapias. Nesta população, Rasilez[®] HCT 150/12,5 mg a 300/25 mg proporcionou redução da pressão arterial sistólica/diastólica de maneira dose-dependente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg; essas reduções foram significativamente superiores às respectivas monoterapias. Houve também uma tendência para taxas maiores de redução da pressão arterial e controle da pressão arterial com Rasilez[®] HCT do que nas respectivas monoterapias em pacientes com risco cardiovascular adicional (diabetes, insuficiência renal ou histórico de doença cardiovascular). A segurança da terapia combinada foi similar às respectivas monoterapias, independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. Hipotensão ou reações adversas relacionadas foram incomuns com a terapia combinada e, sem aumento da incidência em pacientes idosos.^{4,5}

Em um estudo randomizado com 880 pacientes não responsivos adequadamente ao tratamento com alisquireno 300 mg, a combinação de alisquireno/hidroclorotiazida 300/25 mg produziu reduções da pressão arterial sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, as quais foram significativamente maiores que as da monoterapia de alisquireno 300 mg. Em outro estudo randomizado com 722 pacientes não responderam adequadamente à hidroclorotiazida 25 mg, a combinação de alisquireno/hidroclorotiazida 300/25 mg produziu reduções de pressão arterial sistólica/diastólica de 16,78/10,7 mmHg, que foram significativamente maiores que as reduções obtidas com monoterapia de hidroclorotiazida 25 mg.^{4,5}

Em outro estudo clínico, a eficácia e segurança de Rasilez[®] HCT foram avaliadas em 489 pacientes hipertensos obesos que não responderam à hidroclorotiazida 25 mg (pressão arterial sistólica/diastólica basal de 149,4/96,8 mmHg). Nesta população de difícil tratamento, Rasilez[®] HCT proporcionou uma redução da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparado a 15,4/11,3 mmHg para irbesartana/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para anlodipino/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para monoterapia de hidroclorotiazida, com segurança similar à da monoterapia de hidroclorotiazida.^{4,5}

Em um estudo randomizado com 183 pacientes com hipertensão grave (pressão arterial diastólica ≥ 105 e < 120 mmHg), o regime de tratamento com alisquireno com adição opcional de hidroclorotiazida se mostrou seguro e eficaz na redução da pressão arterial.^{4,5}

Referências Bibliográficas

1. Rasilez (SPP100) Basic Prescribing Information. 21 November 2007. [14] (dados em arquivo)
2. Rasilez. Expert Statement. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information - Marmoset study (0680289) and Colonoscopy study (CSPP100A2404). Novartis Pharma AG, 01-Jun-10. [71] (dados em arquivo)
3. Rasilez. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – AGELESS study (CSPP100A2344). Novartis Pharma AG, 01-Jun-10. [72] (dados em arquivo)
4. SPH100A Clinical Overview in hypertension. Novartis Pharma. November 2007. [1] (dados em arquivo)
5. SPH100A Summary of Clinical Efficacy in hypertension. Novartis Pharma. November 2007. [2] (dados em arquivo)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: combinação de inibidor de renina (alisquireno) com diurético (hidroclorotiazida). Código ATC: C09XA52

Mecanismo de ação/ farmacodinâmica

Rasilez[®] HCT combina dois compostos anti-hipertensivos para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão essencial: o alisquireno, que pertence à classe de inibidores diretos de renina, e a hidroclorotiazida, que pertence à classe de medicamentos diuréticos tiazídicos. A combinação destas substâncias com mecanismos de ação complementares proporciona efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial em maior proporção do que as substâncias isoladas.

- **alisquireno**

O alisquireno é um inibidor direto seletivo e potente, não peptídico, ativo oralmente, da renina humana. Através da inibição da enzima renina, o alisquireno inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no ponto de ativação, bloqueando a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Considerando que outros agentes inibidores do SRAA [inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA)] causam uma ascensão compensatória da atividade plasmática de renina (APR), o tratamento com alisquireno diminui a APR em pacientes hipertensos por aproximadamente 50 a 80%. Reduções similares foram encontradas quando alisquireno foi combinado com outros agentes anti-hipertensivos. A APR elevada foi independentemente associada ao aumento do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e normotensos. As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a APR não são conhecidas até o momento.

