

## **RASILEZ™**

alisquireno

### **Forma farmacêutica, via de administração e apresentações**

Comprimido revestido – via oral.

RASILEZ 150 mg e 300 mg: embalagens contendo 14 e 28 comprimidos revestidos.

### **USO ADULTO**

#### **Composição:**

RASILEZ 150 mg: cada comprimido revestido contém 165,750 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno).

RASILEZ 300 mg: cada comprimido revestido 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 de ferro vermelho e óxido de ferro preto.

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **Como este medicamento funciona?**

Antes de usar RASILEZ, leia atentamente esta bula. Você deve guardá-la com você, pois pode ser necessário utilizá-la novamente. Não dê seu medicamento para mais ninguém usar e não use este medicamento para tratar qualquer outra doença para qual este medicamento não é indicado.

Seu medicamento chama-se RASILEZ e está disponível em comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém 150 mg ou 300 mg da substância ativa alisquireno.

RASILEZ pertence a uma nova classe de medicamentos chamada “inibidor de renina”, que auxilia na redução da pressão arterial alta. Os inibidores de renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o corpo pode produzir. A angiotensina II causa a redução do calibre dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. A redução da quantidade de angiotensina II permite que os vasos sanguíneos relaxem, reduzindo a pressão arterial.

**Por que este medicamento foi indicado?**

RASILEZ é indicado para tratar a pressão arterial alta. A pressão arterial alta aumenta a carga de trabalho do coração e das artérias. A permanência da pressão arterial em níveis elevados por um longo período, pode danificar os vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, podendo resultar em acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, ataque cardíaco e insuficiência renal. Pressão arterial alta aumenta o risco de ataques cardíacos. A redução da pressão arterial a níveis normais, diminui o risco de desenvolvimento desses problemas.

**Quando não devo usar este medicamento?**

Você não deve tomar este medicamento se você for alérgico (hipersensível) ao RASILEZ ou a qualquer um dos seus componentes mencionados nesta bula. Se você acha que pode ser alérgico, fale com seu médico.

Se qualquer dessas situações se aplicar a você, avise o seu médico e não tome RASILEZ. Seu médico decidirá se você deve ou não tomar esse medicamento.

Tome cuidado especial com RASILEZ:

- se você tiver a função renal comprometida ou redução do calibre ou bloqueio da artéria que conduz sangue ao rim;
- se você está tomando um diurético (medicamento que aumenta a quantidade de urina que você produz);
- se você está grávida ou está planejando engravidar.

Se qualquer dessas situações se aplica a você, avise seu médico antes de tomar RASILEZ.

Se você apresentar pressão arterial baixa no começo do tratamento, consulte seu médico.

**Tomando outros medicamentos com RASILEZ:** avise seu médico se você está tomando ou tomou ultimamente algum outro medicamento, incluindo aqueles adquiridos sem prescrição médica. Pode ser necessário alterar a dose, tomar outras precauções, ou em alguns casos parar de tomar um dos medicamentos. Isso se aplica a medicamentos prescritos ou não por um médico, especialmente:

- furosemida, um medicamento usado para aumentar a quantidade de urina (diurético);
- cetoconazol, um medicamento usado para tratar infecções fúngicas;
- outros medicamentos para tratar pressão arterial alta ou problemas cardíacos;
- diuréticos poupadores de potássio, medicamentos que contenham potássio, suplementos

potássicos ou repositores de sais que contenham potássio.

**Idosos:** você pode tomar RASILEZ se você tiver 65 anos de idade ou mais.

**Crianças e adolescentes:** RASILEZ comprimidos revestidos não é recomendado para pacientes com menos de 18 anos de idade.

**Gravidez:** Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres). RASILEZ não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento. Se você engravidar, pare de tomar RASILEZ e avise seu médico imediatamente. Se você planeja engravidar, converse com seu médico sobre outras opções de tratamento para pressão arterial alta.

**Amamentação:** avise seu médico se você está amamentando. Você não deve amamentar se estiver tomando RASILEZ, pois pode ser prejudicial ao bebê.

**Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas:** nenhum estudo de efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas foi conduzido.

**Este medicamento é contra-indicado para crianças e adolescentes (menores de 18 anos).**

**Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.**

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

#### **Como devo usar este medicamento?**

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Não exceda a dose recomendada.

