

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*Medicamento já não autorizado*

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 5 mg de amlodipina (como besilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido ovalóide com bordo biselado, amarelo-claro, convexo, com gravação “T2” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasilamlo é indicado para tratamento da hipertensão essencial em doentes adultos cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasilamlo é um comprimido por dia.

O efeito antihipertensivo é visível após 1 semana e o efeito é próximo do máximo dentro de cerca de 4 semanas. Se a pressão arterial permanecer não controlada após 4 a 6 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada até um máximo de 300 mg de aliscireno/10 mg de amlodipina. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

Rasilamlo pode ser administrado com outros medicamentos antihipertensores com exceção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou amlodipina em monoterapia*

Rasilamlo 150 mg/5 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 150 mg ou com amlodipina 5 mg em monoterapia.

Em doentes onde se observaram reações adversas limitantes da dose com qualquer um dos componentes em monoterapia, pode efetuar-se a mudança para Rasilamlo contendo uma dose mais baixa desse componente de modo a atingir reduções da pressão semelhantes.

Podem ser recomendado o aumento individual da dose com cada um dos componentes antes da mudança para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado e de acordo com a posologia acima mencionada, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação fixa.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a compromisso renal moderado (TFG 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respetivamente, ver secções 4.4 e 5.2). Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Afeção hepática*

Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave; por este motivo, a administração de Rasilamlo a doentes com afeção hepática deve ser feita com precaução.

### *Idosos (com mais de 65 anos)*

Existe pouca experiência com Rasilamlo, em particular em doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Consequentemente, recomenda-se precaução especial nestes doentes. A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Rasilamlo em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade por questões de segurança devido à potencial sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasilamlo deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Deve ser evitada a toma concomitante com sumo de fruta e/ou bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) (ver secção 4.5).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou outros derivados da di-hidropiridina.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de Rasilamlo com um IECA ou um ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.
- Crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos (ver secções 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Rasilamlo (ver secção 4.8).

Tal como com outros medicamentos antihipertensores, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

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

Foram notificadas hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente se associando medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). O duplo bloqueio do SRAA através da associação de aliscireno com um IECA ou um ARA, é portanto, não recomendado. Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

##### Insuficiência cardíaca

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de futuros acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Não existem dados sobre mortalidade e morbidade cardiovascular para aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 5.1).

Aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca tratados com furosemida ou torasemida (ver secção 4.5).

##### Risco de hipotensão sintomática

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Rasilamlo nos seguintes casos:

- Doentes com depleção de volume acentuada ou doentes com depleção de sódio (p. ex. doentes a tomar doses elevadas de diuréticos) ou
- Uso associado de aliscireno com outros medicamentos que atuam no SRAA.

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasilamlo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada. Em ensaios controlados de curta duração, com doentes com hipertensão não complicada tratados com Rasilamlo, a incidência de hipotensão foi baixa (0,2%).

##### Compromisso renal

Aliscireno não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  ou 1,70 mg/dl nas mulheres, e  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  ou 2,00 mg/dl nos homens, e /ou TFG estimada  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, deve ter-se precaução quando Rasilamlo é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### Afeção hepática

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem. Recomenda-se precaução ao administrar Rasilamlo a doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Rasilamlo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

#### Reações anafiláticas e angioedema

Na experiência após comercialização observaram-se reações anafiláticas durante o tratamento com aliscireno (ver secção 4.8). Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA (ver secção 4.8).

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasilamlo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Os doentes devem ser informados que devem comunicar ao médico quaisquer sinais sugestivos de reações alérgicas, particularmente dificuldade em respirar ou engolir, edema da face, extremidades, olhos, lábios ou língua. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afetadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

### População pediátrica

Aliscireno é um substrato da *glicoproteína-P* (gp-P), e existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema transportador de gp-P imaturo. A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada (ver secções 5.2 e 5.3). Assim, Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade.

Dados de segurança limitados estão disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas desde os 6 até aos 18 anos (ver secções 4.8 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Rasilamlo

Não foram realizados estudos de interação de Rasilamlo com outros medicamentos.

Consequentemente, nesta secção apresenta-se a informação conhecida sobre interações com outros medicamentos para as substâncias ativas individualmente.

A administração conjunta de aliscireno e amlodipina não provoca alterações significativas na exposição farmacocinética no estado estacionário (AUC) e na concentração máxima ( $C_{max}$ ) de ambos os componentes em voluntários saudáveis.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- *Inibidores potentes da gp-P*

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a  $C_{max}$  de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a  $C_{max}$  de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respetivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contraindicado (ver secção 4.3).

*Não recomendado (ver secção 4.2)*

- *Sumo de fruta e bebidas contendo extratos de plantas*

A administração de sumo de fruta com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração de sumo de toranja com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a coadministração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. A coadministração de sumo de laranja ou maçã com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 62% na AUC de aliscireno ou num decréscimo de 63% na AUC de aliscireno, respetivamente. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que os componentes do sumo de fruta têm na inibição da captação de aliscireno, no trato gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de fruta não deve ser tomado com Rasilamlo. O efeito de bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) na absorção de aliscireno não foi estudado. No entanto, compostos potencialmente inibidores da absorção de aliscireno, por inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico, estão amplamente presentes em frutas, vegetais e muitos outros produtos vegetais. Desde modo, bebidas contendo extratos de plantas, incluindo chás de ervas, não devem ser tomadas em conjunto com Rasilamlo.

### *Duplo bloqueio do SRAA com aliscireno, ARA ou IECA*

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o SRAA através do uso combinado de IECA, ARA, ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

### *Precaução requerida com uso concomitante*

#### *- Interações com a gp-P*

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem portanto diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

#### *- Inibidores moderados da gp-P*

A coadministração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respetivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

#### *- Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico*

O uso concomitante de outros agentes que afetam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária.

#### *- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)*

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINE pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

#### *- Furosemida e torasemida*

A coadministração oral de aliscireno e furosemida não teve efeito na farmacocinética do aliscireno mas reduziu a exposição à furosemida em 20-30% (não foi investigado o efeito do aliscireno na furosemida administrada por via intramuscular ou via intravenosa). Após a coadministração de doses múltiplas de furosemida (60 mg/dia) com aliscireno (300 mg/dia) a doentes com insuficiência cardíaca, a excreção urinária de sódio e o volume de urina foram reduzidos durante as primeiras 4 horas em 31% e 24%, respetivamente, quando comparados a furosemida em monoterapia. O peso médio dos doentes tratados com furosemida e aliscireno 300 mg (84,6 kg) foi superior que o peso médio de doentes tratados apenas com furosemida (83,4 kg). Foram observadas alterações inferiores na farmacocinética e eficácia com aliscireno 150 mg/dia.

Os dados clínicos disponíveis não indicam que tenham sido utilizadas doses mais elevadas de torasemida após a coadministração com aliscireno. A excreção renal de torasemida é conhecida por ser mediada por transportadores de aniões orgânicos (TAO). Aliscireno é excretado minimamente por via renal, e apenas 0,6% da dose de aliscireno é recuperada na urina após administração oral (ver secção 5.2). No entanto, uma vez que foi demonstrado que aliscireno é um substrato para o polipéptido transportador de aniões orgânicos 1A2 (PTAO1A2) (ver interação com inibidores do polipéptido transportador de aniões orgânicos (PTAO)), existe um potencial para aliscireno reduzir a exposição plasmática de torasemida por uma interferência com o processo de absorção.

Em doentes tratados com aliscireno e furosemida oral ou torasemida, é portanto recomendável que os efeitos da furosemida ou torasemida sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, torasemida ou aliscireno, para evitar possíveis alterações no volume de fluido extracelular e possíveis situações de sobrecarga de volume (ver secção 4.4).

- *Varfarina*

Os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

- *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2). Os dados clínicos disponíveis não sugerem um efeito aditivo dos diferentes tipos de alimentos e/ou bebidas, no entanto, a potencial diminuição da biodisponibilidade de aliscireno devido a esse efeito aditivo não foi estudado e, por conseguinte, não pode ser excluída. A administração concomitante de aliscireno com sumo de fruta ou bebidas que contenham extratos de plantas, incluindo chás de ervas, deve ser evitada.

*Sem interações*

- Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-issossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.

- A coadministração de aliscireno quer com metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da  $C_{max}$  ou AUC de aliscireno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de aliscireno e a  $C_{max}$  aumentaram em 50%. A coadministração de aliscireno não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de aliscireno ou destes medicamentos coadministrados.

- A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por aliscireno.

- *Interações com CYP450*

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afete a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afetam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a coadministração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver outras referências à gp-P na secção 4.5).

- *Substratos da gp-P ou inibidores fracos*

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e  $C_{max}$  na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%. Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de aliscireno. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno.

- *Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)*

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de fruta).

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

*Precaução requerida com a utilização concomitante*

- *Inibidores do CYP3A4*

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

- *Indutores do CYP3A4*

Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

- *Sumo de toranja*

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

- *Dantroleno (perfusão)*

Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.
- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

- Em estudos clínicos de interação a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Os profissionais de saúde que prescrevem Rasilamlo devem informar as mulheres com potencial para engravidar sobre o potencial risco durante a gravidez. Deve ser iniciada terapêutica anti-hipertensiva alternativa antes de planejar engravidar dado que Rasilamlo não deve ser utilizado em mulheres que planejem engravidar.

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. Aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e mortalidade neonatal. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, aliscireno não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planejem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi determinada. Os estudos de reprodução em ratos não revelaram toxicidade à exceção de atraso na data de parto e aumento da duração do parto nas doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano. (ver secção 5.3). A utilização na gravidez é apenas recomendada na ausência de alternativa mais segura e quando a própria doença representar um risco maior para a mãe e o feto.

Rasilamlo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasilamlo é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

Se for detetada gravidez durante a terapêutica, Rasilamlo deve ser interrompido, o mais rapidamente possível.

##### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno e/ou amlodipina são excretados no leite materno. Aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

Dado que a informação sobre a excreção de aliscireno e amlodipina no leite animal ou humano é insuficiente/limitada, não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Consequentemente não se recomenda a utilização de Rasilamlo em mulheres a amamentar.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Rasilamlo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade com a utilização de Rasilamlo.

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou sonolência ao tomar Rasilamlo.

Os efeitos de amlodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomar amlodipina sentirem tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode ser comprometida.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Rasilamlo apresentado abaixo é baseado em estudos clínicos realizados com Rasilamlo e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais aliscireno e amlodipina. A informação de segurança de Rasilamlo em doentes com 75 anos de idade ou mais é limitada.

As reações adversas mais frequentes para Rasilamlo são hipotensão e edema periférico. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasilamlo (aliscireno ou amlodipina) e incluídas na lista tabelada de reações adversas podem ocorrer com Rasilamlo.

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas são apresentadas por frequência, encontrando-se a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas observadas com Rasilamlo ou em monoterapia com um ou ambos os componentes estão incluídas na tabela abaixo. Para as reações adversas observadas com mais de um componente de uma associação de dose fixa, a frequência mais alta é listada na tabela abaixo.

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito raros	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros	Reação anafilática <sup>a</sup> , reações de hipersensibilidade <sup>a</sup>
Muito raros	Reações alérgicas <sup>am</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito raros	Hiperglicemia <sup>am</sup>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes	Insónia <sup>am</sup> , alterações de humor (incluindo ansiedade) <sup>am</sup> , depressão <sup>am</sup>
Raros	Confusão <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Sonolência <sup>am</sup> , cefaleias (especialmente no início do tratamento) <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Tremor <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , síncope <sup>am</sup> , hipostesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Muito raros	Hipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periférica <sup>am</sup>
<b>Afeções oculares</b>	
Pouco frequentes	Alteração da visão (incluindo diplopia) <sup>am</sup>

<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Pouco frequentes	Acufenos <sup>am</sup>
Desconhecido	Vertigens <sup>a</sup>
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes	Tonturas <sup>a,am</sup> , palpitações <sup>a,am</sup> , edema periférico <sup>c,a,am,*</sup>
Muito raros	Enfarte do miocárdio <sup>am</sup> , arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial) <sup>am</sup>
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Rubor <sup>am</sup> , hipotensão <sup>c,a,am</sup>
Muito raros	Vasculite <sup>am</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia <sup>a, am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Diarreia <sup>a</sup> , dor abdominal <sup>am</sup> , náuseas <sup>a,am</sup>
Pouco frequentes	Vômitos <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação) <sup>am</sup> , boca seca <sup>am</sup>
Muito raros	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hiperplasia gengival <sup>am</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite <sup>a,am</sup> , icterícia <sup>a,am</sup> , aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase) <sup>am</sup>
Desconhecido	Afeção hepática <sup>a,**</sup> , insuficiência hepática <sup>a,***</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , necrólise epidérmica tóxica (NEP) <sup>a</sup> , reações da mucosa oral <sup>a</sup> , erupção cutânea <sup>a,am</sup> , prurido <sup>a,am</sup> , urticária <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , púrpura <sup>am</sup> , descoloração da pele <sup>am</sup> , hiperidrose <sup>am</sup> , exantema <sup>am</sup>
Raros	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Muito raros	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , edema de Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilidade <sup>am</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia <sup>a,am</sup> , Edema dos tornozelos <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Mialgia <sup>am</sup> , câibras <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda <sup>a</sup> , compromisso renal <sup>a</sup> , distúrbios de micção <sup>am</sup> , nictúria <sup>am</sup> , aumento da frequência urinária <sup>am</sup>
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>

<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Fadiga <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Dor no tórax <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dor <sup>am</sup> , mal-estar <sup>am</sup>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes	Hipercalemia <sup>a</sup>
Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas <sup>a</sup> , aumento de peso <sup>am</sup> , perda de peso <sup>am</sup>
Raros	Diminuição da hemoglobina <sup>a</sup> , diminuição do hematócrito <sup>a</sup> , aumento dos níveis de creatinina no sangue <sup>a</sup>
Desconhecido:	Hiponatremia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reação adversa observada com Rasilamlo

<sup>a</sup> Reação adversa observada em monoterapia com aliscireno

<sup>am</sup> Reação adversa observada em monoterapia com amlodipina

\* Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A reação adversa mais frequentemente notificada com Rasilamlo em ensaios clínicos foi edema periférico, que ocorreu com uma frequência menor ou igual à verificada com doses correspondentes de amlodipina, mas superior à de aliscireno.

