

RASILEZ[®] AMLO

alisquireno + anlodipino

Formas farmacêuticas, via de administração e apresentações

Via oral

Comprimidos revestidos de alisquireno de 150 mg ou 300 mg.

Comprimidos de anlodipino de 5 mg ou 10 mg.

Embalagens contendo 14 comprimidos revestidos de alisquireno + 14 comprimidos de anlodipino ou contendo 28 comprimidos revestidos de alisquireno + 28 comprimidos de anlodipino

USO ADULTO

Composição

alisquireno

Cada comprimido revestido de alisquireno contém 165,750 mg ou 331,500 mg de hemifumarato de alisquireno, equivalente a 150 mg ou 300 mg de alisquireno, respectivamente.

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.

anlodipino

Cada comprimido de anlodipino contém 6,935 mg ou 13,870 mg de besilato de anlodipino, equivalente a 5 mg ou 10 mg de anlodipino, respectivamente.

Excipientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

RASILEZ AMLO é a combinação de dois anti-hipertensivos, o alisquireno e o anlodipino. Esta combinação visa potencializar o efeito anti-hipertensivo através da somatória das ações de cada componente da formulação.

A renina é uma enzima produzida pelos rins quando há diminuição do volume de sangue que chega aos rins. Ela age no começo de uma cascata de reações que formará a

angiotensina II, molécula com propriedade de fazer os vasos sanguíneos se contraírem. O alisquireno é um inibidor direto da renina, ou seja, impedirá que esta enzima produza a angiotensina I, substância intermediária deste processo. Como efeito, o alisquireno impedirá a formação final de angiotensina II, pois haverá menos angiotensina I para outra enzima, a enzima conversora de angiotensina (ECA), transformar. Desta forma, não havendo angiotensina II para se ligar aos vasos, ocorrerá vasodilatação e, conseqüentemente, redução da pressão arterial.

O anlodipino complementa a ação do alisquireno através do bloqueio dos canais de cálcio impedindo a entrada de íons de cálcio na camada muscular lisa dos vasos e músculo cardíaco. Para ocorrer a contração da fibra muscular é necessária a presença de íons cálcio, mas o bloqueio da entrada de cálcio nas células provocará o relaxamento muscular. Este fenômeno resultará em vasodilatação e, conseqüentemente, redução da pressão arterial somada à redução promovida pelo alisquireno.

Estima-se que o tempo médio para início de ação do medicamento seja de 1 a 3 horas.

Por que este medicamento foi indicado?

RASILEZ AMLO é utilizado para tratamento da pressão alta.

Quando não devo usar este medicamento?

CONTRAINDICAÇÕES

RASILEZ AMLO está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade às substâncias ativas (alisquireno e/ou anlodipino), às diidropiridinas e a qualquer componente da formulação. Seu uso é também contraindicado durante a gravidez e a amamentação.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Informe ao seu médico se tiver doença dos rins, do fígado ou qualquer outra doença.

Tome cuidado especial com RASILEZ AMLO:

- 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 você estiver tomando ciclosporina (medicamento usado após transplante para prevenir a rejeição de órgão ou para outras condições, como por exemplo: artrite reumatoide ou dermatite atópica) ou itraconazol (medicamento usado para tratar

infecções fúngicas);

- Se você tiver qualquer reação alérgica com sintomas como inchaço, sobretudo da face e garganta (angioedema), **pare de tomar RASILEZ AMLO e contate o seu médico imediatamente.**

Gravidez e lactação

Informe imediatamente seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando. RASILEZ AMLO não deve ser utilizado durante a lactação e por mulheres grávidas ou que planejam engravidar.

Habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Nenhum estudo de efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas foi conduzido.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, incluindo os que comprou sem receita 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 receitados por médicos ou não, especialmente:

- furosemida, uma droga usada para aumentar a quantidade de urina (diurético);
- cetoconazol, um medicamento usado para tratar infecções fúngicas;
- ciclosporina, um medicamento usado no pós-transplante para prevenir a rejeição de órgãos ou de outras condições, tais como: artrite reumatoide ou dermatite atópica;
- itraconazol, um medicamento usado para tratar infecções fúngicas;
- Outros medicamentos usados para tratar a pressão arterial elevada ou problemas cardíacos;
- diuréticos poupadores de potássio, medicamentos contendo potássio ou repositores de sais contendo potássio;
- Inibidores da PgP
- atorvastatina, um medicamento usado para tratar o colesterol alto;
- verapamil, um medicamento usado para tratar pressão arterial alta ou doenças do coração.