- **hidroclorotiazida**

O sítio de ação dos diuréticos tiazídicos está principalmente no túbulo renal contornado distal. Foi demonstrada a existência de um receptor de alta afinidade no córtex renal como o sítio primário de ligação dos diuréticos tiazídicos e que leva à inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O modo de ação dos tiazídicos é a inibição do possivelmente cotransportador de Na⁺Cl⁻, por competição no sítio de Cl⁻, desse modo afetando os mecanismos de reabsorção de eletrólitos: - diretamente elevando a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes e, indiretamente, reduzindo o volume plasmático pela ação diurética, com consequente aumento da atividade plasmática de renina, aumento da secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma redução do potássio sérico.

Farmacocinética

- **alisquireno**

Absorção

O pico da concentração plasmática de alisquireno é alcançado em cerca de 1-3 horas após a dose oral. A biodisponibilidade absoluta de alisquireno é 2,6%. O alimento reduz a C_{máx} e a ASC, mas tem impacto insignificante na farmacodinâmica. Desse modo, Rasilez[®] HCT pode ser administrado com ou sem alimento. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 5-7 dias, quando seguida à administração diária, sendo os níveis no estado de equilíbrio aproximadamente 2 vezes maiores que os obtidos com a dose inicial.

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.

Distribuição

O alisquireno é distribuído de maneira sistêmica e uniforme após a 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 extensamente no espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (47 a 51%) e independente de sua concentração.

Biotransformação e eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática média é por volta de 40 horas (varia entre 34-41 horas). O alisquireno é eliminado principalmente como um composto inalterado nas fezes (recuperação da dose oral radioativa = 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, o clearance (depuração) plasmático médio é de aproximadamente 9 L/h.

Linearidade

O pico da concentração plasmática ($C_{\text{máx}}$) e a exposição (ASC) do alisquireno aumenta linearmente com a elevação da dose no intervalo de 75 mg-600 mg.

- **hidroclorotiazida**

Absorção

A absorção da hidroclorotiazida após administração oral é rápida ($T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 2h). O aumento da ASC média é linear e proporcional à dose no intervalo terapêutico.

Na administração concomitante com alimento, foram relatados aumento e diminuição da disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida comparada com o período de jejum. A magnitude desses efeitos é pequena e tem importância clínica mínima. A biodisponibilidade da hidroclorotiazida é 70% após administração oral.

Distribuição

As cinéticas de distribuição e eliminação têm sido geralmente descritas como uma função de decaimento biexponencial. O volume aparente de distribuição é de 4-8 L/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrócitos, aproximadamente 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação e eliminação

A hidroclorotiazida é eliminada predominantemente como fármaco inalterado. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma meia-vida média de 6 a 15 horas na fase de eliminação terminal. Não há alterações na cinética de hidroclorotiazida em doses repetidas, e acumulação mínima com a administração única diária. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na forma de composto inalterado na urina.

- **alisquireno/ hidroclorotiazida**

Após administração oral dos comprimidos de Rasilez[®] HCT, os tempos medianos dos picos de concentração plasmática são dentro de 1 hora para alisquireno e 2,5 horas para hidroclorotiazida.

A taxa e extensão de absorção de Rasilez[®] HCT são equivalentes à biodisponibilidade do alisquireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapias individuais. O efeito do alimento para Rasilez[®] HCT foi similar ao observado para as monoterapias individuais.

População especial

Rasilez[®] HCT consiste em um tratamento anti-hipertensivo efetivo em dose única diária em pacientes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

Insuficiência hepática

A farmacocinética de alisquireno e da hidroclorotiazida não é significativamente afetada em pacientes com doença hepática leve a moderada. Conseqüentemente, nenhum ajuste de dose inicial é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Posologia e modo de usar”). Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave tratados com Rasilez[®] HCT. No entanto, por causa da hidroclorotiazida, Rasilez[®] HCT é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e precauções”).

Insuficiência renal

A farmacocinética de alisquireno foi avaliada em pacientes com diferentes estágios de insuficiência renal. A ASC e $C_{\text{máx}}$ de alisquireno em indivíduos com insuficiência renal ficou entre 0,8 e 2 vezes em comparação com indivíduos saudáveis após administração de dose única e no estado de equilíbrio. Entretanto, estas alterações observadas não

apresentaram correlação com a gravidade da insuficiência renal. Não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e precauções” e “Posologia e modo de usar”). O uso de Rasilez[®] HCT não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min). A farmacocinética do alisquireno foi avaliada em pacientes com Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) 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_{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 DRET. Portanto, nenhum ajuste da dose é justificado em pacientes com DRET submetidos à hemodiálise.

Na presença de insuficiência renal, os níveis médios de pico plasmático e valores da ASC da hidroclorotiazida são aumentados e a taxa de excreção urinária é reduzida. Em pacientes com leve a moderada insuficiência renal, a meia-vida de eliminação média é quase o dobro. O clearance (depuração) renal de hidroclorotiazida é também reduzido em grande parte, em comparação com o clearance (depuração) renal de cerca de 300 mL/min em pacientes com função renal normal.