\*\* Casos isolados de afeção hepática com sintomas clínicos e evidência laboratorial de disfunção hepática mais grave.

\*\*\* Incluindo um caso de ‘insuficiência hepática fulminante’ notificado após a comercialização, para o qual a relação de causalidade com aliscireno não pode ser excluída.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasilamlo mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

Descrição de reações adversas selecionadas:

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a terapêutica com aliscireno.

Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reações de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência após a comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (IECA ou ARA).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA.

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas foram também notificadas na experiência após comercialização (ver secção 4.4).

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reação de hipersensibilidade/angioedema em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda na experiência pós-comercialização em doentes em risco (ver secção 4.4).

#### *Resultados laboratoriais*

Em ensaios clínicos controlados, a administração de aliscireno raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, aliscireno não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respetivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### *População pediátrica*

Com base na quantidade limitada de dados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas com 6-17 anos de idade, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas esperadas em crianças são semelhantes ao observado em adultos hipertensos. Quanto a outros inibidores do SRAA, cefaleia é um acontecimento adverso frequente em crianças tratadas com aliscireno.

#### *Amlodipina*

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Não existe experiência de sobredosagem com Rasilamlo. As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasilamlo seriam hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensor do aliscireno e amlodipina.

Com aliscireno, a manifestação mais provável de sobredosagem seria hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensivo do aliscireno.

Com amlodipina, os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem poderia resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até e incluindo, choque com desfecho fatal.

## Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática com Rasilamlo, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

A hipotensão clinicamente significativa devida a sobredosagem de amlodipina requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização cardíaca frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de líquidos circulante e débito urinário.

A vasoconstrição pode auxiliar a restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial desde que não existam contraindicações à sua utilização. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica para reverter os efeitos do bloqueio dos canais do cálcio.

A lavagem gástrica pode justificar-se nalguns casos. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina.

Dado que a amlodipina é fortemente ligada às proteínas plasmáticas, não é provável que a amlodipina seja eliminada por hemodiálise.

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (<2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobreexposição a aliscireno.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidores da renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dois fármacos antihipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina e amlodipina que pertence à classe dos antagonistas do cálcio.

#### Rasilamlo

O uso de terapêutica da associação com aliscireno e amlodipina advém da ação destes dois medicamentos em sistemas diferentes mas complementares que regulam a pressão arterial. Os antagonistas dos canais do cálcio atuam prevenindo a entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular através das paredes dos vasos sanguíneos, evitando deste modo a contração das células do músculo liso e a vasoconstrição. Os inibidores da renina suprimem a atividade enzimática da renina e deste modo, impedem a formação de Angiotensina II, a principal molécula efetora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A Angiotensina II provoca vasoconstrição e reabsorção de água e sódio. Assim, a amlodipina inibe diretamente a vasoconstrição e reduz a resistência vascular, enquanto o aliscireno, controlando a produção de Angiotensina II, pode também inibir a vasoconstrição mas além disso regula os níveis de água e sódio para os níveis necessários em condições normotensionais. A ação combinada de aliscireno e amlodipina sobre estes dois fatores centrais reguladores da pressão arterial (vasoconstrição e efeitos hipertensivos mediados pelo SRAA) resulta em efeitos antihipertensivos mais eficazes do que os observados com monoterapia.

Rasilamlo foi estudado em ensaios clínicos controlados com placebo e com substância ativa e ensaios de longa duração que incluíram um total de 5.570 doentes hipertensos com hipertensão ligeira a moderada (pressão arterial diastólica entre 90 mmHg e 109 mmHg).

Em doentes hipertensos não controlados pelos componentes em monoterapia, a administração única uma vez por dia de Rasilamlo produziu reduções dependentes da dose clinicamente significativas tanto na pressão sistólica como diastólica.

Quando administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina, o Rasilamlo provocou reduções na pressão arterial superiores após uma semana de tratamento do que os componentes em monoterapia e atinge-se um efeito próximo do máximo após quatro semanas de terapêutica.

Num estudo em 820 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com aliscireno 300 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 300 mg/10 mg produziu reduções, com significado estatístico, na pressão arterial sistólica/diastólica média de 18,0/13,1 mmHg significativamente superiores ao aliscireno 300 mg em monoterapia. A associação na dose de 300 mg/5 mg também revelou uma redução da pressão arterial estatisticamente significativamente superior à de aliscireno 300 mg em monoterapia. Num subgrupo de 584 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial sistólica/diastólica média de 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg para as dosagens de 300/5 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com 300 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 847 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com amlodipina 10 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg produziu reduções da pressão arterial sistólica/diastólica médias de 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg respetivamente, que foram estatisticamente superiores às da amlodipina 10 mg em monoterapia. Num subgrupo de 549 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial diastólica/diastólica média de 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg para as dosagens de 150/10 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com amlodipina 10 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 545 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente a 5 mg amlodipina, a associação de aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg resultou numa maior redução da pressão arterial do que nos doentes que permaneceram com 5 mg de amlodipina.

Num estudo fatorial de 8 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de grupos paralelos com 1.688 doentes aleatorizados com hipertensão ligeira a moderada, o tratamento com Rasilamlo com doses de 159 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produziu reduções de pressão arterial relacionadas com a dose clinicamente significativas (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, respetivamente, comparativamente com 15,4/10,2 mmHg para aliscireno 300 mg, 21,0/13,8 mmHg para amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg com placebo numa população de doentes com pressão arterial média inicial de 157,3/99,7 mmHg. Estes tiveram significado estatístico *versus* placebo e aliscireno em todas as doses. As reduções da pressão arterial com a associação mantiveram-se durante todo o intervalo de 24 horas. Num subgrupo de 1.069 doentes, Rasilamlo produziu reduções na pressão arterial médias (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

A segurança do Rasilamlo foi avaliada em estudos até um ano de duração.

Atualmente desconhecem-se os efeitos de Rasilamlo em todas as causas e mortalidade cardiovascular e na morbidade cardiovascular e lesão dos órgãos-alvo.

Rasilamlo tem sido administrado a mais de 2.800 doentes em ensaios clínicos completos, incluindo em 372 doentes durante um ano ou mais. A terapêutica com Rasilamlo em doses até 300 mg/10 mg teve uma incidência global de efeitos adversos semelhante à dos componentes em monoterapia. A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com sexo, idade, índice de massa corporal, raça ou etnia. Não ocorreram novas reações adversas especificamente com Rasilamlo para além das associadas às monoterapias já conhecidas. Num estudo, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo em 1.688 doentes com hipertensão ligeira a moderada, a interrupção do tratamento devida a acontecimentos clínicos adversos ocorreu em 1,7% dos doentes tratados com Rasilamlo *versus* 1,5% dos doentes que receberam placebo.

### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor direto, ativo por via oral, não-péptido, potente e seletivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros medicamentos com ação sobre o SRAA IECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros medicamentos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

### *Hipertensão*

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Aliscireno foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com aliscireno em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de medicamentos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), aliscireno 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estão disponíveis estudos com terapêuticas de associação para aliscireno associado ao diurético - hidroclorotiazida e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Aliscireno provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com aliscireno em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente ( $< 1\%$ ) durante a terapêutica associada com outros medicamentos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores de base após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, não foram detetadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objetivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados finais do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,097 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95,4%: entre 0,987, 1,218, bilateral  $p=0,0787$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (38,2% *versus* 30,3%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,5% *versus* 12,4%), hipercalemia (39,1% *versus* 29,0%), reações associadas a hipotensão (19,9% *versus* 16,3%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% *versus* 2,7%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

150 mg de aliscireno (se tolerado aumentado para 300 mg) adicionado à terapêutica convencional, foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação em 1.639 doentes com fração de ejeção reduzida, hospitalizados devido a um episódio de insuficiência cardíaca aguda (NYHA classe III-IV) que estavam hemodinamicamente inicialmente estáveis. O parâmetro de avaliação primário foi morte cardiovascular ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca no período de 6 meses, os parâmetros de avaliação secundários foram avaliados no período de 12 meses.

O estudo não demonstrou benefício de aliscireno quando administrado adicionalmente à terapêutica padrão para a insuficiência cardíaca aguda e demonstrou risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares em doentes com diabetes *mellitus*. Os resultados do estudo indicaram um efeito não significativo de aliscireno com uma taxa de risco de 0,92 (Intervalo de Confiança 95%: 0,76-1,12,  $p=0,41$  aliscireno *versus* placebo). Foram notificados diferentes efeitos de tratamento de aliscireno para a mortalidade global no período de 12 meses dependente da condição de diabetes *mellitus*. No subgrupo de doentes com diabetes *mellitus* a taxa de risco foi de 1,64 favorável a placebo (Intervalo de Confiança 95%: 1,15-2,33), enquanto que a taxa de risco no subgrupo de doentes sem diabetes foi 0,69 favorável a aliscireno (Intervalo de Confiança 95%: 0,50-0,94); valor  $p$  de interação =0,0003. Foi observado um aumento da incidência de hipercaliemia (20,9% *versus* 17,5%) compromisso renal/insuficiência renal (16,6% *versus* 12,1%) e hipotensão (17,1% *versus* 12,6%) no grupo de aliscireno comparativamente com placebo e foi superior em doentes com diabetes.

São ainda desconhecidos os efeitos de aliscireno na mortalidade e morbidade cardiovasculares.

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco ativo, utilizando eletrocardiograma convencional e de Holter.

#### Amlodipina

O componente amlodipina de Rasilamlo inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação antihipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina.

O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extracelulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e num aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

Tais como com outros bloqueadores da entrada do cálcio, as determinações hemodinâmicas da função cardíaca em repouso e durante exercício (ou *pacing*) em doentes com função ventricular normal tratados com amlodipina demonstraram geralmente um pequeno aumento no índice cardíaco, sem influência significativa na  $dP/dt$  (*delta pressure/delta time*) ou na pressão ou volume ventricular esquerda diastólica. Em estudos hemodinâmicos, a amlodipina não foi associada a um efeito inotrópico negativo quando administrada no intervalo de doses terapêuticas a animais ou a seres humanos, mesmo quando administrada simultaneamente com bloqueadores beta a seres humanos.

A amlodipina não altera a função nodal sinoauricular ou a condução auriculo-ventricular em animais intactos ou em seres humanos. Em estudos clínicos nos quais a amlodipina foi administrada em associação com bloqueadores beta a doentes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

Amlodipina demonstrou efeitos clínicos benéficos em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença das artérias coronárias diagnosticada angiograficamente.

#### *Utilização em doentes com insuficiência cardíaca*

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, dado que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

#### *Utilização em doentes com hipertensão*

Um estudo de morbilidade-mortalidade, em dupla ocultação, aleatorizado, denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* foi realizado para comparar terapêuticas mais recentes: amlodipina 2,5-10 mg/por dia (antagonista dos canais do cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha com diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg por dia na hipertensão ligeira a moderada.

Um total de 33.357 doentes hipertensos com idade igual ou superior a 55 anos foram aleatorizados e acompanhados durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional de doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio anterior ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes da inclusão) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol - lipoproteína de alta densidade <35 mg/dl ou <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), fumador atual (21,9%).

O objetivo primário foi um conjunto de doença coronária fatal ou enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona: razão do risco (RR) 0,98; 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Entre os objetivos secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um objetivo cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina comparativamente com o grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona RR 0,96; 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rasilamlo em todos os sub-grupos da população pediátrica em hipertensão essencial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Aliscireno

#### *Absorção*

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. No estado estacionário, refeições com baixo teor de gordura reduziram a  $C_{max}$  em 76% e a AUC<sub>0-tau</sub> em 67% em doentes hipertensos. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### *Transportadores*

Nos estudos pré-clínicos verificou-se que MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) é o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno.

### *Distribuição*

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

### *Biotransformação e eliminação*

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de ~2,3 e 2,6-vezes, respetivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos com idades dos 6 aos 17 anos que receberam doses diárias de aliscireno de 2 mg/kg ou 6 mg/kg administradas como granulado (3,125 mg/comprimido), os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes aos dos adultos. Os resultados deste estudo não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido humano MDR1 sugerem um padrão de idade e tecido dependente da maturação do transportador MDR1 (gp-P). Foi observada uma elevada variabilidade inter-individual dos níveis de expressão do ARNm (até 600 vezes). A expressão de ARNm MDR1 hepática foi significativamente menor nas amostras de fetos, recém-nascidos e bebés até 23 meses.