Este medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes (menores de 18 anos)

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

Informe ao médico ou cirurgião-dentista se 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?

ASPECTO

alisquireno 150 mg: comprimidos revestidos rosa claro, biconvexo, redondo, com gravação: “IL” em uma face e “NVR” na outra

alisquireno 300 mg: comprimidos revestidos vermelho claro, biconvexo, oval, com gravação: “IU” em uma face e “NVR” na outra

anlodipino 5 mg: comprimido branco ou quase branco, oblongo, chanfrado, com um sulco de um lado e gravação “5” do outro.

anlodipino 10 mg: comprimido branco ou quase branco, oblongo, chanfrado, com um sulco de um lado e gravação “10” do outro.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Odor e sabor característicos.

COMO USAR

RASILEZ AMLO deve ser ingerido de preferência pela manhã com o auxílio de um líquido, com ou sem alimentos. Se você se esquecer de tomar uma dose, retorne ao seu esquema de tratamento. Não tome a dose dobrada (quatro comprimidos de uma única vez).

Posologia

A dose de RASILEZ AMLO recomendada para o tratamento da hipertensão é de 150 mg de alisquireno + 5 mg de anlodipino uma vez ao dia ou 300 mg de alisquireno + 10 mg de anlodipino, independentemente de idade, raça ou sexo.

A segurança e a eficácia de RASILEZ AMLO não estão estabelecidas para o uso em crianças.

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.

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

Os comprimidos revestidos de alisquireno não podem ser partidos ou mastigados.

Quais os males que este medicamento pode causar?

alisquireno

O alisquireno pode causar os seguintes efeitos colaterais graves:

Queda da pressão arterial (hipotensão): sua pressão arterial pode cair muito se você tomar diuréticos, se estiver sob dieta restrita de sal, em tratamento de diálise, tem problemas de coração ou se sentir indisposto com vômitos ou diarreia. Se sentir tontura, contate seu médico imediatamente.

Alguns efeitos colaterais podem ser sérios:

Efeitos adversos raros – pode afetar entre 1 e 10 em cada 10.000 pacientes:

- Reação alérgica (hipersensibilidade) com sintomas como erupções cutâneas, prurido, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tontura;

Se desenvolver uma reação alérgica que envolva inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua, que podem causar dificuldade em respirar e engolir (angioedema), pare de tomar RASILEZ AMLO, e entre em contato com o seu médico imediatamente. Caso não encontre seu médico, busque auxílio médico em algum pronto-socorro e leve a bula do produto consigo.

Outros possíveis efeitos adversos:

Efeitos adversos comuns - pode afetar entre 1 e 10 a cada 100 pacientes:

- Diarreia

Efeitos adversos incomuns - pode afetar entre 1 e 10 a cada 1.000 pacientes:

- Erupção cutânea,
- Aumento dos níveis de potássio.

Outros efeitos adversos de relatos espontâneos:

- Edema com mãos inchadas, tornozelos e pés. Resultados de exame da função renal anormais.

anlodipino

Rubor facial, fadiga, edema, tontura, dor de cabeça, dor abdominal, náuseas, palpitações e sonolência.

Se algum desses efeitos adversos o afeta severamente, ou se observar quaisquer efeitos adversos não mencionados nesta bula, informe seu médico.

Informações adicionais da combinação

Em estudo clínico avançado, a dose de alisquireno 150 mg + anlodipino 5 mg com o uso isolado de anlodipino 5 mg e anlodipino 10 mg, a incidência de edema periférico foi menor em pacientes tratados com a combinação (2,1%) do que em pacientes tratados com anlodipino em monoterapia, tanto com a dose de 5 mg (3,4%) quanto a dose de 10 mg (11,2%).

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?

alisquireno

Dados limitados relacionados à superdose em humanos estão disponíveis.

Sintoma mais comum: hipotensão, devido ao efeito anti-hipertensivo de alisquireno.