Pacientes idosos (acima de 65 anos)

Também não é necessário ajuste da dose inicial de Rasilez[®] HCT em pacientes idosos.

Dados limitados sugerem que o clearance (depuração) sistêmico da hidroclorotiazida é reduzido em indivíduos idosos saudáveis e hipertensos em comparação com voluntários saudáveis jovens.

Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

Não há dados de farmacocinética de Rasilez[®] HCT disponíveis para a população pediátrica.

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 de maturação 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”).

Dados de segurança pré-clínicos

- **alisquireno**

Estudos farmacológicos de segurança com alisquireno não revelaram nenhuma reação adversa nas funções nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Achados durante estudos de toxicidade de dose repetida em animais foram consistentes com o efeito farmacológico esperado de alisquireno e a potencial irritação local conhecida.

Nenhum potencial carcinogênico para o alisquireno 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 significante. 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 embriofetal 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”).

- **hidroclorotiazida**

Avaliação pré-clínica para embasar a administração de hidroclorotiazida em humanos incluiu ensaios de genotoxicidade in vitro e toxicidade reprodutiva e estudos de carcinogenicidade em roedores. A hidroclorotiazida não foi teratogênica e não apresentou efeitos na fertilidade e concepção. Dados clínicos abrangentes para hidroclorotiazida estão disponíveis nas seções pertinentes.

- **alisquireno/ hidroclorotiazida**

A combinação de alisquireno e hidroclorotiazida foi geralmente bem tolerada em ratos. Não houve achados toxicológicos relevantes observados em uso terapêutico humano. Os achados observados em estudos de toxicidade de 2 e 13 semanas foram atribuídos a efeitos farmacológicos exagerados de cada componente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao alisquireno, hidroclorotiazida, outros derivados de sulfonamidas ou a qualquer excipiente de Rasilez[®] HCT;
- Rasilez[®] HCT é contraindicado na gravidez ou em mulheres que planejam engravidar (vide “Gravidez e lactação”);
- Anúria;
- Uso concomitante de alisquireno com BRAs ou IECAs em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (vide “Interações medicamentosas”);
- Pacientes pediátricos com menos de 2 anos de idade (vide “Advertências e precauções” e “Dados de segurança pré-clínicos”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Risco para disfunção renal/ alterações eletrolíticas séricas

Baseado em experiência com o uso de outras substâncias que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o alisquireno pode aumentar o potássio, creatinina sérica e o nitrogênio da ureia sanguínea. Aumentos no potássio sérico podem ser exacerbados pelo uso concomitante com outros agentes que atuam no SRAA ou uso com AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2).

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

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, diabetes mellitus ou outras condições com pré-disposição à disfunção renal tais como hipovolemia, falência cardíaca ou doença hepática.

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[®] HCT e monitoramento periódico subsequentemente.

O uso concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio deve ser realizado com cautela. Diuréticos tiazídicos podem desencadear um novo início de hipopotassemia ou a exacerbação de hipopotassemia pré-existente. Diuréticos tiazídicos devem ser administrados com cautela em pacientes com condições envolvendo aumento da perda de potássio, por exemplo, nefropatias com perda de sal e comprometimento pré-renal (cardiogênico) da função renal. Se a hipopotassemia for acompanhada por sinais clínicos (por exemplo, fraqueza muscular, parestia, ou alterações no eletrocardiograma), Rasilez[®] HCT deve ser descontinuado. A correção da hipopotassemia e de qualquer hipomagnesemia coexistente é recomendada antes de iniciar com tiazídicos. As concentrações de potássio e magnésio séricos devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes que tomam diuréticos tiazídicos devem ser monitorados com relação à desequilíbrios nos eletrólitos, particularmente potássio.

A redução do potássio sérico é menos pronunciada com a coadministração de alisquireno do que a observada sob monoterapia com hidroclorotiazida, uma vez que ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II (vide “Interações medicamentosas” e “Reações adversas”).

Diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorêmica ou exacerbar a hiponatremia pré-existente. Hiponatremia, acompanhada por sintomas neurológicos (náusea, desorientação progressiva, apatia) foram observados em casos isolados. É recomendado o monitoramento regular da concentração sérica de sódio.

Pacientes com insuficiência renal pré-existente

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (taxa de filtração glomerular ≥ 30 mL/min]. O uso de Rasilez[®] HCT não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min) (vide “Características farmacológicas”). O uso de Rasilez[®] HCT concomitantemente com outro agente que atua no SRAA deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (taxa de filtração glomerular < 30 mL/min) (vide “Interações medicamentosas”).