A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada. Existe um potencial para a sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema MDR1 (gp-P) imaturo. Ver “Transportadores” acima e secções 4.2, 4.4 e 5.3).

### Amlodipina

#### *Absorção*

Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

#### *Distribuição*

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que em doentes hipertensos aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação está ligado às proteínas plasmáticas.

### *Biotransformação e eliminação*

A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos, com 10% do composto original e 60% dos metabolitos excretados na urina.

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias.

### *Linearidade*

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear entre o intervalo de dose terapêutica de 5 mg e 10 mg.

### Aliscireno/amlodipina

Após administração oral de Rasilamlo, a mediana do tempo de pico de concentração plasmática é de 3 horas para aliscireno e 8 horas para amlodipina. A taxa e a extensão da absorção de Rasilamlo em jejum são semelhantes às do aliscireno e amlodipina quando administradas em monoterapia. Não foi efetuado estudo de bioequivalência de Rasilamlo associado a uma refeição ligeira.

Os resultados de um estudo para avaliar o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão, com elevado teor de gordura, com comprimidos da associação fixa 300 mg/10 mg mostraram que a refeição reduziu a taxa e a extensão da absorção do comprimido de aliscireno na associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à do aliscireno em monoterapia. Consistente com a formulação em monoterapia, a refeição não tem efeito na farmacocinética da amlodipina no comprimido de associação fixa.

### Características nos doentes

#### *Aliscireno*

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (>65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na  $C_{max}$  inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com afeção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afeção hepática ligeira a grave.

### *Amlodipina*

O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração da amlodipina tem tendência a diminuir com consequentes aumentos na AUC e semivida de eliminação em doentes idosos. Aumentos da AUC e semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva eram previsíveis no grupo de doentes deste estudo (ver secção 4.4).

Um estudo de farmacocinética populacional foi realizado em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com idade entre 6 e 12 anos e 28 doentes com idades entre 13 a 17 anos) que receberam entre 1,25 e 20 mg de amlodipina administrada uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças de 6 a 12 anos e em adolescentes de 13 a 17 anos de idade a depuração oral típica (CL/F) foi de 22,5 e 27,4 l/h, respetivamente, em homens e 16,4 e 21,3 l/h, respetivamente, nas mulheres. Uma grande variabilidade na exposição entre indivíduos foi observada. Os dados observados em crianças com idade inferior a 6 anos são limitados.

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal.

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Os doentes com afeção hepática apresentam uma depuração reduzida da amlodipina, com o consequente aumento da AUC de aproximadamente 40-60%. Recomenda-se, portanto, precaução em doentes com afeção hepática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Aliscireno

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não tiveram significado estatístico. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no ser humano na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequados a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em seres humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

### *Estudos em Animais Juvenis*

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos juvenis de 8 dias pós-parto durante 4 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foram observadas mortalidade aguda elevada (em poucas horas) e morbidade grave nas doses de 100 e 300 mg/kg/dia (2,3 e 6,8 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida e ocorrendo sem sinais ou sintomas prodrômicos. A razão de dose letal 100 mg/kg/dia e nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 30 mg/kg/dia é inesperadamente baixa.

Um outro estudo de toxicidade de dose repetida foi realizado em ratos juvenis de 14 dias pós-parto, durante 8 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foi observada mortalidade retardada na dose de 300 mg/kg/dia (8,5 vezes a MRHD em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida.

Para os ratos juvenis sobreviventes, não foram observados efeitos sobre o desempenho comportamental ou reprodutivo.

A exposição a aliscireno no plasma (AUC) foi aproximadamente 4 vezes superior em ratos com 8 dias do que em ratos com 14 dias a 100 mg/kg/dia. A exposição a aliscireno no plasma em ratos com 14 dias foi entre 85 e 387 vezes superior à de ratos adultos com 64 dias.

Um estudo de dose única foi realizado em ratos juvenis com 14, 21, 24, 28, 31, ou 36 dias de idade pós-parto. Não foi observada toxicidade significativa ou mortalidade. A exposição plasmática foi aproximadamente 100 vezes superior em ratos com 14 dias de idade e 3 vezes superior em ratos com 21 dias, comparativamente a ratos adultos.

Foi realizado um estudo mecanístico para estudar a relação entre a idade, a exposição a aliscireno e expressão de MDR1 e OATP2 na maturação em ratos. Os resultados demonstraram que as alterações de desenvolvimento da exposição a aliscireno estão correlacionadas com a ontogenia da maturação do transportador no jejuno, fígado, rim e cérebro.

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em ratos com 8 a 28 dias de idade após a administração intravenosa de aliscireno 3 mg/kg. A depuração de aliscireno aumentou de uma forma dependente da idade. A depuração de aliscireno em ratos com 8 ou 14 dias foi semelhante, mas nestas idades a depuração foi apenas cerca de 23% da depuração em ratos com 21 dias e 16% da depuração em ratos com 28 dias de idade.

Estes estudos indicam que a exposição excessiva a aliscireno (> 400 vezes superior em ratos com 8 dias, em comparação com ratos adultos) e a elevada toxicidade aguda em ratos juvenis são causadas por MDR1 imaturo, o que sugere que, em doentes pediátricos com MDR1 imaturo, existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

Os dados de segurança da amlodipina, tanto clínicos como não clínicos, encontram-se bem estabelecidos.

### *Toxicologia reprodutiva*

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

### *Compromisso da fertilidade*

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

### *Carcinogénese, mutagénese*

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar\*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Rasilamlo

Os estudos de segurança pré-clínica demonstraram que a associação de aliscireno e amlodipina foi bem tolerada em ratos. Os resultados de estudos de 2 semanas e de 13 semanas de toxicidade oral em ratos foram consistentes com os de aliscireno e amlodipina quando ambas as substâncias foram administradas isoladamente. Não houve novas toxicidades ou aumento da gravidade de toxicidades associadas a qualquer dos componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters de PVC/PCTFE – Alu:  
18 meses

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:  
18 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 30, 90 comprimidos  
Embalagem de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 56x1 comprimido  
Embalagens múltiplas de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 98x1 comprimido (2 embalagens de 49x1)

Blisters calendário de PA/Alu/PVC – Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 98 comprimidos (2 embalagens de 49) and 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/001-014

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de abril de 2011

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 10 mg de amlodipina (como besilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido ovalóide com bordo biselado, amarelo, convexo, com gravação “T7” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasilamlo é indicado para tratamento da hipertensão essencial em doentes adultos cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasilamlo é um comprimido por dia.

O efeito antihipertensivo é visível após 1 semana e o efeito é próximo do máximo dentro de cerca de 4 semanas. Se a pressão arterial permanecer não controlada após 4 a 6 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada até um máximo de 300 mg de aliscireno/10 mg de amlodipina. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

Rasilamlo pode ser administrado com outros medicamentos antihipertensores com exceção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou amlodipina em monoterapia*

Rasilamlo 150 mg/10 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com amlodipina 10 mg em monoterapia ou com Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Em doentes onde se observaram reações adversas limitantes da dose com qualquer um dos componentes em monoterapia, pode efetuar-se a mudança para Rasilamlo contendo uma dose mais baixa desse componente de modo a atingir reduções da pressão semelhantes.

Podem ser recomendado o aumento individual da dose com cada um dos componentes antes da mudança para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado e de acordo com a posologia acima mencionada, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação fixa.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a compromisso renal moderado (TFG 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respetivamente, ver secções 4.4 e 5.2). Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Afeção hepática*

Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave; por este motivo, a administração de Rasilamlo a doentes com afeção hepática deve ser feita com precaução.

### *Idosos (com mais de 65 anos)*

Existe pouca experiência com Rasilamlo, em particular em doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Consequentemente, recomenda-se precaução especial nestes doentes. A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Rasilamlo em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Rasilamlo é contra-indicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade por questões de segurança devido à potencial sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasilamlo deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Deve ser evitada a toma concomitante com sumo de fruta e/ou bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) (ver secção 4.5).

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou outros derivados da di-hidropiridina.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de Rasilamlo com um IECA ou um ARA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.
- Crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos (ver secções 4.2 e 5.3)

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Rasilamlo (ver secção 4.8).

Tal como com outros medicamentos antihipertensores, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

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

Foram notificadas hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente se associando medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). O duplo bloqueio do SRAA através da associação de aliscireno com um IECA ou um ARA, é portanto, não recomendado. Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

##### Insuficiência cardíaca

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de futuros acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Não existem dados sobre mortalidade e morbidade cardiovascular para aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 5.1).

Aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca tratados com furosemida ou torasemida (ver secção 4.5).

##### Risco de hipotensão sintomática

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Rasilamlo nos seguintes casos:

- Doentes com depleção de volume acentuada ou doentes com depleção de sódio (p. ex. doentes a tomar doses elevadas de diuréticos) ou
- Uso associado de aliscireno com outros medicamentos que atuam no SRAA.

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasilamlo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada. Em ensaios controlados de curta duração, com doentes com hipertensão não complicada tratados com Rasilamlo, a incidência de hipotensão foi baixa (0,2%).

##### Compromisso renal

Aliscireno não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  ou 1,70 mg/dl nas mulheres, e  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  ou 2,00 mg/dl nos homens, e /ou TFG estimada  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, deve ter-se precaução quando Rasilamlo é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal.. Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### Afeção hepática

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem. Recomenda-se precaução ao administrar Rasilamlo a doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Rasilamlo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

#### Reações anafiláticas e angioedema

Na experiência após comercialização observaram-se reações anafiláticas durante o tratamento com aliscireno (ver secção 4.8). Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA (ver secção 4.8).

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasilamlo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Os doentes devem ser informados que devem comunicar ao médico quaisquer sinais sugestivos de reações alérgicas, particularmente dificuldade em respirar ou engolir, edema da face, extremidades, olhos, lábios ou língua. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afetadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

### População pediátrica

Aliscireno é um substrato da *glicoproteína-P* (gp-P), e existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema transportador de gp-P imaturo. A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada (ver secções 5.2 e 5.3). Assim, Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade.

Dados de segurança limitados estão disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas desde os 6 até aos 18 anos (ver secções 4.8 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Rasilamlo

Não foram realizados estudos de interação de Rasilamlo com outros medicamentos.

Consequentemente, nesta secção apresenta-se a informação conhecida sobre interações com outros medicamentos para as substâncias ativas individualmente.

A administração conjunta de aliscireno e amlodipina não provoca alterações significativas na exposição farmacocinética no estado estacionário (AUC) e na concentração máxima ( $C_{max}$ ) de ambos os componentes em voluntários saudáveis.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- *Inibidores potentes da gp-P*

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a  $C_{max}$  de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a  $C_{max}$  de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respetivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contraindicado (ver secção 4.3).

*Não recomendado (ver secção 4.2)*

- *Sumo de fruta e bebidas contendo extratos de plantas*

A administração de sumo de fruta com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração de sumo de toranja com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a coadministração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. A coadministração de sumo de laranja ou maçã com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 62% na AUC de aliscireno ou num decréscimo de 63% na AUC de aliscireno, respetivamente. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que os componentes do sumo de fruta têm na inibição da captação de aliscireno, no trato gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de fruta não deve ser tomado com Rasilamlo. O efeito de bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) na absorção de aliscireno não foi estudado. No entanto, compostos potencialmente inibidores da absorção de aliscireno, por inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico, estão amplamente presentes em frutas, vegetais e muitos outros produtos vegetais. Desde modo, bebidas contendo extratos de plantas, incluindo chás de ervas, não devem ser tomadas em conjunto com Rasilamlo.

### *Duplo bloqueio do SRAA com aliscireno, ARA ou IECA*

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o SRAA através do uso combinado de IECA, ARA, ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

### *Precaução requerida com uso concomitante*

#### *- Interações com a gp-P*

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem portanto diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

#### *- Inibidores moderados da gp-P*

A coadministração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respetivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

#### *- Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico*

O uso concomitante de outros agentes que afetam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária.

#### *- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)*

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINE pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

#### *- Furosemida e torasemida*

A coadministração oral de aliscireno e furosemida não teve efeito na farmacocinética do aliscireno mas reduziu a exposição à furosemida em 20-30% (não foi investigado o efeito do aliscireno na furosemida administrada por via intramuscular ou via intravenosa). Após a coadministração de doses múltiplas de furosemida (60 mg/dia) com aliscireno (300 mg/dia) a doentes com insuficiência cardíaca, a excreção urinária de sódio e o volume de urina foram reduzidos durante as primeiras 4 horas em 31% e 24%, respetivamente, quando comparados a furosemida em monoterapia. O peso médio dos doentes tratados com furosemida e aliscireno 300 mg (84,6 kg) foi superior que o peso médio de doentes tratados apenas com furosemida (83,4 kg). Foram observadas alterações inferiores na farmacocinética e eficácia com aliscireno 150 mg/dia.

Os dados clínicos disponíveis não indicam que tenham sido utilizadas doses mais elevadas de torasemida após a coadministração com aliscireno. A excreção renal de torasemida é conhecida por ser mediada por transportadores de aniões orgânicos (TAO). Aliscireno é excretado minimamente por via renal, e apenas 0,6% da dose de aliscireno é recuperada na urina após administração oral (ver secção 5.2). No entanto, uma vez que foi demonstrado que aliscireno é um substrato para o polipéptido transportador de aniões orgânicos 1A2 (PTAO1A2) (ver interação com inibidores do polipéptido transportador de aniões orgânicos (PTAO)), existe um potencial para aliscireno reduzir a exposição plasmática de torasemida por uma interferência com o processo de absorção.