Pacientes com pressão arterial alta freqüentemente não percebem os sinais desse problema. Muitos pacientes se sentem normais e não apresentam sintomas. É muito importante que você tome esse medicamento exatamente como seu médico lhe recomendou para alcançar os

melhores resultados e reduzir o risco de reações adversas. Mantenha suas consultas com seu médico mesmo se você estiver se sentindo bem.

**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.

**Quanto tomar de RASILEZ?**

Normalmente a dose inicial é de um comprimido de 150 mg uma vez ao dia. Em alguns casos, seu médico pode prescrever uma dose mais alta (p. ex.: comprimido de 300 mg) ou um medicamento adicional para tratar a pressão arterial alta. Seu médico dirá a você exatamente quantos comprimidos de RASILEZ você deve tomar. Dependendo da sua resposta ao tratamento, seu médico pode sugerir uma dose maior ou menor.

**Quando e como tomar RASILEZ?**

Os comprimidos de RASILEZ devem ser engolidos inteiros com uma pequena quantidade de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos. Os comprimidos podem ser tomados com ou sem comida.

**Por quanto tempo tomar RASILEZ?**

Siga exatamente as instruções de seu médico. Ele dirá a você por quanto tempo você deverá tomar RASILEZ.

**Se você esquecer de tomar RASILEZ**

Se você esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que você se lembrar. Se estiver quase na hora da sua próxima dose, você deve simplesmente tomar o próximo comprimido no horário normal. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose perdida.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico, para os medicamentos vendidos sob prescrição médica.**

**Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.**

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

**Quais os males que este medicamento pode causar?**

RASILEZ pode causar o seguinte efeito colateral grave:

**Pressão arterial baixa (hipotensão):** sua pressão arterial pode cair muito se você também toma medicamentos diuréticos, está sob dieta restritiva de sal, está em tratamento de diálise, tem problemas cardíacos ou sente-se mal com vômitos ou diarreia. Repouse se você sentir fraqueza ou tontura. Entre em contato com seu médico imediatamente.

Efeitos colaterais raros – *probabilidade de ocorrência está entre 1 e 10 a cada 10.000 pacientes:*

- Se você desenvolver uma reação alérgica envolvendo inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua que possa causar dificuldade de respirar e de engolir, pare de tomar RASILEZ e entre em contato com seu médico imediatamente.

Outros efeitos colaterais:

Efeitos colaterais comuns – *probabilidade de ocorrência está entre 1 e 10 a cada 100 pacientes:*  
diarreia

Efeitos colaterais incomuns – *probabilidade de ocorrência está entre 1 e 10 a cada 1.000 pacientes:* erupção cutânea, tosse e aumento do potássio sérico.

Se alguma dessas reações adversas afetarem você gravemente, ou se você notar quaisquer reações adversas não descritas acima, por favor, avise seu médico.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

**O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Se você tomar acidentalmente muitos comprimidos, consulte seu médico imediatamente. Você pode precisar de uma atenção médica.

**Onde e como devo guardar este medicamento?**

Você deve guardar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), na embalagem original. Proteger da umidade.

Você não deve tomar o RASILEZ após o seu vencimento, que está impresso na caixa.

Você não deve tomar o RASILEZ se a embalagem estiver danificada.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **Características farmacológicas**

#### **Farmacodinâmica**

*Classe terapêutica:* 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 (SRA) 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.

#### **Efeitos farmacodinâmicos**

A renina é secretada pelo rim em resposta à redução no volume sanguíneo e da perfusão renal. Essa resposta inicia um ciclo que inclui o sistema renina-angiotensina (SRA) e um ciclo de *feedback* homeostático. A renina cliva o angiotensinogênio formando o decapeptídeo inativo, a angiotensina I (Ang I). A Ang 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 Ang 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 Ang II resulta numa expressão de marcadores e mediadores da inflamação e fibroses associados com o dano de órgãos alvo.

Quando a Ang II age sobre os receptores AT1 inibe a liberação de renina, através de um *feedback* negativo do sistema. Todos os agentes que inibem este sistema, incluindo inibidores da renina, suprimem o ciclo de *feedback* 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, a renina produzida está inibida, ficando a APR, desta maneira, reduzida. Como resultado, APR, Ang I e Ang II são todos reduzidos, quando alisquireno é usado como monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos.

A APR elevada foi independentemente associada com o aumento do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e normotensos.