Pacientes com estenose da artéria renal

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

Uma vez que outros fármacos 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.

Risco de hipotensão sintomática

A hipotensão sintomática pode ocorrer após início do tratamento com Rasilez[®] HCT nos seguintes casos:

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

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

Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Por causa da hidroclorotiazida, Rasilez[®] HCT deve ser utilizado com particular precaução em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Lúpus eritematoso sistêmico

Foi relatado que diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, causam exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico.

Outros distúrbios metabólicos

Diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicérides.

Como outros diuréticos, a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico sérico devido ao reduzido clearance (depuração) de ácido úrico e pode provocar ou exacerbar a hiperuricemia, e precipitar gota em pacientes suscetíveis. Os tiazídicos diminuem a excreção urinária do cálcio e podem levar a uma leve elevação do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Considerando que a hidroclorotiazida pode aumentar as concentrações de cálcio sérico, deve ser usada com cautela em pacientes com hipercalcemia. A hipercalcemia acentuada não responsiva à retirada do tiazídico ou ≥ 12 mg/dL, pode ser evidência de um processo de hipercalcemia subjacente independente do tiazídico.

Mudanças patológicas na glândula paratireoide de pacientes com hipercalcemia e hipofosfatemia foram observadas em poucos pacientes em terapia prolongada com tiazídicos. Se hipercalcemia ocorrer, maiores esclarecimentos de diagnóstico serão necessários.

Geral

Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

Uso concomitante com ciclosporina A ou itraconazol

O uso concomitante de alisquireno com inibidores potentes da glicoproteína P, 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 necessária precaução especial em pacientes com predisposição à hipersensibilidade. Os pacientes deverão interromper o tratamento imediatamente e devem ser orientados a 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). Deve ser iniciada a terapia apropriada e medidas de monitoramento.

Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, foi associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e, tipicamente ocorrem dentro de horas até semanas do início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo não tratado pode levar à perda de visão permanente.

O tratamento primário é descontinuar a hidroclorotiazida rapidamente assim que possível. Tratamento médico ou cirúrgico imediato pode precisar ser considerado se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco

para desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir histórico de alergia a sulfonamidas ou penicilinas.

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[®] HCT 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[®] HCT nessa faixa etária não é recomendado.

Mulheres em idade fértil

Profissionais de saúde que prescrevem qualquer agente que atue no SRAA devem aconselhar as mulheres em idade fértil sobre os potenciais riscos destes agentes durante a gravidez. Rasilez[®] HCT é contraindicado para mulheres que planejam ficar grávidas (vide “Gravidez”).

Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de alisquireno em mulheres grávidas. O alisquireno não foi teratogênico em ratos ou coelhos. No entanto, outras substâncias que agem diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido associadas com má-formação fetal grave e óbito neonatal. Assim como para qualquer outro medicamento que age diretamente no SRAA, o alisquireno não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que planejam engravidar. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. A exposição intrauterina aos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é associada à trombocitopenia ou icterícia neonatais ou fetais, e pode ser associada a outras reações adversas que ocorreram em adultos.

Como não há estudos específicos realizados com esta combinação, Rasilez[®] HCT é contraindicado durante a gravidez (vide “Contraindicações”). Se a gravidez for detectada durante o tratamento, Rasilez[®] HCT deve ser interrompido assim que possível.

Este medicamento pertence à categoria D de risco na gravidez.

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

Lactação

Rasilez[®] HCT não é recomendado durante a lactação. A hidroclorotiazida é excretada no leite materno. Não se sabe se o alisquireno é excretado no leite humano. O alisquireno foi secretado no leite de ratas lactantes.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre os efeitos do alisquireno e da hidroclorotiazida na fertilidade humana. Em estudos com animais, nenhum comprometimento da fertilidade foi demonstrado em estudos realizados com alisquireno e com hidroclorotiazida (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Assim como outros agentes anti-hipertensivos, é aconselhável ter cuidado ao dirigir e operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Rasilez[®] HCT

A coadministração de alisquireno e hidroclorotiazida não causa alterações significativas na exposição farmacocinética (ASC) do estado de equilíbrio ou na concentração máxima ($C_{máx}$) dos dois componentes em voluntários sadios.

- **anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs)**, incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-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 e diuréticos tiazídicos pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência 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. A administração concomitante com AINEs pode enfraquecer as atividades diuréticas e anti-hipertensivas do composto tiazídico de Rasilez[®] HCT. Hipovolemia concomitante pode induzir à falência renal aguda.