Se ocorrer hipotensão sintomática, deve ser iniciado tratamento de suporte.

anlodipino

Se você tomar uma dose excessiva de anlodipino, pode ocorrer grande vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa (batimento rápido do coração). Em função dessa vasodilatação, poderá surgir hipotensão prolongada e acentuada, incluindo choque (queda importante da pressão) com resultado fatal. A administração de carvão ativado imediatamente ou até 2 horas depois com o objetivo de reduzir a absorção do anlodipino é uma medida inicial que pode ajudar significativamente. Dependendo do caso, o médico pode proceder a uma lavagem gástrica. A hipotensão devido à superdose de anlodipino requer medida ativa de suporte cardiovascular, incluindo monitoração frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. O médico poderá administrar um vasoconstritor para recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea. Outras medidas poderão ser tomadas pelo médico como a administração de gluconato de cálcio intravenoso para reversão dos

efeitos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino se liga às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício.

Caso ocorra superdose do medicamento, procure auxílio médico imediatamente.

Onde e como devo guardar este medicamento?

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

alisquireno

FARMACODINÂMICA

Classe farmacoterapêutica: inibidor de renina. Código ATC: C09XA02.

Mecanismo de ação

Alisquireno é um inibidor direto seletivo e potente, não-peptídico, ativo oralmente, da renina humana. Alisquireno 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-aldosterona (SRAA) e um ciclo de *feedback* homeostático. A renina cliva o angiotensinogênio para formar um 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 atividade renina plasmática (APR) é inibida. 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 alisquireno reduz a APR em pacientes hipertensos. Nos estudos clínicos, as reduções da APR variando aproximadamente de 50 a 80%, não foi dose-dependente 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.

O hormônio ativo do SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) é a angiotensina II, formada a partir da angiotensina I pela enzima conversora da angiotensina (ECA). A angiotensina II se liga a receptores específicos localizados na membrana das células de vários tecidos, exercendo diversos efeitos fisiológicos, inclusive em particular no envolvimento direto e indireto na regulação da pressão arterial. Como um potente vasoconstritor, a angiotensina II exerce uma resposta pressora direta. Além disso, promove retenção de sódio através da estimulação da secreção de aldosterona.

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 ASC 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 ($C_{máx}$) e a exposição (ASC) 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 ASC relativa e a $C_{máx}$ 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 alisquireno 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 (ASC_{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. Os resultados de um estudo de toxicidade oral subsequente de 104 semanas em macacos saguis mostram a ausência de qualquer mudança histopatológica no trato gastrointestinal relacionada ao tratamento com doses de 10 e 20 mg/kg/dia. Margens de segurança obtidos em humanos na dose de 300 mg foram mais altos em 9-11 vezes baseados em concentrações fecais ou em 6 vezes baseados 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/m² (cálculos considerando um paciente com 50 kg).

anlodipino

FARMACODINÂMICA

O anlodipino é um inibidor do influxo de cálcio (bloqueador do canal lento de cálcio ou antagonista do íon cálcio) e inibe o influxo transmembrana do íon cálcio no interior da musculatura lisa cardíaca e vascular.

O mecanismo da ação anti-hipertensiva do anlodipino deve-se ao efeito relaxante direto na musculatura vascular lisa. O mecanismo preciso pelo qual o anlodipino alivia a angina não está completamente definido, mas o anlodipino reduz o grau de isquemia total pelas duas seguintes ações:

- O anlodipino dilata as arteríolas periféricas e, desta maneira, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra o trabalho cardíaco. Uma vez que a frequência cardíaca permanece estável, esta redução de carga diminui o consumo de energia miocárdica e a necessidade de oxigênio.
- O mecanismo de ação do anlodipino envolve provavelmente também a dilatação das artérias coronárias principais e arteríolas coronárias, em regiões normais e isquêmicas. Esta dilatação aumenta a liberação de oxigênio no miocárdio em pacientes com espasmo coronariano arterial (Angina de *Prinzmetal* ou angina variante) e abranda a vasoconstrição coronariana induzida pelo fumo.

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significantes na pressão sanguínea durante intervalo de 24 horas, tanto nas posições supina quanto do indivíduo em pé. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não constitui uma característica da administração de anlodipino.

Em pacientes com angina, a administração de dose única diária de anlodipino aumenta o tempo total de exercício, tempo de início da angina e tempo para atingir 1 mm de depressão no segmento ST, e diminui a frequência de crises anginosas e o consumo de comprimidos de nitroglicerina.

Os estudos *in vitro* demonstraram que cerca de 97,5% do anlodipino circulante está ligado às proteínas plasmáticas.

O anlodipino não foi associado a qualquer efeito metabólico adverso ou alteração nos lípidos plasmáticos, sendo adequado para uso em pacientes com asma, diabetes e gota.

