

Rasilez

(alisqureno)

Novartis Biociências SA

Comprimidos revestidos

150 mg e 300 mg

RASILEZ®
alisquireno**APRESENTAÇÕES**

Rasilez® 150 mg e 300 mg - embalagens contendo 28 comprimidos revestidos.

VIA ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Rasilez® 150 mg contém 165,750 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno).

Cada comprimido revestido de Rasilez® 300 mg contém 331,500 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno).

Excipientes: celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, macrogol, talco, hipromelose, dióxido de titânio, óxido férrico vermelho e óxido férrico preto.

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

Rasilez® é indicado para o tratamento da hipertensão. Pode ser usado em monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. O uso com doses máximas de inibidores da ECA não foi adequadamente estudado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Hipertensão¹**

Em pacientes hipertensos, Rasilez® causa uma redução prolongada dose-dependente em ambas as pressões sistólica e diastólica. Há um aumento na resposta em todas as doses administradas, com efeitos razoáveis observados entre 150 e 300 mg, mas não há aumento adicional claro quando é administrada uma dose de 600 mg. A administração de Rasilez® uma vez ao dia em doses de 150 mg e 300 mg forneceram uma redução efetiva na pressão arterial durante o intervalo completo de 24 horas (mantendo-se benéfico no início da manhã), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica de 98% para a dose de 300 mg.² Após duas semanas, 85 a 90% do efeito na redução da pressão arterial máxima foram observados.³ O efeito na redução da pressão arterial foi mantido em pacientes tratados por até um ano como demonstrado por uma diferença estatisticamente significante com o placebo 4 semanas após a retirada randomizada.⁴ Com a cessação do tratamento, a pressão arterial retornou gradualmente aos seus níveis basais no período de algumas semanas, sem evidência de um efeito rebote da pressão arterial ou da APR.^{2,4}

O alisquireno reduziu a pressão arterial em todos os subgrupos demográficos, embora os pacientes negros tendessem a ter uma redução menor do que caucasianos e asiáticos, conforme observado com inibidores da ECA e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs).

Não há evidências de hipotensão na dose inicial e de nenhum efeito na frequência cardíaca dos pacientes tratados nos estudos controlados.⁵ A hipotensão excessiva foi incomum (0,1%) em pacientes com hipertensão não-complicada tratados somente com Rasilez®. Hipotensão também foi incomum (< 1%) durante a terapia combinada com outros agentes anti-hipertensivos.³

Em estudos controlados, o efeito na redução da pressão arterial de Rasilez® em combinação com hidroclorotiazida ou ramipril foi aditivo e as combinações foram bem toleradas.^{6,7} A combinação de Rasilez® com o ramipril (inibidor da ECA) reduziu a incidência de tosse quando comparado ao ramipril administrado isoladamente (alisquireno/ramipril 1,8% vs. ramipril 4,7%).^{6,8} Rasilez® 150 mg também teve um efeito aditivo na redução da pressão arterial e foi bem tolerado em pacientes que não responderam adequadamente à dose de 5 mg de anlodipino (bloqueador do canal de cálcio). A eficácia foi semelhante à alcançada com 10 mg de anlodipino, mas houve uma menor incidência de edema (alisquireno/anlodipino 2,1% vs. anlodipino 11,2%).⁹ A coadministração com a valsartana (BRA) foi bem tolerada.^{6,10}

A eficácia na redução da pressão arterial de Rasilez® é comparada a outras classes de agentes anti-hipertensivos incluindo os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (IECAs), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs) e bloqueadores de canais de cálcio (BCCs).^{3,7,8,9,10}

O efeito anti-hipertensivo de Rasilez® e da hidroclorotiazida (HCTZ) foi comparado em um estudo de grupo paralelo, duplo-cego, randomizado de 26 semanas com opção adicional de anlodipino. Após 12 semanas de monoterapia com alisquireno 300 mg e HCTZ 25 mg, a redução da pressão arterial (sistólica/diastólica) basal foi 17,0/12,3 mmHg para

alisqureno e 14,4/10,5 mmHg para HCTZ. No término do estudo, a redução da pressão arterial (sistólica/diastólica) basal foi 19,6/14,2 mmHg com alisqureno 300 mg e 17,9/13,0 mmHg com HCTZ 25 mg.

Em pacientes hipertensos diabéticos, a monoterapia com Rasilez® foi segura e efetiva. Em combinação com ramipril, Rasilez® promoveu uma redução da pressão arterial adicional comparada com os componentes em monoterapia.

A adição de Rasilez® ao tratamento de pacientes hipertensos obesos não controlados com hidroclorotiazida promoveu uma redução adicional da pressão arterial, comparável à promovida pela adição de irbesartana ou anlodipino.⁸

Os efeitos anti-hipertensivos de Rasilez® foram independentes da idade, sexo, índice de massa corpórea e raça.³

Em um estudo de 3 meses realizado com 302 pacientes com atual diagnóstico ou histórico de hipertensão e insuficiência cardíaca estável leve, os quais estavam recebendo terapia padrão para insuficiência cardíaca estável (inibidor da ECA ou BRA, um betabloqueador e para um terço dos pacientes um antagonista da aldosterona), a adição de Rasilez® 150 mg foi bem tolerada. Os níveis do peptídeo natriurético tipo B (PNB) foram reduzidos em 25% no braço Rasilez® em comparação ao braço placebo.¹¹