- **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 “Reações adversas”).

- **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, hiperpotassemia, 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 “Advertências e precauções”).

O uso concomitante de alisquireno com um BRA ou um IECA em pacientes com diabetes tipo 2 é contraindicado (vide “Contraindicações”) e deve ser evitado em pacientes com as funções renais severamente comprometidas (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 ASC 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 a ASC e $C_{\text{máx}}$ plasmáticos da furosemida oral (60 mg/dia) em 17% e 25%, 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 com a furosemida isoladamente. Pequenas modificações na farmacocinética e eficácia da furosemida foram observadas 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 qualquer 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) comparado ao peso de pacientes tratados com furosemida isoladamente (média = 83,4 kg). Em pacientes tratados com alisquireno e furosemida oral, é portanto, recomendado que os efeitos da furosemida sejam monitorados quando se inicia ou ajusta a dose de furosemida ou alisquireno.

Interações farmacocinéticas

O alisquireno possui um baixo potencial de interação farmacocinética com outros medicamentos.

Os compostos que foram investigados nos estudos clínicos farmacocinéticos com alisquireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxibe, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isossorbida-5, irbesartana, digoxina, ramipril, valsartana, metformina, anlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida, e nenhuma interação clinicamente relevante foi identificada. Como resultado, não é necessário nenhum ajuste de dose para alisquireno ou para esses medicamentos coadministrados. No entanto, é necessário cautela no uso concomitante de alisquireno com BRA ou IECA (vide “Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”).

- **interações com a glicoproteína P (Pgp):** Estudos in vitro indicam que MDR1(Pgp) foi achado como sendo o principal transportador de efluxo envolvido na absorção e disposição do alisquireno. O potencial de interações medicamentosas no sítio da Pgp dependerá provavelmente do grau de inibição deste transportador.

- **inibidores potentes de Pgp:** um estudo de interação medicamentosa com dose única em sujeitos saudáveis tem mostrado que a ciclosporina A (200 mg e 600 mg) aumenta em aproximadamente 2,5 vezes a $C_{\text{máx}}$ e em aproximadamente 5 vezes a ASC de alisquireno 75 mg. Em indivíduos saudáveis, itraconazol (100 mg) aumenta a ASC e $C_{\text{máx}}$ de alisquireno (150 mg) em 6,5 e 5,8 vezes, respectivamente. Portanto, o uso concomitante desses medicamentos não é recomendado (vide “Advertências e precauções”).

- **inibidores moderados de Pgp:** A coadministração de cetoconazol (200 mg) com alisquireno (300 mg) resultou em um aumento de 80% dos níveis plasmáticos de alisquireno (ASC e $C_{\text{máx}}$). Estudos pré-clínicos indicaram que a coadministração de alisquireno e cetoconazol intensifica a absorção gastrointestinal de alisquireno e diminui a excreção biliar. A coadministração de uma dose oral única de 300 mg de alisquireno com 240 mg de verapamil aumentou a ASC e a $C_{\text{máx}}$ do alisquireno por aproximadamente 2 vezes. Espera-se que a alteração nos níveis plasmáticos de alisquireno

na presença de cetoconazol ou verapamil seja dentro da faixa que seria atingida se a dose de alisquireno fosse dobrada; doses de alisquireno até 600 mg, ou duas vezes a maior dose terapêutica recomendada, têm sido relatada como bem tolerada em estudos clínicos controlados. Como resultado, o ajuste de dose do alisquireno não é necessário.

- **Substratos Pgp ou inibidores fracos:** nenhuma interação relevante com atenolol, digoxina, anlodipino e cimetidina foi observada. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a ASC e a $C_{\text{máx}}$ do alisquireno (300 mg) no estado de equilíbrio aumentaram por volta de 50%.

- **Interações com a CYP450:** o alisquireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e CYP3A). O alisquireno não induz a CYP3A4. O alisquireno é minimamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, portanto não é esperado que o alisquireno afete a exposição sistêmica de substâncias que inibam, induzam ou são metabolizadas por essas enzimas.

- **hidroclorotiazida**

- **lítio:** aumentos reversíveis nas concentrações séricas do lítio e toxicidade foram relatados durante o uso simultâneo de inibidores da ECA e tiazídicos. Não há experiência com o uso concomitante de alisquireno e lítio. Portanto, o monitoramento das concentrações séricas de lítio é recomendado durante o uso concomitante.

- **outros medicamentos anti-hipertensivos:** os tiazídicos potencializam a ação anti-hipertensiva de outros medicamentos anti-hipertensivos (por exemplo, guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodilatadores, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e inibidores diretos de renina).