Em doentes tratados com aliscireno e furosemida oral ou torasemida, é portanto recomendável que os efeitos da furosemida ou torasemida sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, torasemida ou aliscireno, para evitar possíveis alterações no volume de fluido extracelular e possíveis situações de sobrecarga de volume (ver secção 4.4).

- *Varfarina*

Os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

- *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2). Os dados clínicos disponíveis não sugerem um efeito aditivo dos diferentes tipos de alimentos e/ou bebidas, no entanto, a potencial diminuição da biodisponibilidade de aliscireno devido a esse efeito aditivo não foi estudado e, por conseguinte, não pode ser excluída. A administração concomitante de aliscireno com sumo de fruta ou bebidas que contenham extratos de plantas, incluindo chás de ervas, deve ser evitada.

*Sem interações*

- Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-issossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.
- A coadministração de aliscireno quer com metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da  $C_{max}$  ou AUC de aliscireno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de aliscireno e a  $C_{max}$  aumentaram em 50%. A coadministração de aliscireno não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de aliscireno ou destes medicamentos coadministrados.
- A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por aliscireno.

- *Interações com CYP450*

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afete a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afetam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a coadministração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver outras referências à gp-P na secção 4.5).

- *Substratos da gp-P ou inibidores fracos*

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e  $C_{max}$  na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%. Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de aliscireno. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno.

- *Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)*

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de fruta).

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Precaução requerida com a utilização concomitante

- *Inibidores do CYP3A4*

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

- *Indutores do CYP3A4*

Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

- *Sumo de toranja*

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

- *Dantroleno (perfusão)*

Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.
- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

- Em estudos clínicos de interação a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Os profissionais de saúde que prescrevem Rasilamlo devem informar as mulheres com potencial para engravidar sobre o potencial risco durante a gravidez. Deve ser iniciada terapêutica anti-hipertensiva alternativa antes de planejar engravidar dado que Rasilamlo não deve ser utilizado em mulheres que planejem engravidar.

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. Aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e mortalidade neonatal. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, aliscireno não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planejem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi determinada. Os estudos de reprodução em ratos não revelaram toxicidade à exceção de atraso na data de parto e aumento da duração do parto nas doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano. (ver secção 5.3). A utilização na gravidez é apenas recomendada na ausência de alternativa mais segura e quando a própria doença representar um risco maior para a mãe e o feto.

Rasilamlo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasilamlo é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

Se for detetada gravidez durante a terapêutica, Rasilamlo deve ser interrompido, o mais rapidamente possível.

##### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno e/ou amlodipina são excretados no leite materno. Aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

Dado que a informação sobre a excreção de aliscireno e amlodipina no leite animal ou humano é insuficiente/limitada, não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes.

Consequentemente não se recomenda a utilização de Rasilamlo em mulheres a amamentar.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Rasilamlo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade com a utilização de Rasilamlo.

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou sonolência ao tomar Rasilamlo.

Os efeitos de amlodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomar amlodipina sentirem tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode ser comprometida.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Rasilamlo apresentado abaixo é baseado em estudos clínicos realizados com Rasilamlo e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais aliscireno e amlodipina. A informação de segurança de Rasilamlo em doentes com 75 anos de idade ou mais é limitada.

As reações adversas mais frequentes para Rasilamlo são hipotensão e edema periférico. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasilamlo (aliscireno ou amlodipina) e incluídas na lista tabelada de reações adversas podem ocorrer com Rasilamlo.

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas são apresentadas por frequência, encontrando-se a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas observadas com Rasilamlo ou em monoterapia com um ou ambos os componentes estão incluídas na tabela abaixo. Para as reações adversas observadas com mais de um componente de uma associação de dose fixa, a frequência mais alta é listada na tabela abaixo.

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito raros	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros	Reação anafilática <sup>a</sup> , reações de hipersensibilidade <sup>a</sup>
Muito raros	Reações alérgicas <sup>am</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito raros	Hiperglicemia <sup>am</sup>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes	Insónia <sup>am</sup> , alterações de humor (incluindo ansiedade) <sup>am</sup> , depressão <sup>am</sup>
Raros	Confusão <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Sonolência <sup>am</sup> , cefaleias (especialmente no início do tratamento) <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Tremor <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , síncope <sup>am</sup> , hipostesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Muito raros	Hipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periférica <sup>am</sup>
<b>Afeções oculares</b>	
Pouco frequentes	Alteração da visão (incluindo diplopia) <sup>am</sup>

<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Pouco frequentes	Acufenos <sup>am</sup>
Desconhecido	Vertigens <sup>a</sup>
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes	Tonturas <sup>a,am</sup> , palpitações <sup>a,am</sup> , edema periférico <sup>c,a,am,*</sup>
Muito raros	Enfarte do miocárdio <sup>am</sup> , arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial) <sup>am</sup>
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Rubor <sup>am</sup> , hipotensão <sup>c,a,am</sup>
Muito raros	Vasculite <sup>am</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia <sup>a, am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Diarreia <sup>a</sup> , dor abdominal <sup>am</sup> , náuseas <sup>a,am</sup>
Pouco frequentes	Vômitos <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação) <sup>am</sup> , boca seca <sup>am</sup>
Muito raros	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hiperplasia gengival <sup>am</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite <sup>a,am</sup> , icterícia <sup>a,am</sup> , aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase) <sup>am</sup>
Desconhecido	Afeção hepática <sup>a,**</sup> , insuficiência hepática <sup>a,***</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , necrólise epidérmica tóxica (NEP) <sup>a</sup> , reações da mucosa oral <sup>a</sup> , erupção cutânea <sup>a,am</sup> , prurido <sup>a,am</sup> , urticária <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , púrpura <sup>am</sup> , descoloração da pele <sup>am</sup> , hiperidrose <sup>am</sup> , exantema <sup>am</sup>
Raros	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Muito raros	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , edema de Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilidade <sup>am</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia <sup>a,am</sup> , Edema dos tornozelos <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Mialgia <sup>am</sup> , câibras <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda <sup>a</sup> , compromisso renal <sup>a</sup> , distúrbios de micção <sup>am</sup> , nictúria <sup>am</sup> , aumento da frequência urinária <sup>am</sup>
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>

<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Fadiga <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Dor no tórax <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dor <sup>am</sup> , mal-estar <sup>am</sup>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes	Hipercaliemia <sup>a</sup>
Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas <sup>a</sup> , aumento de peso <sup>am</sup> , perda de peso <sup>am</sup>
Raros	Diminuição da hemoglobina <sup>a</sup> , diminuição do hematócrito <sup>a</sup> , aumento dos níveis de creatinina no sangue <sup>a</sup>
Desconhecido:	Hiponatremia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reação adversa observada com Rasilamlo

<sup>a</sup> Reação adversa observada em monoterapia com aliscireno

<sup>am</sup> Reação adversa observada em monoterapia com amlodipina

\* Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A reação adversa mais frequentemente notificada com Rasilamlo em ensaios clínicos foi edema periférico, que ocorreu com uma frequência menor ou igual à verificada com doses correspondentes de amlodipina, mas superior à de aliscireno.

\*\* Casos isolados de afeção hepática com sintomas clínicos e evidência laboratorial de disfunção hepática mais grave.

\*\*\* Incluindo um caso de ‘insuficiência hepática fulminante’ notificado após a comercialização, para o qual a relação de causalidade com aliscireno não pode ser excluída.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasilamlo mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

Descrição de reações adversas selecionadas:

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a terapêutica com aliscireno.

Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reações de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência após a comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (IECA ou ARA).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA.

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas foram também notificadas na experiência após comercialização (ver secção 4.4).

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reação de hipersensibilidade/angioedema em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda na experiência pós-comercialização em doentes em risco (ver secção 4.4).

#### *Resultados laboratoriais*

Em ensaios clínicos controlados, a administração de aliscireno raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, aliscireno não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respetivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### *População pediátrica*

Com base na quantidade limitada de dados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas com 6-17 anos de idade, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas esperadas em crianças são semelhantes ao observado em adultos hipertensos. Quanto a outros inibidores do SRAA, cefaleia é um acontecimento adverso frequente em crianças tratadas com aliscireno.

#### *Amlodipina*

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Não existe experiência de sobredosagem com Rasilamlo. As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasilamlo seriam hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensor do aliscireno e amlodipina.

Com aliscireno, a manifestação mais provável de sobredosagem seria hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensivo do aliscireno.

Com amlodipina, os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem poderia resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até e incluindo, choque com desfecho fatal.

## Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática com Rasilamlo, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

A hipotensão clinicamente significativa devida a sobredosagem de amlodipina requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização cardíaca frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de líquidos circulante e débito urinário.

A vasoconstrição pode auxiliar a restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial desde que não existam contraindicações à sua utilização. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica para reverter os efeitos do bloqueio dos canais do cálcio.

A lavagem gástrica pode justificar-se nalguns casos. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina.

Dado que a amlodipina é fortemente ligada às proteínas plasmáticas, não é provável que a amlodipina seja eliminada por hemodiálise.

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (<2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobreexposição a aliscireno.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidores da renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dois fármacos antihipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina e amlodipina que pertence à classe dos antagonistas do cálcio.

#### Rasilamlo

O uso de terapêutica da associação com aliscireno e amlodipina advém da ação destes dois medicamentos em sistemas diferentes mas complementares que regulam a pressão arterial. Os antagonistas dos canais do cálcio atuam prevenindo a entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular através das paredes dos vasos sanguíneos, evitando deste modo a contração das células do músculo liso e a vasoconstrição. Os inibidores da renina suprimem a atividade enzimática da renina e deste modo, impedem a formação de Angiotensina II, a principal molécula efetora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A Angiotensina II provoca vasoconstrição e reabsorção de água e sódio. Assim, a amlodipina inibe diretamente a vasoconstrição e reduz a resistência vascular, enquanto o aliscireno, controlando a produção de Angiotensina II, pode também inibir a vasoconstrição mas além disso regula os níveis de água e sódio para os níveis necessários em condições normotensionais. A ação combinada de aliscireno e amlodipina sobre estes dois fatores centrais reguladores da pressão arterial (vasoconstrição e efeitos hipertensivos mediados pelo SRAA) resulta em efeitos antihipertensivos mais eficazes do que os observados com monoterapia.

Rasilamlo foi estudado em ensaios clínicos controlados com placebo e com substância ativa e ensaios de longa duração que incluíram um total de 5.570 doentes hipertensos com hipertensão ligeira a moderada (pressão arterial diastólica entre 90 mmHg e 109 mmHg).

Em doentes hipertensos não controlados pelos componentes em monoterapia, a administração única uma vez por dia de Rasilamlo produziu reduções dependentes da dose clinicamente significativas tanto na pressão sistólica como diastólica.

Quando administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina, o Rasilamlo provocou reduções na pressão arterial superiores após uma semana de tratamento do que os componentes em monoterapia e atinge-se um efeito próximo do máximo após quatro semanas de terapêutica.

Num estudo em 820 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com aliscireno 300 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 300 mg/10 mg produziu reduções, com significado estatístico, na pressão arterial sistólica/diastólica média de 18,0/13,1 mmHg significativamente superiores ao aliscireno 300 mg em monoterapia. A associação na dose de 300 mg/5 mg também revelou uma redução da pressão arterial estatisticamente significativamente superior à de aliscireno 300 mg em monoterapia. Num subgrupo de 584 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial sistólica/diastólica média de 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg para as dosagens de 300/5 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com 300 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 847 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com amlodipina 10 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg produziu reduções da pressão arterial sistólica/diastólica médias de 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg respetivamente, que foram estatisticamente superiores às da amlodipina 10 mg em monoterapia. Num subgrupo de 549 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial diastólica/diastólica média de 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg para as dosagens de 150/10 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com amlodipina 10 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 545 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente a 5 mg amlodipina, a associação de aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg resultou numa maior redução da pressão arterial do que nos doentes que permaneceram com 5 mg de amlodipina.

Num estudo fatorial de 8 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de grupos paralelos com 1.688 doentes aleatorizados com hipertensão ligeira a moderada, o tratamento com Rasilamlo com doses de 159 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produziu reduções de pressão arterial relacionadas com a dose clinicamente significativas (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, respetivamente, comparativamente com 15,4/10,2 mmHg para aliscireno 300 mg, 21,0/13,8 mmHg para amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg com placebo numa população de doentes com pressão arterial média inicial de 157,3/99,7 mmHg. Estes tiveram significado estatístico *versus* placebo e aliscireno em todas as doses. As reduções da pressão arterial com a associação mantiveram-se durante todo o intervalo de 24 horas. Num subgrupo de 1.069 doentes, Rasilamlo produziu reduções na pressão arterial médias (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

A segurança do Rasilamlo foi avaliada em estudos até um ano de duração.

Atualmente desconhecem-se os efeitos de Rasilamlo em todas as causas e mortalidade cardiovascular e na morbidade cardiovascular e lesão dos órgãos-alvo.