A eficácia e segurança da terapia baseada em alisqureno foram comparadas com terapia baseada em ramipril em um estudo de nove meses com 901 pacientes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Alisqureno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg ou 10 mg por dia foram administrados por 36 semanas, com opcional 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 alisqureno 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 alisqureno, 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 alisqureno 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 alisqureno (14,2% vs 4,4%). A reação adversa mais comum para o tratamento com alisqureno foi diarreia (6,6% vs 5,0% para o tratamento com ramipril).¹²

Em um estudo duplo-cego, randomizado, ativo-controlado, em que a eficácia foi avaliada em 1.181 pacientes, a administração única diária de alisqureno 300 mg com anlodipino 10 mg e HCTZ 25 mg, produziu reduções estatisticamente significantes na pressão arterial média (sistólica / diastólica) de 37,9/20,6 mmHg em comparação a 31,4/18,0 mmHg com a combinação alisqureno/anlodipino (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg com alisqureno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 30,8/17,0 mmHg com anlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg) em pacientes com hipertensão moderada a grave. Em pacientes com hipertensão grave ($PAS \geq 180$ mmHg), a redução da pressão arterial para a combinação tripla de alisqureno, HCTZ e anlodipino foi 49,5/22,5 mmHg em comparação a 38,1/17,6 mmHg com a combinação alisqureno/amlodipino (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg com alisqureno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 39,9/17,8 mmHg com anlodipino/hidroclorotiazida (10/25 mg). A combinação de alisqureno/anlodipino/HCTZ foi geralmente bem tolerada e a reação adversa mais comumente relatada foi edema periférico.¹³

A segurança e tolerabilidade gastrintestinal (GI) a longo prazo do alisqureno 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 significante no risco relativo no desfecho composto ou qualquer um de seus componentes (pólips hiperplásicos, pólipos inflamatórios, pólipos adenomatosos e carcinoma), como avaliado por colonoscopia, após um ano de tratamento com alisqureno 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 alisqureno no cólon ou reto foi detectado.¹⁴

Referências Bibliográficas

1. Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) – Contraindication of use of dual RAAS in patients with type 2 diabetes mellitus. Novartis. 03-Jan-2012. [94] (dados em arquivo)

2. Clinical study report CSPP100A 2308, An eight-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study comparing aliskiren 150 mg, 300 mg, and 600 mg to placebo in patients with essential hypertension 01 November 2005. [30] (dados em arquivo)
3. Rasilez (SPP100A) Summary of Clinical Efficacy in hypertension Novartis Pharma. 15 July 2006. [2] (dados em arquivo)
4. Clinical study report CSPP100A 2302, A 12 month, randomized, open-label, multi-center, study to assess the long term safety of aliskiren 150 mg alone and 300 mg alone or with the optional addition of hydrochlorothiazide (12.5 mg or 25 mg) in patients with essential hypertension 21 December 2005. [31] (dados em arquivo)
5. Rasilez (SPP100A) Summary of Clinical Safety in hypertension, Novartis Pharma. 03 August 2006. [3] (dados em arquivo)
6. Rasilez (SPP100A) Clinical Overview in hypertension. Novartis Pharma. 03 August 2006. [1] (dados em arquivo)
7. Clinical study report CSPP100A 2204, An 8 week double-blind, multi-center, randomized, multifactorial, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension – 25 October 2005. [32] (dados em arquivo)
8. Clinical study report CSPP100A 2307, An eight-week, randomized, double-blind, parallel group, multicenter, dose escalation study to evaluate the efficacy and safety of aliskiren administered alone and in combination with ramipril in patients with hypertension and diabetes mellitus – 29 November 2005. [33] (dados em arquivo)
9. Clinical study report CSPP100A 2305, A six-week, randomized, double-blind, parallel-group, multi-center 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 December 2005. [34] (dados em arquivo)
10. Clinical study report CSPP100A 2203, A randomized, double-blind, multicenter, multifactorial, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of combinations of aliskiren and valsartan compared with their component monotherapies and the combination of valsartan and HCTZ in hypertensive patients – 8 June 2005. [35] (dados em arquivo)
11. Rasilez, Tekturna. Clinical Expert Statement. Rationale for change to Novartis Core Data Sheet (CDS) - Amendment for safe and effective use in stable heart failure patients. Novartis Pharma AG, 09-Sep-2008. [78] (dados em arquivo)
12. Rasilez. 2.5 Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS)/Product Information – Increase in blood creatinine level. Novartis Pharma AG, 01-Jun-10.[83] (dados em arquivo).
13. Clinical Overview. Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Use of triple combination of antihypertensives (addition of results of SAH100A2302). Novartis. 22-Jun-2011. [90] (dados em arquivo)
14. 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. [84] (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Classe farmacoterapêutica: inibidor de renina; código ATC: C09XA02.

Mecanismo de ação

Rasilez® é um inibidor direto seletivo e potente, não peptídico, ativo oralmente, da renina humana. Rasilez® atinge o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no ponto de ativação por ligação à enzima renina, bloqueando a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de atividade plasmática de renina (APR), angiotensina I e angiotensina II.