- **relaxantes musculoesqueléticos:** tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, potencializam a ação dos relaxantes musculoesqueléticos tais como derivados de curare.

- **medicamentos que afetam os níveis séricos de potássio:** o efeito hipopotassêmico dos diuréticos pode ser aumentado por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, hormônio adrenocorticotrópico, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos (vide “Advertências e precauções”).

- **medicamentos que afetam os níveis séricos de sódio:** o efeito hiponatrêmico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, entre outros. É aconselhável cautela no uso prolongado destes medicamentos (vide “Advertências e precauções”).

- **medicamentos antidiabéticos:** tiazídicos podem alterar a tolerância à glicose. Pode ser necessário o ajuste de dose de insulina e agentes antidiabéticos orais.

- **glicosídeos digitálicos:** hipopotassemia ou hipomagnesemia induzida por tiazídicos pode ocorrer como efeito indesejável, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos (vide “Advertências e precauções”).

- **alopurinol:** A coadministração de diuréticos tiazídicos (incluindo hidroclorotiazida) pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- **amantadina:** A coadministração de diuréticos tiazídicos (incluindo hidroclorotiazida) pode aumentar o risco de reações adversas provocadas pela amantadina.

- **agentes antineoplásicos** (por exemplo, ciclofosfamida, metotrexato): o uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos e aumentar os efeitos mielossupressores.

- **agentes anticolinérgicos:** a biodisponibilidade dos diuréticos tipo tiazídicos pode ser aumentada pelos agentes anticolinérgicos (por ex.: atropina, biperideno), aparentemente causada pela diminuição da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento do estômago. Reciprocamente, os medicamentos pró-cinéticos tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos.

- **resinas de troca iônica:** a absorção de diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, é diminuída pela colestiramina ou colestipol. No entanto, o escalonamento da dose de hidroclorotiazida e resina de tal modo que a hidroclorotiazida é administrada em pelo menos 4 horas antes ou 4-6 h após a administração de resinas poderia potencialmente minimizar a interação.

- **vitamina D:** a administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio podem potencializar o aumento do cálcio sérico.

- **ciclosporina:** tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de hiperuricemia e de complicações do tipo gota.

- **sais de cálcio:** o uso concomitante de diuréticos tipo tiazídicos pode levar à hipercalcemia pelo aumento da reabsorção tubular de cálcio.

- **diazóxido:** os diuréticos tiazídicos podem aumentar os efeitos hiperglicêmicos do diazóxido.

- **metildopa:** existem relatos na literatura de ocorrência de anemia hemolítica com uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

- **álcool, barbitúricos ou narcóticos:** a administração concomitante dos diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos podem potencializar a hipotensão ortostática.

- **aminas pressoras:** a hidroclorotiazida pode reduzir a resposta das aminas pressoras tais como, noradrenalina, porém a significância clínica desses efeitos não é suficiente para excluir o uso delas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.
O prazo de validade é de 24 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 físico

Rasilez[®] HCT 150/12,5 mg – comprimido revestido branco, biconvexo, ovaloide, impresso com “LCI” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez[®] HCT 150/25 mg – comprimido revestido amarelo pálido, biconvexo, ovaloide, impresso com “CLL” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez[®] HCT 300/12,5 mg – comprimido revestido lilás, biconvexo, ovaloide, impresso com “CVI” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez[®] HCT 300/25 mg – comprimido revestido amarelo claro, biconvexo, ovaloide, impresso com “CVV” em uma face e “NVR” em outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

Rasilez[®] HCT pode ser administrado com ou sem alimento (vide “Características farmacológicas”).

Rasilez[®] HCT é administrado por via oral.

Posologia

População alvo geral

A dose recomendada é de um comprimido em dose única diária.

O efeito anti-hipertensivo é manifestado dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente observado dentro de 4 semanas.

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 (vide “Contraindicações”).

- **Tratamento inicial de pacientes hipertensos**

Para o tratamento inicial de pacientes hipertensos com baixa probabilidade de controlar a pressão arterial com a monoterapia, a dose inicial recomendada usualmente é de 150/12,5 mg em dose única diária. Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para no máximo 300/25 mg de alisquireno/hidroclorotiazida. A dose deve ser individualizada e ajustada de acordo com a resposta clínica do paciente.

- **Pacientes não controlados com monoterapia**

Um paciente cuja pressão arterial não é controlada com monoterapia pode ter sua medicação trocada para a terapia combinada com Rasilez[®] HCT. Quando clinicamente apropriada, a mudança direta da monoterapia para a combinação fixa de Rasilez[®] HCT pode ser considerada.