Rasilamlo tem sido administrado a mais de 2.800 doentes em ensaios clínicos completos, incluindo em 372 doentes durante um ano ou mais. A terapêutica com Rasilamlo em doses até 300 mg/10 mg teve uma incidência global de efeitos adversos semelhante à dos componentes em monoterapia. A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com sexo, idade, índice de massa corporal, raça ou etnia. Não ocorreram novas reações adversas especificamente com Rasilamlo para além das associadas às monoterapias já conhecidas. Num estudo, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo em 1.688 doentes com hipertensão ligeira a moderada, a interrupção do tratamento devida a acontecimentos clínicos adversos ocorreu em 1,7% dos doentes tratados com Rasilamlo *versus* 1,5% dos doentes que receberam placebo.

### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor direto, ativo por via oral, não-péptido, potente e seletivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros medicamentos com ação sobre o SRAA IECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros medicamentos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

### *Hipertensão*

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Aliscireno foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com aliscireno em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de medicamentos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), aliscireno 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estão disponíveis estudos com terapêuticas de associação para aliscireno associado ao diurético - hidroclorotiazida e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Aliscireno provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com aliscireno em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente ( $< 1\%$ ) durante a terapêutica associada com outros medicamentos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores de base após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, não foram detetadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objetivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados finais do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,097 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95,4%: entre 0,987, 1,218, bilateral  $p=0,0787$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (38,2% *versus* 30,3%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,5% *versus* 12,4%), hipercalemia (39,1% *versus* 29,0%), reações associadas a hipotensão (19,9% *versus* 16,3%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% *versus* 2,7%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

150 mg de aliscireno (se tolerado aumentado para 300 mg) adicionado à terapêutica convencional, foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação em 1.639 doentes com fração de ejeção reduzida, hospitalizados devido a um episódio de insuficiência cardíaca aguda (NYHA classe III-IV) que estavam hemodinamicamente inicialmente estáveis. O parâmetro de avaliação primário foi morte cardiovascular ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca no período de 6 meses, os parâmetros de avaliação secundários foram avaliados no período de 12 meses.

O estudo não demonstrou benefício de aliscireno quando administrado adicionalmente à terapêutica padrão para a insuficiência cardíaca aguda e demonstrou risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares em doentes com diabetes *mellitus*. Os resultados do estudo indicaram um efeito não significativo de aliscireno com uma taxa de risco de 0,92 (Intervalo de Confiança 95%: 0,76-1,12,  $p=0,41$  aliscireno *versus* placebo). Foram notificados diferentes efeitos de tratamento de aliscireno para a mortalidade global no período de 12 meses dependente da condição de diabetes *mellitus*. No subgrupo de doentes com diabetes *mellitus* a taxa de risco foi de 1,64 favorável a placebo (Intervalo de Confiança 95%: 1,15-2,33), enquanto que a taxa de risco no subgrupo de doentes sem diabetes foi 0,69 favorável a aliscireno (Intervalo de Confiança 95%: 0,50-0,94); valor  $p$  de interação =0,0003. Foi observado um aumento da incidência de hipercaliemia (20,9% *versus* 17,5%) compromisso renal/insuficiência renal (16,6% *versus* 12,1%) e hipotensão (17,1% *versus* 12,6%) no grupo de aliscireno comparativamente com placebo e foi superior em doentes com diabetes.

São ainda desconhecidos os efeitos de aliscireno na mortalidade e morbidade cardiovasculares.

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco ativo, utilizando eletrocardiograma convencional e de Holter.

#### Amlodipina

O componente amlodipina de Rasilamlo inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação antihipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina.

O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extracelulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e num aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

Tais como com outros bloqueadores da entrada do cálcio, as determinações hemodinâmicas da função cardíaca em repouso e durante exercício (ou *pacing*) em doentes com função ventricular normal tratados com amlodipina demonstraram geralmente um pequeno aumento no índice cardíaco, sem influência significativa na  $dP/dt$  (*delta pressure/delta time*) ou na pressão ou volume ventricular esquerda diastólica. Em estudos hemodinâmicos, a amlodipina não foi associada a um efeito inotrópico negativo quando administrada no intervalo de doses terapêuticas a animais ou a seres humanos, mesmo quando administrada simultaneamente com bloqueadores beta a seres humanos.

A amlodipina não altera a função nodal sinoauricular ou a condução auriculo-ventricular em animais intactos ou em seres humanos. Em estudos clínicos nos quais a amlodipina foi administrada em associação com bloqueadores beta a doentes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

Amlodipina demonstrou efeitos clínicos benéficos em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença das artérias coronárias diagnosticada angiograficamente.

#### *Utilização em doentes com insuficiência cardíaca*

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, dado que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

#### *Utilização em doentes com hipertensão*

Um estudo de morbilidade-mortalidade, em dupla ocultação, aleatorizado, denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* foi realizado para comparar terapêuticas mais recentes: amlodipina 2,5-10 mg/por dia (antagonista dos canais do cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha com diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg por dia na hipertensão ligeira a moderada.

Um total de 33.357 doentes hipertensos com idade igual ou superior a 55 anos foram aleatorizados e acompanhados durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional de doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio anterior ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes da inclusão) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol - lipoproteína de alta densidade <35 mg/dl ou <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), fumador atual (21,9%).

O objetivo primário foi um conjunto de doença coronária fatal ou enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona: razão do risco (RR) 0,98; 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Entre os objetivos secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um objetivo cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina comparativamente com o grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona RR 0,96; 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rasilamlo em todos os sub-grupos da população pediátrica em hipertensão essencial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Aliscireno

#### *Absorção*

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. No estado estacionário, refeições com baixo teor de gordura reduziram a  $C_{max}$  em 76% e a  $AUC_{0-tau}$  em 67% em doentes hipertensos. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### *Transportadores*

Nos estudos pré-clínicos verificou-se que MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) é o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno.

### *Distribuição*

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

### *Biotransformação e eliminação*

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de ~2,3 e 2,6-vezes, respetivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos com idades dos 6 aos 17 anos) que receberam doses diárias de aliscireno de 2 mg/kg ou 6 mg/kg administradas como granulado (3,125 mg/comprimido), os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes aos dos adultos. Os resultados deste estudo não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido humano MDR1 sugerem um padrão de idade e tecido dependente da maturação do transportador MDR1 (gp-P). Foi observada uma elevada variabilidade inter-individual dos níveis de expressão do ARNm (até 600 vezes). A expressão de ARNm MDR1 hepática foi significativamente menor nas amostras de fetos, recém-nascidos e bebés até 23 meses.

A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada. Existe um potencial para a sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema MDR1 (gp-P) imaturo. Ver “Transportadores” acima e secções 4.2, 4.4 e 5.3).

### Amlodipina

#### *Absorção*

Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

#### *Distribuição*

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que em doentes hipertensos aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação está ligado às proteínas plasmáticas.

### *Biotransformação e eliminação*

A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos, com 10% do composto original e 60% dos metabolitos excretados na urina.

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias.

### *Linearidade*

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear entre o intervalo de dose terapêutica de 5 mg e 10 mg.

### Aliscireno/amlodipina

Após administração oral de Rasilamlo, a mediana do tempo de pico de concentração plasmática é de 3 horas para aliscireno e 8 horas para amlodipina. A taxa e a extensão da absorção de Rasilamlo em jejum são semelhantes às do aliscireno e amlodipina quando administradas em monoterapia. Não foi efetuado estudo de bioequivalência de Rasilamlo associado a uma refeição ligeira.

Os resultados de um estudo para avaliar o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão, com elevado teor de gordura, com comprimidos da associação fixa 300 mg/10 mg mostraram que a refeição reduziu a taxa e a extensão da absorção do comprimido de aliscireno na associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à do aliscireno em monoterapia. Consistente com a formulação em monoterapia, a refeição não tem efeito na farmacocinética da amlodipina no comprimido de associação fixa.

### Características nos doentes

#### *Aliscireno*

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (>65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na  $C_{max}$  inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com afeção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afeção hepática ligeira a grave.

### *Amlodipina*

O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração da amlodipina tem tendência a diminuir com consequentes aumentos na AUC e semivida de eliminação em doentes idosos. Aumentos da AUC e semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva eram previsíveis no grupo de doentes deste estudo (ver secção 4.4).

Um estudo de farmacocinética populacional foi realizado em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com idade entre 6 e 12 anos e 28 doentes com idades entre 13 a 17 anos) que receberam entre 1,25 e 20 mg de amlodipina administrada uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças de 6 a 12 anos e em adolescentes de 13 a 17 anos de idade a depuração oral típica (CL/F) foi de 22,5 e 27,4 l/h, respetivamente, em homens e 16,4 e 21,3 l/h, respetivamente, nas mulheres. Uma grande variabilidade na exposição entre indivíduos foi observada. Os dados observados em crianças com idade inferior a 6 anos são limitados.

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal.

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Os doentes com afeção hepática apresentam uma depuração reduzida da amlodipina, com o consequente aumento da AUC de aproximadamente 40-60%. Recomenda-se, portanto, precaução em doentes com afeção hepática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Aliscireno

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não tiveram significado estatístico. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no ser humano na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequados a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em seres humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

### *Estudos em Animais Juvenis*

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos juvenis de 8 dias pós-parto durante 4 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foram observadas mortalidade aguda elevada (em poucas horas) e morbidade grave nas doses de 100 e 300 mg/kg/dia (2,3 e 6,8 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida e ocorrendo sem sinais ou sintomas prodrômicos. A razão de dose letal 100 mg/kg/dia e nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 30 mg/kg/dia é inesperadamente baixa.

Um outro estudo de toxicidade de dose repetida foi realizado em ratos juvenis de 14 dias pós-parto, durante 8 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foi observada mortalidade retardada na dose de 300 mg/kg/dia (8,5 vezes a MRHD em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida.

Para os ratos juvenis sobreviventes, não foram observados efeitos sobre o desempenho comportamental ou reprodutivo.

A exposição a aliscireno no plasma (AUC) foi aproximadamente 4 vezes superior em ratos com 8 dias do que em ratos com 14 dias a 100 mg/kg/dia. A exposição a aliscireno no plasma em ratos com 14 dias foi entre 85 e 387 vezes superior à de ratos adultos com 64 dias.

Um estudo de dose única foi realizado em ratos juvenis com 14, 21, 24, 28, 31, ou 36 dias de idade pós-parto. Não foi observada toxicidade significativa ou mortalidade. A exposição plasmática foi aproximadamente 100 vezes superior em ratos com 14 dias de idade e 3 vezes superior em ratos com 21 dias, comparativamente a ratos adultos.

Foi realizado um estudo mecanístico para estudar a relação entre a idade, a exposição a aliscireno e expressão de MDR1 e OATP2 na maturação em ratos. Os resultados demonstraram que as alterações de desenvolvimento da exposição a aliscireno estão correlacionadas com a ontogenia da maturação do transportador no jejuno, fígado, rim e cérebro.

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em ratos com 8 a 28 dias de idade após a administração intravenosa de aliscireno 3 mg/kg. A depuração de aliscireno aumentou de uma forma dependente da idade. A depuração de aliscireno em ratos com 8 ou 14 dias foi semelhante, mas nestas idades a depuração foi apenas cerca de 23% da depuração em ratos com 21 dias e 16% da depuração em ratos com 28 dias de idade.

Estes estudos indicam que a exposição excessiva a aliscireno (> 400 vezes superior em ratos com 8 dias, em comparação com ratos adultos) e a elevada toxicidade aguda em ratos juvenis são causadas por MDR1 imaturo, o que sugere que, em doentes pediátricos com MDR1 imaturo, existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

Os dados de segurança da amlodipina, tanto clínicos como não clínicos, encontram-se bem estabelecidos.

### *Toxicologia reprodutiva*

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

### *Compromisso da fertilidade*

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

### *Carcinogénese, mutagénese*

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar\*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Rasilamlo

Os estudos de segurança pré-clínica demonstraram que a associação de aliscireno e amlodipina foi bem tolerada em ratos. Os resultados de estudos de 2 semanas e de 13 semanas de toxicidade oral em ratos foram consistentes com os de aliscireno e amlodipina quando ambas as substâncias foram administradas isoladamente. Não houve novas toxicidades ou aumento da gravidade de toxicidades associadas a qualquer dos componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters de PVC/PCTFE – Alu:  
18 meses

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:  
18 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 30, 90 comprimidos  
Embalagem de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 56x1 comprimido  
Embalagens múltiplas de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 98x1 comprimido (2 embalagens de 49x1)

Blisters calendário de PA/Alu/PVC – Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 98 comprimidos (2 embalagens de 49) and 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/015-028

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de abril de 2011

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 5 mg de amlodipina (como besilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido ovalóide com bordo biselado, amarelo-escuro, convexo, com gravação “T11” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasilamlo é indicado para tratamento da hipertensão essencial em doentes adultos cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasilamlo é um comprimido por dia.

O efeito antihipertensivo é visível após 1 semana e o efeito é próximo do máximo dentro de cerca de 4 semanas. Se a pressão arterial permanecer não controlada após 4 a 6 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada até um máximo de 300 mg de aliscireno/10 mg de amlodipina. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

Rasilamlo pode ser administrado com outros medicamentos antihipertensores com exceção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou amlodipina em monoterapia*

Rasilamlo 300 mg/5 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 300 mg em monoterapia ou com Rasilamlo 150 mg/5 mg.