FARMACOCINÉTICA

Absorção

Após administração oral de doses terapêuticas, o anlodipino é bem absorvido com picos de níveis plasmáticos entre 6 e 12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%. O volume de distribuição é de aproximadamente 21 L/kg. A absorção do anlodipino não é alterada pela ingestão de alimentos.

Metabolismo e Eliminação

A meia-vida de eliminação terminal plasmática do anlodipino é de cerca de 35 a 50 horas, o que é consistente com a dose única diária. Os níveis plasmáticos de equilíbrio (*steady-state*) são obtidos após 7 – 8 dias de doses consecutivas. O anlodipino é amplamente metabolizado no fígado em metabólitos inativos com 10% da droga inalterada e 60% dos metabólitos excretados na urina.

Uso em Pacientes Idosos

O tempo para alcançar o pico de concentração plasmática de anlodipino é similar para indivíduos jovens e idosos. Em pacientes idosos o *clearance* do anlodipino tende a estar diminuído resultando em aumentos na área sob a curva (ASC) e na meia-vida de eliminação plasmática. Aumentos na área sob a curva (ASC) e na meia-vida de eliminação plasmática em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ocorreram conforme o esperado para pacientes com a idade do grupo estudado.

Resultados de eficácia

alisquireno

Hipertensão

Em pacientes hipertensos, alisquireno 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 a dose de 600 mg. A administração de alisquireno uma vez ao dia em doses de 150 mg e 300 mg forneceram redução efetiva na pressão arterial durante o intervalo completo de 24 horas (mantendo-se benéfico no início da manhã) com 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 máxima foi observada. O efeito na redução da pressão arterial foi mantido em pacientes tratados por até um ano como demonstrado pela 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 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 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 alisquireno em combinação com hidroclorotiazida ou ramipril foi aditivo e as combinações foram bem toleradas. A combinação de alisquireno 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%). A eficácia na redução da pressão arterial de alisquireno 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 alisquireno 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 alisquireno foi segura e efetiva. Em combinação com ramipril, alisquireno promoveu redução da pressão arterial adicional comparada com os componentes em monoterapia.

A adição de alisquireno 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 alisquireno foram independentes da idade, sexo, índice de massa corpórea e raça.

Alisquireno 150 mg também teve 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 menor incidência de edema (alisquireno/anlodipino 2,1% vs. anlodipino 11,2%). A coadministração com a valsartana (BRA) foi bem tolerada.

Em pacientes diabéticos hipertensos, a monoterapia com alisquireno é segura e eficaz.

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 bloqueador beta 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 (BNP) foram reduzidos em 25% com o braço RASILEZ em comparação ao braço placebo.

Em um estudo de 6 meses realizado com 599 pacientes com hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia, os quais estavam recebendo losartana 100 mg, otimizada com a terapia de padrão de anti-hipertensivos, a adição de RASILEZ 300 mg alcançou uma redução clinicamente relevante de 20% versus placebo na relação albumina:creatinina urinárias (RUAC), por exemplo, de 58 mg/mmol para 46 mg/mmol. A proporção de pacientes que tiveram a RUAC reduzida, pelo menos em 50% em relação ao valor basal, foi de 24,7% e 12,5% para RASILEZ e placebo, respectivamente.

A eficácia e segurança da terapia baseada em alisquireno foram comparadas com terapia baseada em ramipril em um estudo de nove meses com 901 pacientes idosos (≥ 65 anos) com hipertensão sistólica essencial. Alisquireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg ou 10 mg por dia foram administrados por 36 semanas, com terapia concomitante adicional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12, e anlodipino (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com alisquireno reduziu a pressão arterial sistólica / diastólica em 14,0/5,1 mmHg, em comparação com 11,6/3,6 mmHg para ramipril. As diferenças em ambas as pressões sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. Após 12 semanas, 46,3% dos pacientes necessitaram de tratamento concomitante com a hidroclorotiazida no regime com alisquireno, em comparação com 55,5% dos pacientes tratados em regime baseado em ramipril. Após 22 semanas 11,5% dos pacientes necessitaram de tratamento concomitante com o anlodipino no regime com alisquireno em comparação com 15,7% dos pacientes tratados com ramipril. A tolerabilidade foi semelhante em ambos os grupos de tratamento, no entanto a tosse foi mais frequentemente relatada no tratamento com ramipril do que com o tratamento com alisquireno (14,2% vs 4,4%). O evento adverso mais comum para o tratamento com alisquireno foi diarreia (6,6% vs 5,0% para o tratamento com ramipril).