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 alisquireno foi combinado com outras drogas anti-hipertensivas. As indicações clínicas das diferenças no efeito sobre a APR e os efeitos do alisquireno nos outros componentes do SRA, 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%. Quando administrado com uma refeição rica em gordura, a AUC média e a  $C_{máx}$  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 7 a 8 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.

### ***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 acumulação é de aproximadamente 24 horas. O alisquireno é eliminado principalmente como um composto inalterado nas fezes (91%). Não se sabe exatamente quanto da dose absorvida é metabolizada. Baseado em estudos *in vitro*, a principal enzima responsável pela metabolização do alisquireno parece ser a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração (*clearance*) plasmática média é de aproximadamente 9 L/h.

#### **Linearidade/não-linearidade**

O pico das concentrações plasmáticas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) e a exposição (AUC) de alisquireno aumentam linearmente com o aumento da dose de 75 a 600 mg.

#### **Características em pacientes**

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

A farmacocinética do alisquireno foi avaliada em pacientes com variados níveis de insuficiência renal. A AUC relativa e a  $C_{m\acute{a}x}$  de alisquireno em indivíduos com insuficiência renal variaram entre 0,8 a duas vezes quando comparados aos indivíduos sadios após a administração de uma dose única e no estado de equilíbrio. Essas alterações observadas, porém, não estão correlacionadas com a gravidade da insuficiência renal. Não é necessário nenhum ajuste de dose inicial de RASILEZ em pacientes com insuficiência renal moderada a grave, entretanto deve-se ter cautela em pacientes com insuficiência renal grave.

A farmacocinética de alisquireno não foi significativamente afetada em pacientes com doença hepática moderada a grave. Conseqüentemente, não é necessário nenhum ajuste de dose inicial em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave.

Não é necessário também, nenhum ajuste de dose para pacientes idosos.

#### **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 gastrointestinal inferior com doses de 750 ou 1500 mg/kg/dia em ambas 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 gastrointestinal 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 ( $AUC_{0-24h}$ ), 1500 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. Margens de segurança obtidas em humanos na dose de 300 mg foram mais altas em 9-11 vezes baseadas em concentrações fecais ou em 6 vezes baseadas em concentrações na mucosa, do que o 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  $mg/m^2$  (cálculos considerando um paciente com 50 kg).

### **Resultados de eficácia**

#### **Hipertensão**

Em pacientes hipertensos, RASILEZ causa uma redução prolongada dose-dependente em ambas 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. Após duas semanas, 85 a 90% do efeito na redução da pressão arterial máximo foi observado. O efeito na redução da pressão arterial foi mantido em pacientes tratados por até um ano como demonstrado por uma diferença estatisticamente significativa com o placebo 4 semanas após a retirada randomizada. 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.

O alisquireno reduziu a pressão arterial em todos os subgrupos demográficos, embora os pacientes negros tenderam 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. 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.

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. 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%). 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%). A co-administração com a valsartana (BRA) foi bem tolerada.

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).

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 alisquireno 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 alisquireno 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 semelhante à promovida pela adição de irbesartana ou anlodipino à hidroclorotiazida.

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

### **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.

### **Contra-indicações**

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes.

### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

RASILEZ é administrado por via oral, podendo ser administrado com ou sem alimento e deve ser engolido inteiro com uma pequena quantidade de água. Não mastigue ou esmague os comprimidos.

### **Posologia**

#### ***Hipertensão***

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. 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.

RASILEZ pode ser administrado junto com as refeições. 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 (ver “Farmacocinética”).

#### ***Insuficiência renal***

Não é necessário nenhum ajuste inicial de dose para pacientes com insuficiência renal moderada a grave (ver “Advertências e precauções” e “Farmacocinética”). Deve ser tomado cuidado especial quando RASILEZ é administrado a pacientes com insuficiência renal grave, uma vez que a experiência clínica nestes pacientes é limitada.

#### ***Insuficiência hepática***

Não é necessário nenhum ajuste inicial de dose para pacientes com insuficiência hepática moderada a grave (ver “Farmacocinética”).

#### ***Idosos (acima de 65 anos)***

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

#### ***Crianças e adolescentes***

A segurança e eficácia de RASILEZ não foram estabelecidas em crianças e adolescentes (menores que 18 anos) e, portanto, não é recomendado nesta população.