Em doentes onde se observaram reações adversas limitantes da dose com qualquer um dos componentes em monoterapia, pode efetuar-se a mudança para Rasilamlo contendo uma dose mais baixa desse componente de modo a atingir reduções da pressão semelhantes.

Podem ser recomendado o aumento individual da dose com cada um dos componentes antes da mudança para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado e de acordo com a posologia acima mencionada, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação fixa.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a compromisso renal moderado (TFG 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respetivamente, ver secções 4.4 e 5.2). Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Afeção hepática*

Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave; por este motivo, a administração de Rasilamlo a doentes com afeção hepática deve ser feita com precaução.

### *Idosos (com mais de 65 anos)*

Existe pouca experiência com Rasilamlo, em particular em doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Consequentemente, recomenda-se precaução especial nestes doentes. A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Rasilamlo em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade por questões de segurança devido à potencial sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasilamlo deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Deve ser evitada a toma concomitante com sumo de fruta e/ou bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) (ver secção 4.5).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou outros derivados da di-hidropiridina.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de Rasilamlo com um IECA ou um ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.
- Crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos (ver secções 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Rasilamlo (ver secção 4.8).

Tal como com outros medicamentos antihipertensores, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

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

Foram notificadas hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente se associando medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). O duplo bloqueio do SRAA através da associação de aliscireno com um IECA ou um ARA, é portanto, não recomendado. Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

##### Insuficiência cardíaca

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de futuros acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Não existem dados sobre mortalidade e morbidade cardiovascular para aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 5.1).

Aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca tratados com furosemida ou torasemida (ver secção 4.5).

##### Risco de hipotensão sintomática

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Rasilamlo nos seguintes casos:

- Doentes com depleção de volume acentuada ou doentes com depleção de sódio (p. ex. doentes a tomar doses elevadas de diuréticos) ou
- Uso associado de aliscireno com outros medicamentos que atuam no SRAA.

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasilamlo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada. Em ensaios controlados de curta duração, com doentes com hipertensão não complicada tratados com Rasilamlo, a incidência de hipotensão foi baixa (0,2%).

##### Compromisso renal

Aliscireno não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  ou 1,70 mg/dl nas mulheres, e  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  ou 2,00 mg/dl nos homens, e /ou TFG estimada  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, deve ter-se precaução quando Rasilamlo é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### Afeção hepática

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem. Recomenda-se precaução ao administrar Rasilamlo a doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Rasilamlo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

#### Reações anafiláticas e angioedema

Na experiência após comercialização observaram-se reações anafiláticas durante o tratamento com aliscireno (ver secção 4.8). Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA (ver secção 4.8).

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasilamlo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Os doentes devem ser informados que devem comunicar ao médico quaisquer sinais sugestivos de reações alérgicas, particularmente dificuldade em respirar ou engolir, edema da face, extremidades, olhos, lábios ou língua. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afetadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

### População pediátrica

Aliscireno é um substrato da *glicoproteína-P* (gp-P), e existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema transportador de gp-P imaturo. A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada (ver secções 5.2 e 5.3). Assim, Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade.

Dados de segurança limitados estão disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas desde os 6 até aos 18 anos (ver secções 4.8 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Rasilamlo

Não foram realizados estudos de interação de Rasilamlo com outros medicamentos.

Consequentemente, nesta secção apresenta-se a informação conhecida sobre interações com outros medicamentos para as substâncias ativas individualmente.

A administração conjunta de aliscireno e amlodipina não provoca alterações significativas na exposição farmacocinética no estado estacionário (AUC) e na concentração máxima ( $C_{max}$ ) de ambos os componentes em voluntários saudáveis.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- *Inibidores potentes da gp-P*

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a  $C_{max}$  de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a  $C_{max}$  de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respetivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contraindicado (ver secção 4.3).

*Não recomendado (ver secção 4.2)*

- *Sumo de fruta e bebidas contendo extratos de plantas*

A administração de sumo de fruta com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração de sumo de toranja com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a coadministração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. A coadministração de sumo de laranja ou maçã com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 62% na AUC de aliscireno ou num decréscimo de 63% na AUC de aliscireno, respetivamente. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que os componentes do sumo de fruta têm na inibição da captação de aliscireno, no trato gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de fruta não deve ser tomado com Rasilamlo. O efeito de bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) na absorção de aliscireno não foi estudado. No entanto, compostos potencialmente inibidores da absorção de aliscireno, por inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico, estão amplamente presentes em frutas, vegetais e muitos outros produtos vegetais. Desde modo, bebidas contendo extratos de plantas, incluindo chás de ervas, não devem ser tomadas em conjunto com Rasilamlo.

### *Duplo bloqueio do SRAA com aliscireno, ARA ou IECA*

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o SRAA através do uso combinado de IECA, ARA, ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

### *Precaução requerida com uso concomitante*

#### *- Interações com a gp-P*

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem portanto diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

#### *- Inibidores moderados da gp-P*

A coadministração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respetivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

#### *- Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico*

O uso concomitante de outros agentes que afetam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária.

#### *- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)*

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINE pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

#### *- Furosemida e torasemida*

A coadministração oral de aliscireno e furosemida não teve efeito na farmacocinética do aliscireno mas reduziu a exposição à furosemida em 20-30% (não foi investigado o efeito do aliscireno na furosemida administrada por via intramuscular ou via intravenosa). Após a coadministração de doses múltiplas de furosemida (60 mg/dia) com aliscireno (300 mg/dia) a doentes com insuficiência cardíaca, a excreção urinária de sódio e o volume de urina foram reduzidos durante as primeiras 4 horas em 31% e 24%, respetivamente, quando comparados a furosemida em monoterapia. O peso médio dos doentes tratados com furosemida e aliscireno 300 mg (84,6 kg) foi superior que o peso médio de doentes tratados apenas com furosemida (83,4 kg). Foram observadas alterações inferiores na farmacocinética e eficácia com aliscireno 150 mg/dia.

Os dados clínicos disponíveis não indicam que tenham sido utilizadas doses mais elevadas de torasemida após a coadministração com aliscireno. A excreção renal de torasemida é conhecida por ser mediada por transportadores de aniões orgânicos (TAO). Aliscireno é excretado minimamente por via renal, e apenas 0,6% da dose de aliscireno é recuperada na urina após administração oral (ver secção 5.2). No entanto, uma vez que foi demonstrado que aliscireno é um substrato para o polipéptido transportador de aniões orgânicos 1A2 (PTAO1A2) (ver interação com inibidores do polipéptido transportador de aniões orgânicos (PTAO)), existe um potencial para aliscireno reduzir a exposição plasmática de torasemida por uma interferência com o processo de absorção.

Em doentes tratados com aliscireno e furosemida oral ou torasemida, é portanto recomendável que os efeitos da furosemida ou torasemida sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, torasemida ou aliscireno, para evitar possíveis alterações no volume de fluido extracelular e possíveis situações de sobrecarga de volume (ver secção 4.4).

- *Varfarina*

Os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

- *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2). Os dados clínicos disponíveis não sugerem um efeito aditivo dos diferentes tipos de alimentos e/ou bebidas, no entanto, a potencial diminuição da biodisponibilidade de aliscireno devido a esse efeito aditivo não foi estudado e, por conseguinte, não pode ser excluída. A administração concomitante de aliscireno com sumo de fruta ou bebidas que contenham extratos de plantas, incluindo chás de ervas, deve ser evitada.

*Sem interações*

- Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-issossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.
- A coadministração de aliscireno quer com metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da  $C_{max}$  ou AUC de aliscireno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de aliscireno e a  $C_{max}$  aumentaram em 50%. A coadministração de aliscireno não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de aliscireno ou destes medicamentos coadministrados.
- A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por aliscireno.

- *Interações com CYP450*

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afete a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afetam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a coadministração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver outras referências à gp-P na secção 4.5).

- *Substratos da gp-P ou inibidores fracos*

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e  $C_{max}$  na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%. Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de aliscireno. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno.

- *Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)*

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de fruta).

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Precaução requerida com a utilização concomitante

- *Inibidores do CYP3A4*

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

- *Indutores do CYP3A4*

Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

- *Sumo de toranja*

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

- *Dantroleno (perfusão)*

Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.
- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

- Em estudos clínicos de interação a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Os profissionais de saúde que prescrevem Rasilamlo devem informar as mulheres com potencial para engravidar sobre o potencial risco durante a gravidez. Deve ser iniciada terapêutica anti-hipertensiva alternativa antes de planejar engravidar dado que Rasilamlo não deve ser utilizado em mulheres que planejem engravidar.

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. Aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e mortalidade neonatal. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, aliscireno não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planejem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi determinada. Os estudos de reprodução em ratos não revelaram toxicidade à exceção de atraso na data de parto e aumento da duração do parto nas doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano. (ver secção 5.3). A utilização na gravidez é apenas recomendada na ausência de alternativa mais segura e quando a própria doença representar um risco maior para a mãe e o feto.

Rasilamlo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasilamlo é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

Se for detetada gravidez durante a terapêutica, Rasilamlo deve ser interrompido, o mais rapidamente possível.

##### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno e/ou amlodipina são excretados no leite materno. Aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

Dado que a informação sobre a excreção de aliscireno e amlodipina no leite animal ou humano é insuficiente/limitada, não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Consequentemente não se recomenda a utilização de Rasilamlo em mulheres a amamentar.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Rasilamlo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade com a utilização de Rasilamlo.

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou sonolência ao tomar Rasilamlo.

Os efeitos de amlodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomar amlodipina sentirem tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode ser comprometida.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Rasilamlo apresentado abaixo é baseado em estudos clínicos realizados com Rasilamlo e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais aliscireno e amlodipina. A informação de segurança de Rasilamlo em doentes com 75 anos de idade ou mais é limitada.

As reações adversas mais frequentes para Rasilamlo são hipotensão e edema periférico. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasilamlo (aliscireno ou amlodipina) e incluídas na lista tabelada de reações adversas podem ocorrer com Rasilamlo.

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas são apresentadas por frequência, encontrando-se a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas observadas com Rasilamlo ou em monoterapia com um ou ambos os componentes estão incluídas na tabela abaixo. Para as reações adversas observadas com mais de um componente de uma associação de dose fixa, a frequência mais alta é listada na tabela abaixo.

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito raros	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros	Reação anafilática <sup>a</sup> , reações de hipersensibilidade <sup>a</sup>
Muito raros	Reações alérgicas <sup>am</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito raros	Hiperglicemia <sup>am</sup>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes	Insónia <sup>am</sup> , alterações de humor (incluindo ansiedade) <sup>am</sup> , depressão <sup>am</sup>
Raros	Confusão <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Sonolência <sup>am</sup> , cefaleias (especialmente no início do tratamento) <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Tremor <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , síncope <sup>am</sup> , hipostesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Muito raros	Hipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periférica <sup>am</sup>
<b>Afeções oculares</b>	
Pouco frequentes	Alteração da visão (incluindo diplopia) <sup>am</sup>

<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Pouco frequentes	Acufenos <sup>am</sup>
Desconhecido	Vertigens <sup>a</sup>
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes	Tonturas <sup>a,am</sup> , palpitações <sup>a,am</sup> , edema periférico <sup>c,a,am,*</sup>
Muito raros	Enfarte do miocárdio <sup>am</sup> , arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial) <sup>am</sup>
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Rubor <sup>am</sup> , hipotensão <sup>c,a,am</sup>
Muito raros	Vasculite <sup>am</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia <sup>a, am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Diarreia <sup>a</sup> , dor abdominal <sup>am</sup> , náuseas <sup>a,am</sup>
Pouco frequentes	Vômitos <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação) <sup>am</sup> , boca seca <sup>am</sup>
Muito raros	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hiperplasia gengival <sup>am</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite <sup>a,am</sup> , icterícia <sup>a,am</sup> , aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase) <sup>am</sup>
Desconhecido	Afeção hepática <sup>a,**</sup> , insuficiência hepática <sup>a,***</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , necrólise epidérmica tóxica (NEP) <sup>a</sup> , reações da mucosa oral <sup>a</sup> , erupção cutânea <sup>a,am</sup> , prurido <sup>a,am</sup> , urticária <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , púrpura <sup>am</sup> , descoloração da pele <sup>am</sup> , hiperidrose <sup>am</sup> , exantema <sup>am</sup>
Raros	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Muito raros	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , edema de Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilidade <sup>am</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia <sup>a,am</sup> , Edema dos tornozelos <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Mialgia <sup>am</sup> , câibras <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda <sup>a</sup> , compromisso renal <sup>a</sup> , distúrbios de micção <sup>am</sup> , nictúria <sup>am</sup> , aumento da frequência urinária <sup>am</sup>
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>

<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Fadiga <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Dor no tórax <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dor <sup>am</sup> , mal-estar <sup>am</sup>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes	Hipercaliemia <sup>a</sup>
Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas <sup>a</sup> , aumento de peso <sup>am</sup> , perda de peso <sup>am</sup>
Raros	Diminuição da hemoglobina <sup>a</sup> , diminuição do hematócrito <sup>a</sup> , aumento dos níveis de creatinina no sangue <sup>a</sup>
Desconhecido:	Hiponatremia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reação adversa observada com Rasilamlo

<sup>a</sup> Reação adversa observada em monoterapia com aliscireno

<sup>am</sup> Reação adversa observada em monoterapia com amlodipina

\* Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A reação adversa mais frequentemente notificada com Rasilamlo em ensaios clínicos foi edema periférico, que ocorreu com uma frequência menor ou igual à verificada com doses correspondentes de amlodipina, mas superior à de aliscireno.