Farmacodinâmica

A renina é secretada pelo rim em resposta à redução no volume sanguíneo e na perfusão renal. Essa resposta inicia um ciclo que inclui o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e um ciclo de realimentação homeostático. A renina cliva o angiotensinogênio formando o decapeptídeo inativo, a angiotensina I (Ang I). A Angiotensina I é convertida em um octapeptídeo ativo, a angiotensina II (Ang II), pela enzima conversora de angiotensina (ECA) e também por vias não-ECA dependentes. A Angiotensina II é um potente vasoconstritor e promove a liberação de catecolaminas da medula adrenal e das terminações nervosas pré-juncionais. Ela também estimula a secreção de aldosterona e a reabsorção de sódio. Juntos, esses efeitos aumentam a pressão arterial. O aumento crônico de Angiotensina II resulta em uma expressão de marcadores e mediadores da inflamação e fibroses associados com o dano de órgãos alvo. A Ang II também inibe a liberação de renina, fornecendo, assim, uma reação negativa ao sistema. A atividade da renina plasmática (ARP) elevada foi independentemente associada ao aumento do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e normotensos.

Todos os agentes que inibem este sistema, incluindo inibidores da renina, suprime o ciclo de realimentação negativo, conduzindo a um aumento compensatório na concentração da renina plasmática. Quando esse aumento ocorre durante o tratamento com inibidores da ECA e bloqueadores de receptores de angiotensina (BRAs, ele é acompanhado de aumento da atividade plasmática da renina (APR). Entretanto, durante o tratamento com alisquireno, os efeitos do ciclo de realimentação são neutralizados. Como resultado, APR, Ang I, e Ang II são todas reduzidas, quando alisquireno é usado como monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

O tratamento com Rasilez® reduz a APR em pacientes hipertensos. Nos estudos clínicos, as reduções da APR variaram aproximadamente de 50 a 80%. Não foram relacionados com a dose e não se correlacionam com reduções da pressão arterial. As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a APR não são conhecidas. Reduções similares foram observadas quando o alisquireno foi combinado com outros medicamentos anti-hipertensivos.

Os efeitos do alisquireno nos outros componentes do SRAA, por exemplo, nas vias ECA e não-ECA, não são conhecidos.

Farmacocinética

• Absorção

Após absorção oral, o pico das concentrações plasmáticas de alisquireno é alcançado depois de 1 a 3 horas. A biodisponibilidade absoluta de alisquireno é 2,6%. A alimentação reduz o C_{max} e a exposição (ASC), mas tem um impacto mínimo sobre a farmacodinâmica, portanto, pode ser administrada sem respeitar a alimentação. Quando administrado com uma refeição rica em gordura, a ASC média e a C_{max} do alisquireno foram reduzidas em 71% e 85%, respectivamente. Nos estudos clínicos, o alisquireno foi administrado sem exigir uma relação fixa com as refeições. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas em aproximadamente 5 a 7 dias se administrado uma vez ao dia e os níveis no estado de equilíbrio são aproximadamente duas 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 extensivamente no espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (47 a 51%) e independente de sua concentração.

• Metabolismo e eliminação

A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 40 horas (variando de 34 a 41 horas). O alisquireno é eliminado principalmente como um composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável pela metabolização 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/não-linearidade

O pico das concentrações plasmáticas (C_{max}) e a exposição (ASC) de alisquireno aumentam linearmente com o aumento da dose no intervalo de 75 a 600 mg.

População especial

Rasilez® é um tratamento anti-hipertensivo efetivo administrado uma vez ao dia em pacientes adultos, independente do sexo, idade, índice de massa corpórea e raça.

- Insuficiência renal**

A farmacocinética do alisquireno foi avaliada em pacientes com variados níveis de insuficiência renal. A ASC relativa e a $C_{\text{máx}}$ de alisquireno em indivíduos com insuficiência renal variaram entre 0,8 a duas vezes quando comparados aos indivíduos saudáveis após a administração de uma dose única e no estado de equilíbrio. Porém, essas alterações observadas não estão correlacionadas com a gravidade da insuficiência renal. Não é necessário nenhum ajuste de dose inicial de Rasilez® em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de Rasilez® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min}$) (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”). A farmacocinética do alisquireno foi avaliada em pacientes com Doença Renal em Estágio Terminal (DRET) submetidos à hemodiálise. A 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 DRET. Portanto, nenhum ajuste da dose é justificado em pacientes com DRET submetidos à hemodiálise.

- Insuficiência hepática**

A farmacocinética do alisquireno não foi significativamente afetada em pacientes com doença hepática leve a grave. Consequentemente, não é necessário nenhum ajuste na dose inicial de Rasilez® em pacientes com insuficiência hepática leve a grave (vide “Posologia e modo de usar”).

- Pacientes idosos (com 65 anos ou mais)**

Não é necessário ajuste de dose inicial de Rasilez® para pacientes idosos (vide “Posologia e modo de usar”).

- 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”).