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

anlodipino

Uso em Pacientes com Doença Arterial Coronária (DAC)

Os efeitos de anlodipino em morbidade e mortalidade cardiovascular e a progressão de arteriosclerose coronária e arteriosclerose carótida foram estudadas em um estudo clínico, o qual incluiu pacientes com infarto prévio do miocárdio (45%), angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT) na linha de base (42%) e história de angina (69%). A gravidade da DAC variou de 1 vaso doente (45%) a 3 ou mais vasos doentes (21%). Os pacientes com hipertensão não controlada (pressão arterial diastólica > 95 mmHg) foram excluídos do estudo. Um comitê de avaliação de desfecho, avaliou de modo cego, os principais eventos cardiovasculares. Embora não tenha existido nenhum efeito demonstrável da velocidade de progressão das lesões na artéria coronária, o anlodipino impediu a progressão do espessamento da carótida íntima-média. Foi observada uma redução significativa (- 31%) em pacientes tratados com anlodipino no desfecho combinado de morte cardiovascular, infarto do miocárdio, derrame, angioplastia coronária percutânea transluminal (ACPT), revascularização cirúrgica do miocárdio, hospitalização para angina instável e piora da insuficiência cardíaca congestiva. Uma redução significativa (- 42%) no processo de revascularização (ACPT e revascularização cirúrgica do miocárdio) foi também observada em pacientes tratados com anlodipino. Foi observado um número de hospitalizações (- 33%) menor para angina instável em pacientes tratados com anlodipino quando comparado ao grupo placebo.

Uso em pacientes com Insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e estudos clínicos controlados baseados na resposta ao exercício em pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes II-IV-NYHA demonstraram que o anlodipino não levou à deterioração clínica quando avaliada pela tolerância ao exercício, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo placebo controlado (PRAISE) para avaliar pacientes portadores de insuficiência cardíaca classes NYHA III e IV recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) demonstrou que o anlodipino não leva a um aumento no risco da mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Em um estudo de acompanhamento de longo prazo, placebo-controlado com anlodipino (PRAISE-2) em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais sugestivos de doença isquêmica pré-existente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos e diuréticos, o anlodipino não teve qualquer efeito na mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população o anlodipino foi associado a um aumento de relatos de edema pulmonar apesar de não existir qualquer diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo.

Indicações

RASILEZ AMLO é indicado para o tratamento da hipertensão arterial nos casos em que o paciente não é adequadamente controlado com um único agente anti-hipertensivo.

Contraindicações

RASILEZ AMLO está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade ao alisquireno e/ou ao besilato de anlodipino ou a qualquer componente da formulação e também nas seguintes situações:

- *Gravidez e lactação (veja “**Gravidez e lactação**”).*
- *Pacientes com hipersensibilidade às diidropiridinas.*

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

Modo de usar (vide “**Posologia**”).

RASILEZ AMLO deve ser ingerido de preferência pela manhã com o auxílio de um líquido, com ou sem alimentos.

O produto deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

Posologia

A dose de RASILEZ AMLO recomendada para o tratamento da hipertensão é de 150 mg de alisquireno + 5 mg de anlodipino uma vez ao dia ou 300 mg de alisquireno + 10 mg de anlodipino, independentemente de idade, raça ou sexo.

A segurança e a eficácia de RASILEZ AMLO não estão estabelecidas para o uso em crianças.

Precauções e advertências

alisquireno

- **Gravidez**

As mulheres em idade fértil devem ser informadas sobre as consequências da exposição aos fármacos que atuam no sistema renina-angiotensina no segundo e terceiro trimestres de gravidez e devem ser informadas de que estas consequências 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, alisquireno 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 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, alisquireno 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 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 alisquireno 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 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 oligohidrânio, alisquireno deve ser descontinuado a menos que seja considerado a única opção para salvar a mãe. O 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 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. Ex-sanguíneo transfusão 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 alisquireno 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/m^2) em ratas grávidas ou até 100 mg de alisquireno/kg/dia (sete vezes a dose humana máxima recomendada baseada em mg/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 mg/m^2). O alisquireno estava presente na placenta, no líquido amniótico e no feto de coelhas grávidas.

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 lactantes, deve ser decidido descontinuar a amamentação ou descontinuar o tratamento com alisquireno, levando em consideração a importância de alisquireno 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 alisquireno. Hipotensão também não foi frequente (< 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 alisquireno.

Esta condição deve ser corrigida antes da administração de alisquireno, 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.