\*\* Casos isolados de afeção hepática com sintomas clínicos e evidência laboratorial de disfunção hepática mais grave.

\*\*\* Incluindo um caso de 'insuficiência hepática fulminante' notificado após a comercialização, para o qual a relação de causalidade com aliscireno não pode ser excluída.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasilamlo mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

Descrição de reações adversas selecionadas:

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a terapêutica com aliscireno.

Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reações de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência após a comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (IECA ou ARA).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA.

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas foram também notificadas na experiência após comercialização (ver secção 4.4).

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reação de hipersensibilidade/angioedema em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda na experiência pós-comercialização em doentes em risco (ver secção 4.4).

#### *Resultados laboratoriais*

Em ensaios clínicos controlados, a administração de aliscireno raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, aliscireno não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respetivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### *População pediátrica*

Com base na quantidade limitada de dados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas com 6-17 anos de idade, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas esperadas em crianças são semelhantes ao observado em adultos hipertensos. Quanto a outros inibidores do SRAA, cefaleia é um acontecimento adverso frequente em crianças tratadas com aliscireno.

#### *Amlodipina*

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

Não existe experiência de sobredosagem com Rasilamlo. As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasilamlo seriam hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensor do aliscireno e amlodipina.

Com aliscireno, a manifestação mais provável de sobredosagem seria hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensivo do aliscireno.

Com amlodipina, os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem poderia resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até e incluindo, choque com desfecho fatal.

## Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática com Rasilamlo, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

A hipotensão clinicamente significativa devida a sobredosagem de amlodipina requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização cardíaca frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de líquidos circulante e débito urinário.

A vasoconstrição pode auxiliar a restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial desde que não existam contraindicações à sua utilização. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica para reverter os efeitos do bloqueio dos canais do cálcio.

A lavagem gástrica pode justificar-se nalguns casos. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina.

Dado que a amlodipina é fortemente ligada às proteínas plasmáticas, não é provável que a amlodipina seja eliminada por hemodiálise.

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (<2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobreexposição a aliscireno.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidores da renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dois fármacos antihipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina e amlodipina que pertence à classe dos antagonistas do cálcio.

#### Rasilamlo

O uso de terapêutica da associação com aliscireno e amlodipina advém da ação destes dois medicamentos em sistemas diferentes mas complementares que regulam a pressão arterial. Os antagonistas dos canais do cálcio atuam prevenindo a entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular através das paredes dos vasos sanguíneos, evitando deste modo a contração das células do músculo liso e a vasoconstrição. Os inibidores da renina suprimem a atividade enzimática da renina e deste modo, impedem a formação de Angiotensina II, a principal molécula efetora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A Angiotensina II provoca vasoconstrição e reabsorção de água e sódio. Assim, a amlodipina inibe diretamente a vasoconstrição e reduz a resistência vascular, enquanto o aliscireno, controlando a produção de Angiotensina II, pode também inibir a vasoconstrição mas além disso regula os níveis de água e sódio para os níveis necessários em condições normotensionais. A ação combinada de aliscireno e amlodipina sobre estes dois fatores centrais reguladores da pressão arterial (vasoconstrição e efeitos hipertensivos mediados pelo SRAA) resulta em efeitos antihipertensivos mais eficazes do que os observados com monoterapia.

Rasilamlo foi estudado em ensaios clínicos controlados com placebo e com substância ativa e ensaios de longa duração que incluíram um total de 5.570 doentes hipertensos com hipertensão ligeira a moderada (pressão arterial diastólica entre 90 mmHg e 109 mmHg).

Em doentes hipertensos não controlados pelos componentes em monoterapia, a administração única uma vez por dia de Rasilamlo produziu reduções dependentes da dose clinicamente significativas tanto na pressão sistólica como diastólica.

Quando administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina, o Rasilamlo provocou reduções na pressão arterial superiores após uma semana de tratamento do que os componentes em monoterapia e atinge-se um efeito próximo do máximo após quatro semanas de terapêutica.

Num estudo em 820 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com aliscireno 300 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 300 mg/10 mg produziu reduções, com significado estatístico, na pressão arterial sistólica/diastólica média de 18,0/13,1 mmHg significativamente superiores ao aliscireno 300 mg em monoterapia. A associação na dose de 300 mg/5 mg também revelou uma redução da pressão arterial estatisticamente significativamente superior à de aliscireno 300 mg em monoterapia. Num subgrupo de 584 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial sistólica/diastólica média de 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg para as dosagens de 300/5 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com 300 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 847 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com amlodipina 10 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg produziu reduções da pressão arterial sistólica/diastólica médias de 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg respetivamente, que foram estatisticamente superiores às da amlodipina 10 mg em monoterapia. Num subgrupo de 549 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial diastólica/diastólica média de 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg para as dosagens de 150/10 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com amlodipina 10 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 545 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente a 5 mg amlodipina, a associação de aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg resultou numa maior redução da pressão arterial do que nos doentes que permaneceram com 5 mg de amlodipina.

Num estudo fatorial de 8 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de grupos paralelos com 1.688 doentes aleatorizados com hipertensão ligeira a moderada, o tratamento com Rasilamlo com doses de 159 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produziu reduções de pressão arterial relacionadas com a dose clinicamente significativas (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, respetivamente, comparativamente com 15,4/10,2 mmHg para aliscireno 300 mg, 21,0/13,8 mmHg para amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg com placebo numa população de doentes com pressão arterial média inicial de 157,3/99,7 mmHg. Estes tiveram significado estatístico *versus* placebo e aliscireno em todas as doses. As reduções da pressão arterial com a associação mantiveram-se durante todo o intervalo de 24 horas. Num subgrupo de 1.069 doentes, Rasilamlo produziu reduções na pressão arterial médias (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

A segurança do Rasilamlo foi avaliada em estudos até um ano de duração.

Atualmente desconhecem-se os efeitos de Rasilamlo em todas as causas e mortalidade cardiovascular e na morbidade cardiovascular e lesão dos órgãos-alvo.

Rasilamlo tem sido administrado a mais de 2.800 doentes em ensaios clínicos completos, incluindo em 372 doentes durante um ano ou mais. A terapêutica com Rasilamlo em doses até 300 mg/10 mg teve uma incidência global de efeitos adversos semelhante à dos componentes em monoterapia. A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com sexo, idade, índice de massa corporal, raça ou etnia. Não ocorreram novas reações adversas especificamente com Rasilamlo para além das associadas às monoterapias já conhecidas. Num estudo, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo em 1.688 doentes com hipertensão ligeira a moderada, a interrupção do tratamento devida a acontecimentos clínicos adversos ocorreu em 1,7% dos doentes tratados com Rasilamlo *versus* 1,5% dos doentes que receberam placebo.

### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor direto, ativo por via oral, não-péptido, potente e seletivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros medicamentos com ação sobre o SRAA IECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros medicamentos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

### *Hipertensão*

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Aliscireno foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com aliscireno em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de medicamentos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), aliscireno 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estão disponíveis estudos com terapêuticas de associação para aliscireno associado ao diurético - hidroclorotiazida e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Aliscireno provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com aliscireno em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente ( $< 1\%$ ) durante a terapêutica associada com outros medicamentos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores de base após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, não foram detetadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objetivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados finais do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,097 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95,4%: entre 0,987, 1,218, bilateral  $p=0,0787$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (38,2% *versus* 30,3%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,5% *versus* 12,4%), hipercalemia (39,1% *versus* 29,0%), reações associadas a hipotensão (19,9% *versus* 16,3%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% *versus* 2,7%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

150 mg de aliscireno (se tolerado aumentado para 300 mg) adicionado à terapêutica convencional, foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação em 1.639 doentes com fração de ejeção reduzida, hospitalizados devido a um episódio de insuficiência cardíaca aguda (NYHA classe III-IV) que estavam hemodinamicamente inicialmente estáveis. O parâmetro de avaliação primário foi morte cardiovascular ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca no período de 6 meses, os parâmetros de avaliação secundários foram avaliados no período de 12 meses.

O estudo não demonstrou benefício de aliscireno quando administrado adicionalmente à terapêutica padrão para a insuficiência cardíaca aguda e demonstrou risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares em doentes com diabetes *mellitus*. Os resultados do estudo indicaram um efeito não significativo de aliscireno com uma taxa de risco de 0,92 (Intervalo de Confiança 95%: 0,76-1,12,  $p=0,41$  aliscireno *versus* placebo). Foram notificados diferentes efeitos de tratamento de aliscireno para a mortalidade global no período de 12 meses dependente da condição de diabetes *mellitus*. No subgrupo de doentes com diabetes *mellitus* a taxa de risco foi de 1,64 favorável a placebo (Intervalo de Confiança 95%: 1,15-2,33), enquanto que a taxa de risco no subgrupo de doentes sem diabetes foi 0,69 favorável a aliscireno (Intervalo de Confiança 95%: 0,50-0,94); valor  $p$  de interação =0,0003. Foi observado um aumento da incidência de hipercaliemia (20,9% *versus* 17,5%) compromisso renal/insuficiência renal (16,6% *versus* 12,1%) e hipotensão (17,1% *versus* 12,6%) no grupo de aliscireno comparativamente com placebo e foi superior em doentes com diabetes.

São ainda desconhecidos os efeitos de aliscireno na mortalidade e morbidade cardiovasculares.

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco ativo, utilizando eletrocardiograma convencional e de Holter.

#### Amlodipina

O componente amlodipina de Rasilamlo inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação antihipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina.

O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extracelulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e num aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

Tais como com outros bloqueadores da entrada do cálcio, as determinações hemodinâmicas da função cardíaca em repouso e durante exercício (ou *pacing*) em doentes com função ventricular normal tratados com amlodipina demonstraram geralmente um pequeno aumento no índice cardíaco, sem influência significativa na  $dP/dt$  (*delta pressure/delta time*) ou na pressão ou volume ventricular esquerda diastólica. Em estudos hemodinâmicos, a amlodipina não foi associada a um efeito inotrópico negativo quando administrada no intervalo de doses terapêuticas a animais ou a seres humanos, mesmo quando administrada simultaneamente com bloqueadores beta a seres humanos.

A amlodipina não altera a função nodal sinoauricular ou a condução auriculo-ventricular em animais intactos ou em seres humanos. Em estudos clínicos nos quais a amlodipina foi administrada em associação com bloqueadores beta a doentes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

Amlodipina demonstrou efeitos clínicos benéficos em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença das artérias coronárias diagnosticada angiograficamente.

#### *Utilização em doentes com insuficiência cardíaca*

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, dado que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

#### *Utilização em doentes com hipertensão*

Um estudo de morbilidade-mortalidade, em dupla ocultação, aleatorizado, denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* foi realizado para comparar terapêuticas mais recentes: amlodipina 2,5-10 mg/por dia (antagonista dos canais do cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha com diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg por dia na hipertensão ligeira a moderada.

Um total de 33.357 doentes hipertensos com idade igual ou superior a 55 anos foram aleatorizados e acompanhados durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional de doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio anterior ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes da inclusão) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol - lipoproteína de alta densidade <35 mg/dl ou <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), fumador atual (21,9%).

O objetivo primário foi um conjunto de doença coronária fatal ou enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona: razão do risco (RR) 0,98; 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Entre os objetivos secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um objetivo cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina comparativamente com o grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona RR 0,96; 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rasilamlo em todos os sub-grupos da população pediátrica em hipertensão essencial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Aliscireno

#### *Absorção*

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. No estado estacionário, refeições com baixo teor de gordura reduziram a  $C_{max}$  em 76% e a  $AUC_{0-tau}$  em 67% em doentes hipertensos. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### *Transportadores*

Nos estudos pré-clínicos verificou-se que MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) é o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno.

### *Distribuição*

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

### *Biotransformação e eliminação*

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de ~2,3 e 2,6-vezes, respetivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos com idades dos 6 aos 17 anos que receberam doses diárias de aliscireno de 2 mg/kg ou 6 mg/kg administradas como granulado (3,125 mg/comprimido), os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes aos dos adultos. Os resultados deste estudo não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido humano MDR1 sugerem um padrão de idade e tecido dependente da maturação do transportador MDR1 (gp-P). Foi observada uma elevada variabilidade inter-individual dos níveis de expressão do ARNm (até 600 vezes). A expressão de ARNm MDR1 hepática foi significativamente menor nas amostras de fetos, recém-nascidos e bebés até 23 meses.

A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada. Existe um potencial para a sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema MDR1 (gp-P) imaturo. Ver “Transportadores” acima e secções 4.2, 4.4 e 5.3).

### Amlodipina

#### *Absorção*

Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

#### *Distribuição*

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que em doentes hipertensos aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação está ligado às proteínas plasmáticas.

### *Biotransformação e eliminação*

A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos, com 10% do composto original e 60% dos metabolitos excretados na urina.

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias.

### *Linearidade*

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear entre o intervalo de dose terapêutica de 5 mg e 10 mg.