Dados de segurança pré-clínicos

- Carcinogenicidade**

O potencial carcinogênico foi avaliado em um estudo de 2 anos em ratos e de 6 meses em camundongos transgênicos. Nenhum potencial carcinogênico foi detectado. Alterações inflamatória e proliferativa foram observadas no trato gastrintestinal inferior com doses de 750 ou 1.500 mg/kg/dia em ambas as espécies. Embora não haja aumentos estatisticamente significantes na incidência de tumor associado com a exposição ao alisquireno, foi observada hiperplasia da mucosa epitelial (com ou sem erosão/ulceração) no trato gastrintestinal inferior em doses de 750 ou mais mg/kg/dia nas duas espécies, com um adenoma de cólon identificado em um rato e um adenocarcinoma cecal, identificado em outro, tumores raros nas espécies de ratos estudados. Com base na exposição sistêmica (ASC_{0-24h}), 1.500 mg/kg/dia em ratos é aproximadamente 4 vezes, e em camundongos aproximadamente 1,5 vezes, a dose máxima humana recomendada (300 mg alisquireno/dia). A hiperplasia da mucosa do ceco ou do cólon nos ratos também foi observada em doses orais de 250 mg/kg/dia (a dose mais baixa testada) assim como nas doses mais altas em 4 e 13 semanas de estudo. Concentrações fecais locais na dose de nível de não-evento adverso 250 mg/kg/dia em estudos de carcinogenicidade em ratos foram 16 a 24 vezes mais altas que no homem, na maior dose clínica recomendada de 300 mg. Os resultados de um estudo de toxicidade oral subsequente de 104 semanas em macacos saguis mostraram a ausência de qualquer mudança histopatológica no trato gastrintestinal relacionada ao tratamento com doses de 10 e 20 mg/kg/dia. Margens de segurança obtidas em humanos na dose de 300 mg foram 9 – 11 vezes baseadas em concentrações fecais ou

em 6 vezes baseadas em concentrações na mucosa, em comparação ao nível de não-evento adverso de 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

- **Mutagenicidade**

O alisquireno foi isento de qualquer potencial mutagênico em estudos in vitro e in vivo de mutagenicidade. Os estudos incluíram ensaios in vitro em bactérias e células de mamíferos e in vivo, avaliações em ratos.

- **Toxicidade reprodutiva**

Estudos de toxicidade reprodutiva com alisquireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embriofetal ou teratogenicidade com doses de até 600 mg/kg/dia em ratos ou 100 mg/kg/dia em coelhos. Doses de até 250 mg/kg/dia não afetaram a fertilidade e o desenvolvimento pré e pós-natal de ratos. As doses em ratos e coelhos foram 6 – 16 e 6 vezes, respectivamente, a dose máxima recomendada para humanos (300 mg) com base em mg/m² (cálculos considerando um paciente com 50 kg).

- **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”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes;
- Uso concomitante de alisquireno com BRAs ou IECA 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 de hipotensão sintomática

Uma queda excessiva na pressão arterial foi raramente observada (0,1%) em pacientes com hipertensão não-complicada tratados apenas com Rasilez®. Hipotensão também não foi frequente (< 1%) durante a terapia combinada com outros agentes anti-hipertensivos.

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento com Rasilez® nos seguintes casos:

- Pacientes com depleção de volume acentuada ou
- Pacientes com depleção de sal 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®, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica estrita.

Se ocorrer uma queda excessiva na pressão arterial, o paciente deve ser colocado em posição supina e, se necessário, administrar uma infusão intravenosa de solução salina. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contraindicação para um tratamento adicional, que normalmente pode ser continuado sem dificuldade uma vez que a pressão arterial estiver estabilizada.

Pacientes com insuficiência renal pré-existente

Em estudos clínicos, Rasilez® não foi estudado em pacientes hipertensos com insuficiência renal grave (creatinina \geq 1,7 mg/dL para mulheres e \geq 2,0 mg/dL para homens e/ou taxa de filtração glomerular estimada $<$ 30 mL/min), histórico de diálise, síndrome nefrótica, ou hipertensão renovascular.

O uso de Rasilez® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (TFG $<$ 30 mL/min) (vide “Características farmacológicas”).

A utilização de Rasilez® concomitantemente com outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina-aldosterona deve ser evitada em pacientes com insuficiência renal grave (TFG $<$ 30 mL/min) (vide “Interações medicamentosas”). Não é necessário ajuste de dose inicial de Rasilez® para pacientes com insuficiência renal de leve a moderada (TFG \geq 30 mL/min).

Pacientes com estenose da artéria renal

Não há dados disponíveis sobre o uso de Rasilez® em pacientes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose da artéria para pacientes com rim único. Uma vez que, outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona podem aumentar a ureia e a creatinina sérica em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral, cautela nestes pacientes deve ser exercida.

Risco para insuficiência renal/ Alterações eletrolíticas séricas

Assim como outros agentes que atuam no 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 atuantes em SRAA ou com AINEs, incluindo inibidores seletivos da cicloxygenase-2 (inibidores da COX-2) (vide “Interações medicamentosas”). Pacientes com diabetes mellitus apresentam um risco aumentado de 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 insuficiência renal tais como hipovolemia, falência cardíaca ou doença hepática.

Recomenda-se monitoramento rigoroso dos eletrólitos séricos para detectar possíveis desequilíbrios eletrolíticos (potássio) no início do tratamento com Rasilez® e monitoramento periódico subsequentemente.

Uso concomitante com ciclosporina A ou itraconazol

O uso concomitante de alisquireno com inibidores potentes da glicoproteína P, como a 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 a 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). Devem ser iniciadas a terapia apropriada e medidas de monitoramento.

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.