Insuficiência renal

Em estudos clínicos, alisquireno 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 alisquireno. Outros agentes que agem no sistema renina-angiotensina podem aumentar o potássio, creatinina sérica e ureia nitrogenada sanguínea nesses pacientes e um efeito similar pode ocorrer com alisquireno.

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. Alisquireno 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.

Angioedema

Angioedema foi relatado durante o tratamento com alisquireno. Em ensaios clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante a terapia com alisquireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou hidroclorotiazida. Os pacientes deverão interromper o tratamento imediatamente e comunicar ao médico todos os sinais sugestivos de reações alérgicas (em particular, dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da face, extremidades, olhos, lábios, língua).

Hipercalemia

Aumentos no potássio sérico > 5,5 meq/L não foram frequentes 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 frequentes (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 alisquireno em pacientes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose da artéria para pacientes com rim único.

Uso concomitante com ciclosporina A ou itraconazol

O uso concomitante de alisquireno com ciclosporina, ou itraconazol, um inibidor da glicoproteína P altamente potente, não é recomendado (ver “Interações medicamentosas”).

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

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

anlodipino

Uso em pacientes com Insuficiência Cardíaca

Em um estudo placebo-controlado de longo prazo com anlodipino (PRAISE-2), em pacientes com insuficiência cardíaca III-IV-NYHA de etiologia não isquêmica, o anlodipino foi associado com um aumento de relatos de edema pulmonar, apesar de não existir nenhuma diferença significativa na incidência de piora da insuficiência cardíaca quando comparado com o placebo (veja “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Gravidez e lactação

A segurança do anlodipino na gravidez humana ou lactação não está estabelecida. O anlodipino não demonstrou toxicidade em estudos reprodutivos em animais a não ser o atraso do trabalho de parto em ratos, em níveis de dose cinquenta vezes superior à dose máxima recomendada em humanos. Desta maneira, o uso na gravidez é recomendado apenas quando não existe alternativa mais segura e quando a doença por si só acarreta risco maior para a mãe e para o feto.

Esse medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na Insuficiência Hepática

Assim como com todos antagonistas de cálcio, a meia-vida do anlodipino é prolongada em pacientes com insuficiência hepática e as recomendações posológicas neste caso não estão estabelecidas. Portanto, o medicamento deve ser administrado com cautela nestes pacientes.

Cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva da aorta e da válvula mitral

Como todos os outros vasodilatadores, recomenda-se precaução especial em pacientes que sofrem de estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia do anlodipino não foram estabelecidas para pacientes pediátricos.

Uso em Pacientes Idosos

As mesmas orientações dadas aos adultos jovens devem ser seguidas pelos pacientes idosos.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Assim como com outros agentes anti-hipertensivos, recomenda-se cautela ao se operar máquinas e/ou dirigir veículos.

Interações medicamentosas

alisquireno

Alisquireno possui 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 coadministração com irbesartana reduziu a $C_{m\acute{a}x}$ do alisquireno em até 50% após doses múltiplas.

A coadministração 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 $C_{m\acute{a}x}$ ou ASC de alisquireno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado de equilíbrio de alisquireno e sua ASC e $C_{m\acute{a}x}$ aumentaram em 50%. A coadministração 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 coadministrados.

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 é esperado que alisquireno afete a exposição sistêmica de substâncias que inibam, induzam ou metabolizem essas enzimas.

Interações com glicoproteína P: Estudos *in vitro* indicam que a Pgp, codificada pelo gene MDR1/Mdr1a/1b, foi achada como sendo a principal bomba de efluxo envolvida na absorção e disposição do alisquireno em estudos pré-clínicos. O potencial de interações medicamentosas no sítio da Pgp dependerá provavelmente do grau de inibição deste transportador.

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 $C_{m\acute{a}x}$ do alisquireno (300 mg) no estado de equilíbrio aumentaram por volta de 50%.