- **Pacientes tratados adequadamente com comprimidos separados de alisquireno e hidroclorotiazida**

Por conveniência, pacientes já recebendo alisquireno e hidroclorotiazida em comprimidos separados podem realizar seu tratamento com um único comprimido de Rasilez[®] HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

População especial

- **Insuficiência renal**

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”). Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasilez[®] HCT é contra-indicado para pacientes com anúria (vide “Contraindicações”). Rasilez[®] HCT deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

- **Insuficiência hepática**

Não é necessário nenhum ajuste de dose inicial para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Características farmacológicas”). Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasilez[®] HCT deve ser usado com particular precaução em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Advertências e precauções”).

- **Pacientes idosos (acima de 65 anos)**

Não é necessário nenhum ajuste de dose inicial para pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais (vide “Características farmacológicas”).

- **Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)**

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

Rasilez[®] HCT 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[®] HCT não foi estabelecida em crianças e adolescentes de 6 anos a menos de 18 anos de idade. O uso de Rasilez[®] HCT não é recomendado nesta população.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança para a combinação

A segurança de Rasilez[®] HCT foi avaliada em 9 estudos clínicos com mais de 3.900 pacientes, incluindo mais de 700 tratados durante mais de 6 meses, e 190 por mais de um ano. A incidência de reações adversas não apresentou associação com sexo, idade, índice de massa corporal, raça ou etnia. O tratamento com Rasilez[®] HCT teve uma incidência geral de experiências adversas nas doses de até 300/25 mg, similar ao placebo. As reações adversas foram geralmente leves e de natureza transitória, e raramente requereram descontinuação da terapia. A reação adversa mais comum com alisquireno/hidroclorotiazida é a diarreia.

Informação adicional da combinação

- **Diarreia:** é uma reação adversa dose-relacionada do alisquireno. Em estudos clínicos controlados, a incidência de diarreia em pacientes tratados com Rasilez[®] HCT foi baixa e não maior que em pacientes tratados com alisquireno ou hidroclorotiazida isolados.
- **Potássio sérico:** em um amplo estudo clínico placebo-controlado, os efeitos opostos de alisquireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre o potássio sérico foram aproximadamente equilibrados na maioria dos pacientes. Em outros pacientes, um ou outro efeito pode ser dominante.

Monitoramento rigoroso de potássio sérico para detectar possível desequilíbrio eletrolítico deve ser realizado no início da terapia com Rasilez[®] HCT e monitoramento periódico subsequentemente.

Informação adicional dos componentes individuais

Reações adversas previamente relatadas com um dos componentes isoladamente podem ocorrer com Rasilez[®] HCT, mesmo se não observados em ensaios clínicos.

Informação adicional sobre o alisquireno

Reações adversas em estudos clínicos

O tratamento com alisquireno em doses de até 300 mg foi bem tolerado com uma incidência geral de reações adversas similar ao placebo. As reações adversas foram geralmente leves e de natureza transitória e raramente requereram descontinuação da terapia. A reação adversa mais comum é a diarreia.

Outras reações adversas que ocorreram durante o tratamento com alisquireno incluíram erupção cutânea e angioedema. Em estudos clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante tratamento com alisquireno (0,3%) com 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 a medicamentos provenientes dos estudos clínicos estão listadas (Tabela 1) de acordo com as classes de sistemas de órgãos do MedDRA. A versão do MedDRA utilizada foi a 15.1. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas a medicamentos estão ordenadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas a medicamentos são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa a medicamento segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1 – Reações adversas em estudos clínicos - alisquireno

Distúrbios gastrintestinais	
Comum:	Diarreia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Incomum:	Erupção cutânea
Laboratoriais	
Comum:	Hiperpotassemia

Hemoglobina e hematócrito: pequenas diminuições de hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/L e 0,16 percentual do volume, respectivamente) foram observadas. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por causa da anemia. Este efeito é também visto com outros agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina.

Potássio sérico: aumentos do potássio sérico foram leves e raros em pacientes com hipertensão essencial, tratados apenas com alisquireno. No entanto, em um estudo onde o alisquireno foi usado em combinação com inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) em uma população diabética, aumentos do potássio sérico foram mais frequentes (5,5%) (vide “Contraindicações”).

Monitoramento de eletrólitos e função renal é indicado durante a utilização de alisquireno (vide “Advertências e precauções”).