Angioedema de cabeça e pescoço

Foi relatado angioedema de face, extremidades, lábios, língua, glote e/ou laringe em pacientes tratados com alisquireno. Isto pode ocorrer em qualquer momento durante o tratamento. Os inibidores da ECA foram associados com uma incidência mais alta de angioedema em pacientes negros do que em pacientes não-negros, mas não se sabe se as incidências são mais altas em pacientes negros usando alisquireno. Rasilez® deve ser descontinuado imediatamente e deve ser fornecida terapia apropriada e monitoramento até que ocorra a resolução completa e sustentada dos sinais e sintomas. A experiência com inibidores da ECA indica que mesmo nas situações em que somente o inchaço da língua é inicialmente observado, sem sofrimento respiratório, os pacientes podem necessitar de observação prolongada uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticoides pode não ser suficiente para prevenir o envolvimento respiratório. Muito raramente, foram relatadas fatalidades em pacientes com angioedema associado com edema laríngeo ou edema de língua com inibidores da ECA. Pacientes com envolvimento da língua, glote ou laringe são mais prováveis de apresentarem obstrução das vias aéreas, especialmente aqueles com um histórico de cirurgia das vias aéreas. Nos casos em que há o envolvimento da língua, glote ou laringe, terapia apropriada, por exemplo, solução de epinefrina subcutânea 1:1000 (0,3 mL a 0,5 mL) e medidas necessárias para assegurar uma desobstrução das vias aéreas devem ser imediatamente fornecidas.

Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente quaisquer sinais ou sintomas que sugiram angioedema (inchaço de face, extremidades, olhos, lábios, língua, dificuldade de engolir ou respirar) e não tomar mais nenhum medicamento até que tenha passado por uma consulta médica.

Hiperpotassemia

Aumentos no potássio sérico $> 5,5$ meq/L não foram frequentes com Rasilez® em monoterapia (0,9% comparado a 0,6% com placebo). Entretanto, em um estudo que Rasilez® foi usado em combinação com um inibidor da ECA numa população diabética, aumentos no potássio sérico foram mais frequentes (5,5%).

É indicado monitoramento de rotina de eletrólitos e da função renal quando em tratamento com Rasilez®.

Mulheres em idade fértil, gravidez, amamentação e fertilidade

- **Mulheres em idade fértil**

Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com ação sobre o SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial para engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Para as mulheres que pretendem engravidar, vide informações abaixo em "Gravidez".

- **Gravidez**

Não existem dados suficientes sobre a utilização de alisquireno em mulheres grávidas. O alisquireno não foi teratogênico em ratos ou coelhos (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). Outras substâncias que atuam diretamente sobre o sistema renina-angiotensina foram entretanto, associadas a malformações fetais graves e morte neonatal. Como para qualquer medicamento que atua diretamente sobre o SRAA, Rasilez® não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que planejam engravidar. Se for detectada uma gravidez durante o tratamento, Rasilez® deve ser descontinuado logo que possível.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres).

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

- **Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal**

Fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona podem causar morbidade fetal e neonatal e morte quando administrados a mulheres grávidas. Vários casos foram relatados na literatura mundial em pacientes que estavam tomando inibidores da ECA. Quando for detectada gravidez, Rasilez® deve ser descontinuado o mais rápido possível. O uso de fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez foi associado a dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, hipoplasia do crânio neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Também foi relatado oligohidrâmnio presumivelmente resultante da redução da função renal fetal; neste grupo, o oligohidrâmnio foi associado com contraturas dos membros fetais, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Também foram relatados retardo do crescimento intrauterino, prematuridade e persistência do canal arterial, embora não esteja claro se essas ocorrências foram devidas à exposição ao fármaco. Esses eventos adversos não parecem ter resultado de exposição intrauterina ao fármaco que foi limitada ao primeiro trimestre. Mães cujos embriões e fetos são expostos a um inibidor de renina somente durante o primeiro trimestre devem ser informadas da mesma forma. Entretanto, quando as pacientes engravidarem, os médicos devem orientá-las a descontinuar o uso de Rasilez® o mais rápido possível. Raramente (provavelmente menos frequente que uma a cada 1000 gestações), nenhuma alternativa a uma droga que atua no sistema renina-angiotensina-aldosterona será encontrada. Nesses casos raros, as mães devem ser informadas sobre os riscos potenciais para o feto, e ultrassonografias seriadas devem ser realizadas para avaliar o ambiente intra-amniótico.

Caso seja observado oligohidrâmnio, Rasilez® deve ser descontinuado a menos que seja considerado a única opção para salvar a mãe. Um monitoramento fetal com ou sem estresse e um perfil biofísico, podem ser apropriados, dependendo da semana da gestação. Pacientes e médicos devem estar atentos, entretanto, de que o oligohidrâmnio pode não aparecer até depois que o feto tenha um dano permanente e irreversível. Recém-nascidos com histórico de exposição intrauterina a um inibidor de renina devem ser cuidadosamente observados para hipotensão, oligúria e hipercalemia. Se ocorrer oligúria, deve ser dada atenção em relação ao suporte da pressão arterial e da perfusão renal. Exsanguíneotransfusão ou diálise podem ser necessárias como formas de reverter a hipotensão e/ou como terapia de substituição renal. Não há experiência clínica com o uso de Rasilez® em mulheres grávidas. Estudos de toxicidade reprodutiva do hemifumarato de alisquireno não revelaram nenhuma evidência de teratogenicidade com doses orais de até 600 mg de alisquireno/kg/dia (20 vezes a dose humana máxima recomendada de 300 mg/dia baseada em mg/m²) em ratas grávidas ou até 100 mg de alisquireno/kg/dia (sete vezes a dose humana máxima recomendada baseada em mg/m²) em coelhas

grávidas. O peso fetal de nascimento foi adversamente afetado em coelhos em doses de 50 mg/kg/dia (3,2 vezes a dose humana máxima recomendada baseada em mg/m²). O alisquireno estava presente na placenta, no líquido amniótico e no feto de coelhas grávidas.

As mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre as consequências da exposição aos fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona no segundo e terceiro trimestres de gravidez e devem ser informadas de que estas consequências não parecem ter resultado de exposição intrauterina ao fármaco quando limitada ao primeiro trimestre. Essas pacientes devem ser orientadas a relatar a gravidez aos seus médicos o mais rápido possível.

- **Lactação**

Não se sabe se o alisquireno é excretado no leite humano. O alisquireno foi secretado no leite de ratas lactantes. Por causa do potencial de reações adversas em lactentes, deve ser decidido descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com Rasilez®, levando em consideração a importância de Rasilez® para a mãe.

- **Fertilidade**

Não há dados disponíveis sobre o efeito do alisquireno na fertilidade humana. Nenhum prejuízo na fertilidade foi demonstrado em estudos realizados em ratos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas.

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações farmacodinâmicas

- 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 pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível falência renal aguda, que geralmente é reversível (vide “Advertências e precauções”). A administração concomitante com AINEs pode atenuar o efeito anti-hipertensivo dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo o alisquireno.

- 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” e “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 IECA ou BRAs, está associado a um aumento do risco de hipotensão, hiperpotassemia, e alterações na função renal (incluindo falência 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 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 ASC e o C_{máx} da furosemida foram reduzidos em 28% e 49%, respectivamente. Em pacientes com insuficiência cardíaca, a coadministração do alisquireno (300 mg/dia) reduziu o ASC e C_{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 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 alteração estatisticamente significativa no peso dos

pacientes tratados concomitantemente com furosemida e alisqureno (média = 83,6 kg com 150 mg de alisqureno e média = 84,6 kg com 300 mg de alisqureno) em relação ao peso corporal dos pacientes tratados com furosemida isoladamente (média = 83,4 kg). Em pacientes tratados com furosemida oral e alisqureno, é recomendado que os efeitos da furosemida sejam monitorados quando se inicia ou se ajusta a dose de furosemida ou alisqureno.

Interações farmacocinéticas

Rasilez® possui um baixo potencial de interações farmacocinéticas com outros medicamentos.

Os compostos que foram investigados nos estudos clínicos farmacocinéticos incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxibe, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isossorbida-5, irbesartana, digoxina, ramipril e hidroclorotiazida, e nenhuma interação foi identificada.

A coadministração com irbesartana reduziu a $C_{\text{máx}}$ do alisqureno em até 50% após doses múltiplas. A coadministração de alisqureno com valsartana (redução de 28%), metformina (redução de 28%), anlodipino (aumento de 29%) ou cimetidina (aumento de 19%), resultou em uma alteração na $C_{\text{máx}}$ ou ASC de alisqureno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado de equilíbrio de alisqureno e sua ASC e $C_{\text{máx}}$ aumentaram em 50%. A coadministração de alisqureno não teve nenhum impacto significante na farmacocinética da atorvastatina, valsartana, metformina ou anlodipino. Como resultado, não é necessário nenhum ajuste de dose para alisqureno ou para esses medicamentos coadministrados. No entanto, é necessário cautela no uso concomitante de alisqureno com BRA ou IECA (vide “Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”).

- Interações com glicoproteína P (Pgp): Estudos in vitro indicam que a MDR1 (Pgp) foi achada como sendo a principal transportadora de efluxo envolvida na absorção e disposição do alisqureno. 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 (200 e 600 mg) aumenta a $C_{\text{máx}}$ de alisqureno 75 mg por aproximadamente 2,5 vezes e a ASC por aproximadamente 5 vezes. Em indivíduos saudáveis, itraconazol (100 mg) aumenta a ASC e $C_{\text{máx}}$ de alisqureno (150 mg) em 6,5 e 5,8 vezes, respectivamente. Portanto, o uso concomitante desses medicamentos com alisqureno não é recomendado (vide “Advertências e precauções”).

- Inibidores moderados de Pgp: A coadministração de cetoconazol (200 mg) com alisqureno (300 mg) resultou em um aumento de 80% das concentrações plasmáticas de alisqureno (ASC e $C_{\text{máx}}$). Estudos pré-clínicos indicaram que a coadministração de alisqureno e cetoconazol intensifica a absorção gastrintestinal de alisqureno e diminui a excreção biliar. A coadministração de uma dose oral única de 300 mg de alisqureno com 240 mg de verapamil aumentou a ASC e $C_{\text{máx}}$ de alisqureno em aproximadamente 2 vezes. Espera-se que a alteração nas concentrações plasmáticas de alisqureno na presença de cetoconazol ou verapamil seja dentro da faixa que seria atingida se a dose de alisqureno fosse dobrada; doses de alisqureno 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 alisqureno 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 alisqureno (300 mg) no estado de equilíbrio aumentaram 50%.

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

- varfarina: os efeitos do alisqureno sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados em estudos clínicos bem controlados.

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® 150 mg – comprimido revestido rosa claro, redondo e biconvexo, impresso “IL” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez® 300 mg – comprimido revestido vermelho claro, oval e biconvexo, impresso “IU” 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**

Rasilez® é administrado por via oral, podendo ser administrado com ou sem alimento e deve ser engolido inteiro com uma pequena quantidade de água.