Inibidores moderados potentes de Pgp: quando administrado com atorvastatina (80 mg), a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ de alisquireno (300 mg) no estado de equilíbrio aumentou por volta de 50%. A coadministração de cetoconazol (200 mg) com alisquireno (300 mg) resultou em um aumento de 80% dos níveis plasmáticos de alisquireno (ASC e $C_{m\acute{a}x}$). Estudos pré-clínicos indicaram que a coadministração de alisquireno e cetoconazol intensifica a absorção gastrointestinal de alisquireno e diminui a excreção biliar. A coadministração de uma dose oral única de 300 mg de alisquireno com 240 mg de verapamil aumentou ASC e $C_{m\acute{a}x}$ de alisquireno por aproximadamente 2 vezes. Espera-se que a alteração nos níveis plasmáticos de alisquireno na presença de cetoconazol ou verapamil seja dentro da faixa que seria atingida se a dose de alisquireno fosse dobrada; doses de alisquireno até 600 mg, ou duas vezes a maior dose terapêutica recomendada, têm sido relatadas como bem toleradas em

estudos clínicos controlados. Como resultado, o ajuste de dose do alisquireno não é necessário.

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 $C_{m\acute{a}x}$ de alisquireno 75 mg por aproximadamente 2,5 vezes e a ASC por aproximadamente 5 vezes. Em indivíduos saudáveis, itraconazol (100 mg) aumenta a ASC e $C_{m\acute{a}x}$ de alisquireno (150 mg) em 6,5 e 5,8 vezes, respectivamente. Portanto, o uso concomitante desses medicamentos com alisquireno não é recomendado (ver “Precauções e Advertências”).

furosemida: quando alisquireno foi coadministrado com furosemida, a ASC e a $C_{m\acute{a}x}$ 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 subdosagem.

Diuréticos poupadores de potássio e potássio: baseado na experiência com o uso de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina, o uso concomitante de alisquireno com os seguintes medicamentos pode levar a um aumento do potássio sérico: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou repositores de sais contendo potássio. Se a coadministração 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.

anlodipino

O anlodipino tem sido administrado com segurança com diuréticos tiazídicos, alfabloqueadores, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora da angiotensina, nitratos de longa ação, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não-esteroides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados *in vitro* de estudos com plasma humano indicam que o anlodipino não afeta a ligação às proteínas dos medicamentos testados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

Estudos especiais: efeito de outros agentes sobre o anlodipino

Com cimetidina: a coadministração de anlodipino com cimetidina não alterou a farmacocinética do anlodipino.

Suco de grapefruit: a coadministração de 240 mL de suco de *grapefruit* com uma dose única oral de 10 mg de anlodipino em 20 voluntários sadios não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Com alumínio/magnésio (antiácido): a coadministração de um antiácido à base de alumínio/magnésio com uma dose única de anlodipino não teve efeito significativo na farmacocinética do anlodipino.

Com sildenafil: uma dose única de 100 mg de sildenafil em indivíduos com hipertensão não produziu efeito nos parâmetros farmacocinéticos do anlodipino. Quando o anlodipino e a sildenafil foram usados em combinação, cada agente, independentemente, exerceu seu efeito próprio na diminuição da pressão sanguínea.

Estudos especiais: efeito do anlodipino sobre outros agentes

Com atorvastatina: a coadministração de doses múltiplas de anlodipino e 80 mg de atorvastatina não resultou em qualquer mudança significativa nos parâmetros farmacocinéticos no estado de equilíbrio (*steady state*) de atorvastatina.

Com digoxina: a coadministração de anlodipino e digoxina não alterou os níveis séricos ou o *clearance* renal de digoxina nos voluntários sadios.

Com etanol (álcool): dose única e doses múltiplas de 10 mg de anlodipino não tiveram efeito significativo na farmacocinética do etanol.

Com varfarina: a coadministração de anlodipino e varfarina não alterou o tempo de resposta de protrombina da varfarina.

Com ciclosporina: os estudos farmacocinéticos com ciclosporina demonstraram que o anlodipino não altera significativamente a farmacocinética da ciclosporina.

Interações medicamentos/Testes laboratoriais: desconhecidas.

Reações adversas

alisquireno

A segurança de alisquireno 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 alisquireno 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) aumentos 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 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 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 a 0,5% com o placebo. Em um estudo em 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% ambos os braços de tratamento.

Os seguintes eventos adversos ocorreram nos estudos clínicos controlados por placebo com incidência maior que 1% nos pacientes tratados com alisquireno, mas também ocorreram com 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 alisquireno foi associado a 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 à metade das incidências nos braços de inibidores da ECA.

As reações adversas estão listadas na Tabela 1 de acordo com a frequência, da mais frequente 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 ($< 1/10000$),

Psiquiátrico: impotência, insônia, mudanças no humor.

Respiratório: tosse, dispneia, rinite.

Pele/anexos: alopecia, descoloração da pele, urticária.