### **Advertências e Precauções**

#### **Gravidez**

#### ***Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal***

Fármacos que atuam diretamente no sistema renina-angiotensina podem causar morbidade fetal e neonatal e morte quando administrado 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 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 oligohidrânio presumivelmente resultante da redução da função renal fetal; neste grupo, o oligohidrânio foi associado com contraturas dos membros fetais, deformação craniofacial e desenvolvimento de pulmão hipoplásico. Também foram relatados retardo do crescimento intra-uterino, 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 intra-uterina 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 freqüente que uma a cada 1000 gestações), nenhuma alternativa a uma droga que atua no sistema renina-angiotensina será encontrada. Nesses casos raros, as mães devem ser informadas sobre os riscos potenciais para o feto, e ultra-sonografias seriadas devem ser realizadas para avaliar o ambiente intra-amniótico.

Caso seja observado oligohidrânio, RASILEZ deve ser descontinuado a menos que seja considerado a única opção para salvar a mãe. Um monitoramento fetal com ou sem stress e um perfil biofísico, podem ser apropriados, dependendo da semana da gestação. Pacientes e médicos devem estar atentos, entretanto, de que o oligohidrânio pode não aparecer até depois que o feto tenha um dano permanente e irreversível. Recém-nascidos com histórico de exposição intra-uterina 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. Transfusão sanguínea ou diálise podem ser necessárias como forma 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) em ratas grávidas ou até 100 mg de alisquireno/kg/dia (sete vezes a dose humana máxima recomendada baseada em  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). 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 conseqüências da exposição aos fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina no segundo e terceiro trimestres de gravidez e devem ser informadas de que estas conseqüências não parecem ter resultado de exposição intra-uterina ao fármaco quando limitada ao primeiro trimestre. Essas pacientes devem ser orientadas a relatar gravidez aos seus médicos o mais rápido possível.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C (primeiro trimestre) e D (segundo e terceiro trimestres), portanto, RASILEZ não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

#### **Lactação**

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

#### **Pacientes com depleção de sódio e/ou volume**

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 freqüente (< 1%) durante a terapia combinada com outros agentes anti-hipertensivos.

Em pacientes com depleção de sódio e/ou volume (p. ex.: aqueles recebendo altas doses de diuréticos), pode ocorrer hipotensão sintomática após o início do tratamento com RASILEZ. Esta condição 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 contra-indicação para um tratamento adicional, que normalmente pode ser continuado sem dificuldade uma vez que a pressão arterial estiver estabilizada.

#### **Insuficiência renal**

Em estudos clínicos, RASILEZ não foi estudado em pacientes hipertensos com disfunção 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. Deve-se ter cautela em pacientes hipertensos com insuficiência renal grave devido à disponibilidade limitada de informações sobre segurança para RASILEZ. Outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina podem aumentar o potássio, creatinina sérica e uréia nitrogenada sanguínea nesses pacientes e um efeito similar pode ocorrer com RASILEZ.

#### **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 corticóides 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.

#### ***Hipercalemia***

Aumentos no potássio sérico > 5,5 meq/L não foram freqüentes com RASILEZ em monoterapia (0,9% comparado a 0,6% com placebo). Entretanto, quando usado em combinação com um inibidor da ECA numa população diabética, aumentos no potássio sérico foram mais freqüentes (5,5%). É indicado monitoramento de rotina de eletrólitos e da função renal nesta população.

#### ***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.

#### **Interações medicamentosas**

RASILEZ possui um baixo potencial de interações 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 co-administração com irbesartana reduziu a  $C_{máx}$  do alisquireno em até 50% após doses múltiplas.

A co-administração de alisquireno com valsartana (redução de 28%), metformina (redução de 28%), anlodipino (aumento de 29%) ou cimetidina (aumento de 19%), resultou em uma alteração na  $C_{máx}$  ou AUC de alisquireno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado de equilíbrio de alisquireno e sua AUC e  $C_{máx}$  aumentaram em 50%. A co-administração de alisquireno não teve nenhum impacto significativo na farmacocinética da atorvastatina, valsartana, metformina ou anlodipino. Como resultado, não é necessário nenhum ajuste de dose para alisquireno ou para esses medicamentos co-administrados.

**Interações com CYP 450:** o alisquireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e CYP3A4). O alisquireno não induz o CYP3A4. O alisquireno é minimamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, portanto não são esperadas interações com substâncias que inibam, induzam ou metabolizem essas enzimas.