Método de administração

Rasilez® pode ser administrado independentemente das refeições (com ou sem a presença de alimentos) (vide “Características farmacológicas”). Idealmente os pacientes devem estabelecer um padrão de rotina para tomar Rasilez® considerando as refeições. Refeições ricas em gordura reduzem significativamente a absorção do alisquireno (vide “Farmacocinética”).

Posologia**População alvo geral (Adultos)**

A dose de início recomendada de Rasilez® é 150 mg uma vez ao dia. Em pacientes nos quais a pressão arterial não é adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada para 300 mg uma vez ao dia. Doses acima de 300 mg não promoveram uma resposta aumentada na pressão arterial, mas sim um aumento na incidência de diarreia.

O efeito anti-hipertensivo é substancialmente presente dentro de 2 semanas (85 a 90%) após o início da terapia com 150 mg uma vez ao dia.

Rasilez® pode ser usado isoladamente ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos. Não deve ser utilizado em combinação com Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II (BRAs) em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (vide “Contraindicações” e “Interações medicamentosas”). A maior experiência até hoje é com diuréticos e bloqueadores do receptor de angiotensina (valsartana) e os fármacos juntos promovem um efeito melhor nas suas doses máximas recomendadas do que os fármacos isoladamente.

Populações especiais**• Insuficiência renal**

Não é necessário nenhum ajuste inicial de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. O uso de Rasilez® não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave ($TFG < 30 \text{ mL/min}$) (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

• Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste inicial de dose para pacientes com insuficiência hepática leve a grave (vide “Características farmacológicas”).

• Pacientes pediátricos (menores de 18 anos)

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

Rasilez® 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”).

Dados limitados estão disponíveis em crianças de 6 anos a menos de 18 anos de idade e a segurança e eficácia de Rasilez® não foram estabelecidas nesta faixa etária. O uso de Rasilez® não é recomendado nesta população.

• Pacientes geriátricos (acima de 65 anos)

Não é necessário nenhum ajuste inicial de dose para pacientes idosos (vide “Características farmacológicas”).

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Rasilez® foi avaliada em mais de 7.800 pacientes, incluindo mais de 2.300 tratados por 6 meses, e mais de 1.200 por um ano. A incidência de reações adversas não demonstrou nenhuma associação com o sexo, idade, índice de massa corpórea, raça ou etnia. O tratamento com Rasilez® em doses de até 300 mg foi bem tolerado, com uma incidência geral de reações adversas similares ao placebo. As reações adversas foram geralmente moderadas e de natureza transitória e raramente requereram descontinuação da terapia. A reação adversa mais comum é a diarreia.

Em mulheres e em pacientes idosos (idade \geq 65 anos) o aumento na incidência de diarreia foi evidente, começando na dose de 150 mg por dia, com incidência comparada nesses subgrupos recebendo 150 mg àquela observada em pacientes jovens ou do sexo masculino recebendo 300 mg (todas as incidências aproximadamente 2,0% - 2,3%). Outros sintomas gastrintestinais incluíram dor abdominal, dispepsia e refluxo gastresofágico, embora a incidência aumentada de dor abdominal e dispepsia tenha sido distinta do placebo somente na dose diária de 600 mg. A diarreia e outros sintomas gastrintestinais foram tipicamente leves e raramente levaram à descontinuação.

Outros eventos adversos com incidência aumentada para o alisquireno comparada ao placebo incluíram erupção cutânea (1% vs 0,3%), ácido úrico elevado (0,4% vs 0,1%), gota (0,2% vs. 0,1%), cálculo renal (0,2% vs 0%). Episódios isolados de convulsões tônico-clônicas com perda da consciência foram relatados em dois pacientes tratados com alisquireno nos estudos clínicos. Um destes pacientes apresentava predisposição para convulsões e apresentou eletroencefalograma (EEG) e diagnóstico por imagem cerebral negativo após as convulsões (para o outro paciente o EEG e diagnóstico por imagem não foram relatados). O alisquireno foi descontinuado e não houve nova tentativa.

Relatos de angioedema ocorreram durante o tratamento com alisquireno. 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%). Adicionalmente, 26 outros casos de edema envolvendo a face, mãos ou o corpo inteiro foram relatados com o uso do alisquireno, incluindo quatro casos que levaram à descontinuação. Entretanto, nos estudos clínicos controlados por placebo, a incidência de edema envolvendo a face, mãos ou o corpo inteiro foi de 0,4% com o alisquireno comparado com 0,5% com o placebo. Em um estudo de longo prazo com controle ativo com braços de alisquireno e hidroclorotiazida, a incidência de edema envolvendo a face, mão ou o corpo inteiro foi de 0,4% em ambos os braços de tratamento.

Os seguintes eventos adversos ocorreram nos estudos clínicos controlados por placebo com uma incidência maior que 1% nos pacientes tratados com alisquireno, mas também ocorreram com uma incidência igual ou mais alta nos pacientes que receberam placebo: cefaleia, nasofaringite, vertigem, fadiga, infecção do trato respiratório superior, dor nas costas e tosse.

O uso de Rasilez® foi associado com um pequeno aumento na incidência de tosse seca, como ocorre tipicamente com inibidores da ECA. A incidência de tosse foi semelhante nos pacientes tratados com placebo (0,6%) e com Rasilez® (0,9%). Em estudos clínicos com controle ativo com braços de inibidores da ECA (ramipril, lisinopril), as incidências de tosse para os braços de alisquireno foram de aproximadamente um terço a metade das incidências nos braços de inibidores da ECA.