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

As seguintes reações adversas a medicamentos (Tabela 2) são derivadas da experiência pós-comercialização com alisquireno via relatos de casos 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 a medicamentos 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 a medicamentos estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 2 - Reações adversas a medicamentos provenientes de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida) - alisquireno

Distúrbios do sistema imunológico
Reações anafiláticas (vide “Advertências e precauções”)
Hipersensibilidade
Urticária
Distúrbios cardíacos
Tontura
Edema periférico
Distúrbios vasculares
Hipotensão
Distúrbios gastrintestinais
Náusea
Vômito
Distúrbios hepatobiliares
Distúrbio hepático*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo
Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Prurido
Eritema
Distúrbios renais e urinários
Insuficiência renal
Falência renal
Laboratoriais
Aumento da creatinina sanguínea
Aumento das enzimas hepáticas

*Casos isolados de distúrbio hepático com sintomas clínicos e evidência laboratorial de disfunção hepática mais acentuada.

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.

Informação adicional sobre a hidroclorotiazida

Reações adversas aos diuréticos tiazídicos

A hidroclorotiazida tem sido extensamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses mais altas do que as contidas em Rasilez[®] HCT. As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo a hidroclorotiazida:

- **Muito comum:** principalmente em altas doses, hipopotassemia, aumento de lipídeos no sangue.
- **Comum:** urticária e outras formas de erupções cutâneas, diminuição do apetite, náusea leve e vômito, hipotensão ortostática, que pode ser agravada por álcool, anestésicos ou sedativos, impotência, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia.
- **Rara:** reação de fotossensibilidade, desconforto abdominal, constipação, diarreia, colestase ou icterícia, arritmias, dor de cabeça, tontura, distúrbio do sono, depressão, parestesia, deficiência visual, trombocitopenia, algumas vezes com púrpura, hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e agravamento do estado metabólico diabético.
- **Muito rara:** vasculite com necrose e necrólise epidérmica tóxica, reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, pancreatite, leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea, anemia hemolítica, reações de hipersensibilidade, angústia respiratória incluindo pneumonite e edema pulmonar, alcalose hiperclorêmica.

Reações adversas do medicamento obtidas através da experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas a medicamentos foram identificadas baseadas na experiência pós-comercialização. Considerando que estas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com certeza as suas frequências. Portanto, a frequência denominada é “desconhecida”.

Frequência desconhecida: Insuficiência renal aguda, distúrbio renal, anemia aplástica, eritema multiforme, febre, espasmos musculares, astenia, glaucoma agudo de ângulo fechado.

Em casos de eventos adversos, notifique ao 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 dados relatados disponíveis sobre superdose em humanos. As manifestações mais prováveis de superdose devem ser hipotensão, relacionada ao efeito anti-hipertensivo de alisquireno e hidroclorotiazida. Caso a hipotensão sintomática ocorra, tratamento de suporte deve ser iniciado.

Em um estudo realizado em pacientes com Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) submetidos à hemodiálise, o clearance (depuração) de diálise de alisquireno foi baixo (< 2% do clearance (depuração) 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 – 1.0068.1062

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 Produktions GmbH - Wehr – Alemanha
e/ou Novartis Farma S.p.A. - Torre Annunziata (NA) – 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-0703-s
VPS3

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
28/03/2014	0233539/14-5	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014	0233539/14-5	MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	28/03/2014	- Características farmacológicas - Dizeres legais	VPS1	- 150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 150 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							- Quando não devo usar este medicamento? - Dizeres legais	VP1	- 150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 150 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
25/06/2014	0499636/14-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	0499636/14-4	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/06/2014	- Características Farmacológicas - Advertências e Precauções - Reações Adversas	VPS2	- 150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 150 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP2	- 150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 150 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28 - 300 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28

Rasilez®HCT (alisquireno + hidroclorotiazida) / Comprimidos revestidos / 150/12,5 mg; 150/25 mg; 300/12,5 mg; 300/25 mg.

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
13/02/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	13/02/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12		Características Farmacológicas: Farmacocinética / Dados de Segurança Pré-Clínicos	VPS3	- 150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							Contraindicações		- 150 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							Advertências e Precauções		- 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							Posologia		- 300 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							Reações Adversas		
							Quando não devo usar este medicamento?	VP3	- 150 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
							O que devo saber antes de usar este medicamento?		- 150 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
									- 300 MG + 12,5 MG COM REV CT BL AL/AL x 28
									- 300 MG + 25 MG COM REV CT BL AL/AL x 28

Rasilez®HCT (alisquireno + hidroclorotiazida) / Comprimidos revestidos / 150/12,5 mg; 150/25 mg; 300/12,5 mg; 300/25 mg.