**furosemida:** quando alisquireno foi co-administrado com furosemida, a AUC e a  $C_{máx}$  da furosemida foram reduzidas em 28% e 49% respectivamente. Portanto, é recomendado que estes efeitos sejam monitorados quando iniciar e ajustar a terapia com furosemida para evitar uma possível sub-utilização em situações clínicas de hipervolemia.

**cetoconazol:** a co-administração de cetoconazol com alisquireno resultou em um aumento de 1,8 vezes nos níveis plasmáticos de alisquireno (AUC e  $C_{máx}$ ). Espera-se que a alteração dos níveis plasmáticos na presença do cetoconazol esteja dentro da faixa que seria alcançada se a dose fosse dobrada; doses de alisquireno de até 600 mg, ou duas vezes mais altas que a dose terapêutica recomendada foram seguras em testes clínicos bem-controlados. Os estudos pré-clínicos indicaram que a co-administração de alisquireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal e diminui a excreção biliar. Como conclusão, nenhum ajuste de dose para alisquireno é necessário.

Baseado na experiência com o uso de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de alisquireno com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, ou repositores de sais contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar o nível sérico de potássio, podem levar a um aumento sérico de potássio. Se a co-administração de medicamentos for necessária, recomenda-se cautela (ver “Reações adversas



a medicamentos”).

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

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

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

### **Reações adversas a medicamentos**

A segurança de RASILEZ foi avaliada em mais de 7800 pacientes, incluindo mais de 2300 tratados por 6 meses, e mais de 1200 por um ano. A incidência de eventos adversos não demonstrou nenhuma associação com o sexo, idade, índice de massa corpórea ou raça. O tratamento com RASILEZ em doses de até 300 mg foi bem tolerado com uma incidência geral de eventos adversos similar ao placebo. Os eventos adversos foram geralmente moderados 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) 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 gastroesofágico, 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 a 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 RASILEZ. Em estudos clínicos

controlados, o angioedema ocorreu raramente durante tratamento com RASILEZ com taxas comparáveis ao tratamento com placebo ou hidrocortiazida. Os pacientes devem descontinuar o tratamento e devem relatar ao médico qualquer sinal sugestivo de reação alérgica (em particular, dificuldades na respiração ou deglutição, edema de face, extremidades, olhos, lábios, língua).

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 a 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 hidrocortiazida, a incidência de edema envolvendo a face, mão ou o corpo inteiro foi de 0,4% em ambos 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: cefaléia, 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 nos estudos clínicos controlados por placebo (0,9% para qualquer dose de alisquireno vs. 0,6% para o placebo). 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.

As reações adversas estão listadas na Tabela 1 de acordo com a frequência, da mais freqüente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raro ( $< 1/10000$ ), incluindo casos isolados. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1**

**Distúrbios gastrintestinais**

Comum Diarréia

**Distúrbios do tecido subcutâneo e pele**

Incomum Erupção cutânea

**Achados laboratoriais**

Em estudos clínicos controlados, alterações clinicamente relevantes nos parâmetros laboratoriais 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, 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 arterial tratados somente com RASILEZ (0,9% comparado a 0,6% com placebo). 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 freqüentes (5,5%). Assim como com qualquer outro medicamento que age no sistema renina-angiotensina (SRA), é indicada uma monitorização eletrolítica de rotina e da função renal em pacientes diabéticos utilizando RASILEZ.

**Uréia, creatinina:** pequenos aumentos na uréia 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  $\mu\text{mol/L}$ ), enquanto a HCTZ produziu aumentos maiores (aproximadamente 30  $\mu\text{mol/L}$ ). A combinação do alisquireno com a HCTZ parece ser aditiva (aproximadamente um aumento de 40  $\mu\text{mol/L}$ ). 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 sub-clínica e o outro como miosite, foram relatados como eventos adversos com o uso de alisquireno em estudos clínicos. Nenhum caso foi associado com disfunção renal.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

### **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 alisquireno. Se ocorrer uma hipotensão sintomática, deve ser iniciado um tratamento de suporte.

### **Armazenagem**

Manter o produto em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da umidade.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

Reg. MS – 1.0068.1055

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG  
Stein, Suíça

Importado por: Novartis Biociências S.A.  
Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra, SP.  
CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira.



OU

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 – Complexos 441/3 – Taboão da Serra, SP.  
CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira.

<sup>TM</sup>= Marca depositada em nome de Novartis AG, Basileia, Suíça.

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

*BPI 16.07.07 + MS 12/04/07 (2007-PSB/GLC-0084-s)*