Observou-se angioedema durante o tratamento com alisquireno. Em estudos clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante o tratamento com alisquireno (0,3%), com taxas comparáveis às do tratamento com placebo (0,4%) ou hidroclorotiazida (0,2%).

Resumo tabulado das reações adversas provenientes dos estudos clínicos

As reações adversas provenientes dos estudos clínico estão listadas (Tabela 1) de acordo com a classe de sistema de órgãos do MedDRA, a versão 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 são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa ao medicamento segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (\geq 1/10); comum (\geq 1/100 a $<$ 1/10); incomum (\geq 1/1.000 a $<$ 1/100); rara (\geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000); muito rara ($<$ 1/10.000).

Tabela 1 – Reações adversas a medicamentos em estudos clínicos

| Distúrbios gastrintestinais | |
|---|----------|
| Comum | Diarreia |
| Distúrbios do tecido subcutâneo e pele | |

| | |
|---------------------|-----------------|
| Incomum | Erupção cutânea |
| Laboratorial | |
| Comum | Hiperpotassemia |

Achados laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, alterações clinicamente relevantes nos parâmetros laboratoriais padrões raramente foram associadas com a administração de Rasilez®. Em estudos clínicos em pacientes hipertensos, Rasilez® não teve nenhum efeito clinicamente importante no colesterol total, HDL, triglicérides de jejum, glicose de jejum ou ácido úrico.

- **Hemoglobina e hematócrito:** foram observadas pequenas reduções na hemoglobina e no hematócrito (média de redução de aproximadamente 0,05 mmol/L e 0,16 percentuais de volume, respectivamente). Nenhum paciente descontinuou a terapia devido à anemia. Este efeito também é observado com outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina.
- **Potássio sérico:** Aumentos no potássio sérico foram mínimos e raros em pacientes com hipertensão essencial tratados somente com Rasilez®. Porém, em um estudo no qual Rasilez® foi usado em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) em diabéticos, aumentos no potássio sérico foram mais frequentes (5,5%) (vide “Contraindicações”). É indicado um monitoramento eletrolítico e da função renal durante a utilização de Rasilez® (vide “Advertências e precauções”).
- **Ureia, creatinina:** pequenos aumentos na ureia ou na creatinina sérica foram observados em menos de 7% dos pacientes com hipertensão tratados com Rasilez® em monoterapia vs. 6% com placebo.
- **Ácido úrico sérico:** o alisquireno em monoterapia produziu pequenos aumentos médios nos níveis de ácido úrico sérico (aproximadamente 6 µmol/L), enquanto a HCTZ produziu aumentos maiores (aproximadamente 30 µmol/L). A combinação do alisquireno com a HCTZ parece ser aditiva (aproximadamente um aumento de 40 µmol/L). Os aumentos no ácido úrico parecem levar a pequenos aumentos nos eventos adversos relacionados com o ácido úrico: ácido úrico elevado (0,4% vs. 0,1%), gota (0,2% vs. 0,1%), e cálculos renais (0,2% vs. 0%).
- **Creatina quinase:** aumentos na creatina quinase de > 300% foram registrados em aproximadamente 1% dos pacientes em monoterapia com alisquireno vs. 0,5% dos pacientes com placebo. Dos cinco casos de aumento de creatina quinase, três levaram a descontinuação, um foi diagnosticado como rabdomiólise subclínica e o outro como miosite, foram relatados como eventos adversos com o uso de alisquireno em estudos clínicos. Nenhum caso foi associado com insuficiência renal.

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

As seguintes reações adversas (Tabela 2) são derivadas da experiência pós-comercialização com Rasilez® 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. A versão do MedDRA utilizada foi a 15.1. As reações adversas estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

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

| |
|---|
| 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 |
| Distúrbios hepáticos* |
| Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos |

| |
|--|
| 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 evidencia laboratorial de insuficiência hepática mais acentuada. |

Pacientes pediátricos

Com base na quantidade limitada de dados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético com tratamento com alisqureno 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.

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

Dados limitados relacionados à superdose em humanos estão disponíveis. A manifestação mais comum da superdose seria uma hipotensão, devido ao efeito anti-hipertensivo de alisqureno. Se ocorrer uma hipotensão sintomática, deve ser iniciado um tratamento de suporte.

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

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

MS – 1.0068. 1055

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 e/ou 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-0702-s "/"XRU"6

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 |
| 26/03/2014 | 0224950/14-2 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 26/03/2014 | 0224950/14-2 | MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 26/03/2014 | - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Dizeres Legais | VPS2 | - 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 300 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 |
| | | | | | | | - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Dizeres Legais | VP2 | - 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 300 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 |
| 25/06/2014 | 0497886/14-2 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/06/2014 | 0497886/14-2 | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/06/2014 | - Reações adversas - Advertências e precauções | VPS3 | - 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 300 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 |
| | | | | | | | - Quais os males que este medicamento pode me causar? | VP3 | - 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 300 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 |
| 13/02/2015 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/02/2015 | | MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 13/02/2015 | Características Farmacológicas : Farmacocinética / Dados de Segurança Pré-Clinicos Contraindicações Advertências e Precauções Posologia e Modo de Usar Reações Adversas | VPS4 | - 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 300 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 |
| | | | | | | | Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? | VP4 | - 150 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 - 300 MG COM REV CT BL AL/AL X 28 |