Sentidos especiais: alteração de paladar, ruído no ouvido.

Urinário: aumento na frequência urinária, distúrbios miccionais, noctúria.

Vascular (extracardíaco): vasculite.

Visão: distúrbios visuais.

Células brancas do sangue/sistema reticuloendotelial: leucopenia.

Raramente foram observadas reações alérgicas, incluindo prurido, erupção cutânea, angioedema e eritema multiforme.

Foram raramente relatados casos de hepatite, icterícia e elevações da enzima hepática (a maioria compatível com colestase). Alguns casos graves requerendo hospitalização foram relatados em associação ao uso do anlodipino. Em muitos casos, a relação de causalidade é incerta.

Assim como outros bloqueadores do canal de cálcio, os seguintes eventos adversos foram raramente relatados e não podem ser distinguidos da história natural da doença de base: infarto do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial) e dor torácica.

Os pacientes, particularmente aqueles com doença arterial coronária obstrutiva grave, raramente desenvolveram maior frequência, duração ou gravidade da angina ou infarto agudo do miocárdio no início da terapia com bloqueadores de canal de cálcio no momento do aumento da dosagem. Arritmia (incluindo taquicardia ventricular e fibrilação atrial) também tem sido relatada com a terapia de bloqueadores de canal de cálcio. Estes eventos adversos podem não ser distinguíveis na história natural da doença subjacente.

Informações adicionais da combinação

Em estudo clínico utilizando a dose de 150 mg de alisquireno com 5 mg de anlodipino e comparando com o uso isolado de anlodipino nas doses 5 e 10 mg, a incidência de edema periférico foi menor em pacientes tratados com a combinação (2,1%) do que em pacientes tratados com anlodipino em monoterapia, tanto na dose de 5 mg (3,4%) quanto na dose de 10 mg (11,2%).

Achados laboratoriais

Em estudos clínicos controlados, alterações clinicamente relevantes nos parâmetros laboratoriais raramente foram associadas com a administração de alisquireno. Em estudos

clínicos em pacientes hipertensos, alisquireno 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 menores e infrequentes em pacientes com hipertensão arterial tratados somente com alisquireno (0,9% comparado a 0,6% com placebo). Porém, em um estudo no qual alisquireno foi usado em combinação com um inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) em diabéticos, aumentos no potássio sérico foram mais frequentes (5,5%). Assim como com qualquer outro medicamento que age no sistema renina-angiotensina (SRA), é indicada a monitorização eletrolítica de rotina e da função renal em pacientes diabéticos utilizando alisquireno.

Ureia, creatinina: pequenos aumentos na ureia ou na creatinina sérica foram observados em menos de 7% dos pacientes com hipertensão tratados com alisquireno 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 à 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 disfunção renal.

Experiência pós-comercialização: edema periférico (frequência desconhecida); aumento da creatinina sanguínea (frequência desconhecida).

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

alisquireno

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

anlodipino

Os dados disponíveis sugerem que uma grande superdose poderia resultar em excessiva vasodilatação periférica e possível taquicardia reflexa. Foi relatada hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada, incluindo choque com resultado fatal. A administração de carvão ativado a voluntários sadios imediatamente ou até duas horas após a administração de 10 mg de anlodipino demonstrou diminuição significativa na absorção do anlodipino. Em alguns casos, lavagem gástrica pode ser necessária. Uma hipotensão clinicamente significativa devido a superdose do besilato de anlodipino requer medida de suporte cardiovascular ativa, incluindo monitorização frequente das funções cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, atenção para o volume de fluido circulante e eliminação urinária. Um vasoconstritor pode ser útil na recuperação do tônus vascular e pressão sanguínea, desde que o uso do mesmo não seja contraindicado. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos dos bloqueadores do canal de cálcio. Uma vez que o anlodipino é altamente ligado às proteínas plasmáticas, a diálise não constitui um benefício para o paciente.

Armazenagem

Os comprimidos de RASILEZ AMLO devem ser conservados em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegidos da umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS – 1.0068.1066

Farm. Resp.: Bárbara Santos de Sousa - CRF-SP 24.844



Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira.

alisquireno

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou
Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, Itália.

anlodipino

Fabricado por: Lek Pharmaceuticals d.d., Eslovênia.

Embalado por: Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP

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

*BPI20.12.10 + MS 08/03/07 + MS 02/04/07 + MS 26.01.09 + Referência Norvasc e-bulas
(07.02.07)*

2010-PSB/GLC-0333-s