### Aliscireno/amlodipina

Após administração oral de Rasilamlo, a mediana do tempo de pico de concentração plasmática é de 3 horas para aliscireno e 8 horas para amlodipina. A taxa e a extensão da absorção de Rasilamlo em jejum são semelhantes às do aliscireno e amlodipina quando administradas em monoterapia. Não foi efetuado estudo de bioequivalência de Rasilamlo associado a uma refeição ligeira.

Os resultados de um estudo para avaliar o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão, com elevado teor de gordura, com comprimidos da associação fixa 300 mg/10 mg mostraram que a refeição reduziu a taxa e a extensão da absorção do comprimido de aliscireno na associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à do aliscireno em monoterapia. Consistente com a formulação em monoterapia, a refeição não tem efeito na farmacocinética da amlodipina no comprimido de associação fixa.

### Características nos doentes

#### *Aliscireno*

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (>65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na  $C_{max}$  inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com afeção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afeção hepática ligeira a grave.

### *Amlodipina*

O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração da amlodipina tem tendência a diminuir com consequentes aumentos na AUC e semivida de eliminação em doentes idosos. Aumentos da AUC e semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva eram previsíveis no grupo de doentes deste estudo (ver secção 4.4).

Um estudo de farmacocinética populacional foi realizado em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com idade entre 6 e 12 anos e 28 doentes com idades entre 13 a 17 anos) que receberam entre 1,25 e 20 mg de amlodipina administrada uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças de 6 a 12 anos e em adolescentes de 13 a 17 anos de idade a depuração oral típica (CL/F) foi de 22,5 e 27,4 l/h, respetivamente, em homens e 16,4 e 21,3 l/h, respetivamente, nas mulheres. Uma grande variabilidade na exposição entre indivíduos foi observada. Os dados observados em crianças com idade inferior a 6 anos são limitados.

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal.

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Os doentes com afeção hepática apresentam uma depuração reduzida da amlodipina, com o consequente aumento da AUC de aproximadamente 40-60%. Recomenda-se, portanto, precaução em doentes com afeção hepática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Aliscireno

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não tiveram significado estatístico. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no ser humano na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequados a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em seres humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

### *Estudos em Animais Juvenis*

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos juvenis de 8 dias pós-parto durante 4 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foram observadas mortalidade aguda elevada (em poucas horas) e morbidade grave nas doses de 100 e 300 mg/kg/dia (2,3 e 6,8 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida e ocorrendo sem sinais ou sintomas prodrômicos. A razão de dose letal 100 mg/kg/dia e nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 30 mg/kg/dia é inesperadamente baixa.

Um outro estudo de toxicidade de dose repetida foi realizado em ratos juvenis de 14 dias pós-parto, durante 8 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foi observada mortalidade retardada na dose de 300 mg/kg/dia (8,5 vezes a MRHD em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida.

Para os ratos juvenis sobreviventes, não foram observados efeitos sobre o desempenho comportamental ou reprodutivo.

A exposição a aliscireno no plasma (AUC) foi aproximadamente 4 vezes superior em ratos com 8 dias do que em ratos com 14 dias a 100 mg/kg/dia. A exposição a aliscireno no plasma em ratos com 14 dias foi entre 85 e 387 vezes superior à de ratos adultos com 64 dias.

Um estudo de dose única foi realizado em ratos juvenis com 14, 21, 24, 28, 31, ou 36 dias de idade pós-parto. Não foi observada toxicidade significativa ou mortalidade. A exposição plasmática foi aproximadamente 100 vezes superior em ratos com 14 dias de idade e 3 vezes superior em ratos com 21 dias, comparativamente a ratos adultos.

Foi realizado um estudo mecanístico para estudar a relação entre a idade, a exposição a aliscireno e expressão de MDR1 e OATP2 na maturação em ratos. Os resultados demonstraram que as alterações de desenvolvimento da exposição a aliscireno estão correlacionadas com a ontogenia da maturação do transportador no jejuno, fígado, rim e cérebro.

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em ratos com 8 a 28 dias de idade após a administração intravenosa de aliscireno 3 mg/kg. A depuração de aliscireno aumentou de uma forma dependente da idade. A depuração de aliscireno em ratos com 8 ou 14 dias foi semelhante, mas nestas idades a depuração foi apenas cerca de 23% da depuração em ratos com 21 dias e 16% da depuração em ratos com 28 dias de idade.

Estes estudos indicam que a exposição excessiva a aliscireno (> 400 vezes superior em ratos com 8 dias, em comparação com ratos adultos) e a elevada toxicidade aguda em ratos juvenis são causadas por MDR1 imaturo, o que sugere que, em doentes pediátricos com MDR1 imaturo, existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

Os dados de segurança da amlodipina, tanto clínicos como não clínicos, encontram-se bem estabelecidos.

### *Toxicologia reprodutiva*

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

### *Compromisso da fertilidade*

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

### *Carcinogénese, mutagénese*

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar\*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Rasilamlo

Os estudos de segurança pré-clínica demonstraram que a associação de aliscireno e amlodipina foi bem tolerada em ratos. Os resultados de estudos de 2 semanas e de 13 semanas de toxicidade oral em ratos foram consistentes com os de aliscireno e amlodipina quando ambas as substâncias foram administradas isoladamente. Não houve novas toxicidades ou aumento da gravidade de toxicidades associadas a qualquer dos componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Crospovidona

Povidona

Estearato de magnésio

Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters de PVC/PCTFE – Alu:  
18 meses

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:  
18 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 30, 90 comprimidos  
Embalagem de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 56x1 comprimido  
Embalagens múltiplas de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 98x1 comprimido (2 embalagens de 49x1)

Blisters calendário de PA/Alu/PVC – Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 98 comprimidos (2 embalagens de 49) and 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/029-042

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de abril de 2011

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 10 mg de amlodipina (como besilato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido ovalóide com bordo biselado, amarelo-acastanhado, convexo, com gravação “T12” numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasilamlo é indicado para tratamento da hipertensão essencial em doentes adultos cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina em monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasilamlo é um comprimido por dia.

O efeito antihipertensivo é visível após 1 semana e o efeito é próximo do máximo dentro de cerca de 4 semanas. Se a pressão arterial permanecer não controlada após 4 a 6 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada até um máximo de 300 mg de aliscireno/10 mg de amlodipina. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

Rasilamlo pode ser administrado com outros medicamentos antihipertensores com exceção do uso em associação com Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) ou Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (taxa de filtração glomerular (TFG) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou amlodipina em monoterapia*

Rasilamlo 300 mg/10 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 300 mg ou amlodipina 10 mg em monoterapia ou Rasilamlo 150 mg/10 mg ou Rasilamlo 300 mg/5 mg.

Em doentes onde se observaram reações adversas limitantes da dose com qualquer um dos componentes em monoterapia, pode efetuar-se a mudança para Rasilamlo contendo uma dose mais baixa desse componente de modo a atingir reduções da pressão semelhantes.

Podem ser recomendado o aumento individual da dose com cada um dos componentes antes da mudança para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado e de acordo com a posologia acima mencionada, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação fixa.

## Populações especiais

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a compromisso renal moderado (TFG 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respetivamente, ver secções 4.4 e 5.2). Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

### *Afeção hepática*

Não foram estabelecidas recomendações de dose de amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com afeção hepática grave; por este motivo, a administração de Rasilamlo a doentes com afeção hepática deve ser feita com precaução.

### *Idosos (com mais de 65 anos)*

Existe pouca experiência com Rasilamlo, em particular em doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Consequentemente, recomenda-se precaução especial nestes doentes. A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Não se observa uma redução adicional clinicamente significativa da pressão arterial pelo aumento da dose para 300 mg na maioria dos doentes idosos.

### *População pediátrica*

A segurança e a eficácia de Rasilamlo em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade por questões de segurança devido à potencial sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

## Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasilamlo deve ser tomado com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Deve ser evitada a toma concomitante com sumo de fruta e/ou bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) (ver secção 4.5).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou outros derivados da di-hidropiridina.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- O uso concomitante de aliscireno com ciclosporina e itraconazol, dois inibidores muito potentes da glicoproteína-P (gp-P), e outros inibidores potentes da gp-P (p. ex. quinidina) é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de Rasilamlo com um IECA ou um ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.
- Crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos (ver secções 4.2 e 5.3).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

Em caso de diarreia grave e persistente, deve interromper-se a terapêutica com Rasilamlo (ver secção 4.8).

Tal como com outros medicamentos antihipertensores, a redução excessiva da pressão arterial em doentes com cardiopatia isquémica ou doença cardiovascular isquémica pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral.

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

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

Foram notificadas hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente se associando medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). O duplo bloqueio do SRAA através da associação de aliscireno com um IECA ou um ARA, é portanto, não recomendado. Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

##### Insuficiência cardíaca

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, uma vez que podem aumentar o risco de futuros acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Não existem dados sobre mortalidade e morbidade cardiovascular para aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 5.1).

Aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca tratados com furosemida ou torasemida (ver secção 4.5).

##### Risco de hipotensão sintomática

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com Rasilamlo nos seguintes casos:

- Doentes com depleção de volume acentuada ou doentes com depleção de sódio (p. ex. doentes a tomar doses elevadas de diuréticos) ou
- Uso associado de aliscireno com outros medicamentos que atuam no SRAA.

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasilamlo, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada. Em ensaios controlados de curta duração, com doentes com hipertensão não complicada tratados com Rasilamlo, a incidência de hipotensão foi baixa (0,2%).

##### Compromisso renal

Aliscireno não foi investigado em ensaios clínicos com doentes hipertensos com compromisso renal grave (creatinina sérica  $\geq 150$   $\mu\text{mol/l}$  ou 1,70 mg/dl nas mulheres, e  $\geq 177$   $\mu\text{mol/l}$  ou 2,00 mg/dl nos homens, e /ou TFG estimada  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), história de diálise, síndrome nefrítico ou hipertensão renovascular. Rasilamlo não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, deve ter-se precaução quando Rasilamlo é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Foram observados aumentos de potássio sérico com aliscireno durante a experiência pós-comercialização e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação no SRAA ou por fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINE). De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### Afeção hepática

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem. Recomenda-se precaução ao administrar Rasilamlo a doentes com afeção hepática (ver secções 4.2 e 5.2).

#### Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Tal como com outros vasodilatadores, recomenda-se especial cuidado em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

#### Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de Rasilamlo em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe um risco acrescido de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal o tratamento deve ser interrompido.

#### Reações anafiláticas e angioedema

Na experiência após comercialização observaram-se reações anafiláticas durante o tratamento com aliscireno (ver secção 4.8). Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, foram notificados angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) em doentes tratados com aliscireno.

Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (inibidores da enzima de conversão da angiotensina ou antagonistas dos recetores da angiotensina) (ver secção 4.8).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA (ver secção 4.8).

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

Doentes com antecedentes de angioedema podem ter um risco aumentado de angioedema durante o tratamento com aliscireno (ver secções 4.3 e 4.8). A prescrição de aliscireno a doentes com antecedentes de angioedema deve ser feita com precaução e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento (ver secção 4.8), especialmente no início do tratamento.

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasilamlo deve ser imediatamente interrompida e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas. Os doentes devem ser informados que devem comunicar ao médico quaisquer sinais sugestivos de reações alérgicas, particularmente dificuldade em respirar ou engolir, edema da face, extremidades, olhos, lábios ou língua. Se a língua, a glote ou a laringe tiverem sido afetadas deve ser administrada adrenalina. Além disso, devem ser tomadas medidas para manter as vias respiratórias desobstruídas.

### População pediátrica

Aliscireno é um substrato da *glicoproteína-P* (gp-P), e existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema transportador de gp-P imaturo. A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada (ver secções 5.2 e 5.3). Assim, Rasilamlo é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos e não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade.

Dados de segurança limitados estão disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas desde os 6 até aos 18 anos (ver secções 4.8 e 5.2).

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Informação sobre interações com Rasilamlo

Não foram realizados estudos de interação de Rasilamlo com outros medicamentos.

Consequentemente, nesta secção apresenta-se a informação conhecida sobre interações com outros medicamentos para as substâncias ativas individualmente.

A administração conjunta de aliscireno e amlodipina não provoca alterações significativas na exposição farmacocinética no estado estacionário (AUC) e na concentração máxima ( $C_{max}$ ) de ambos os componentes em voluntários saudáveis.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- *Inibidores potentes da gp-P*

Um estudo de interação medicamentosa com administração única em indivíduos saudáveis demonstrou que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta a  $C_{max}$  de 75 mg de aliscireno aproximadamente 2,5 vezes e a AUC aproximadamente 5 vezes. O aumento pode ser maior com doses superiores de aliscireno. Em indivíduos saudáveis, o itraconazol (100 mg) aumenta a AUC e a  $C_{max}$  de aliscireno (150 mg) 6,5 vezes e 5,8 vezes, respetivamente. Assim, o uso concomitante de aliscireno e inibidores potentes da gp-P é contraindicado (ver secção 4.3).

*Não recomendado (ver secção 4.2)*

- *Sumo de fruta e bebidas contendo extratos de plantas*

A administração de sumo de fruta com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração de sumo de toranja com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 61% na AUC de aliscireno e a coadministração com aliscireno 300 mg resultou num decréscimo de 38% na AUC de aliscireno. A coadministração de sumo de laranja ou maçã com aliscireno 150 mg resultou num decréscimo de 62% na AUC de aliscireno ou num decréscimo de 63% na AUC de aliscireno, respetivamente. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que os componentes do sumo de fruta têm na inibição da captação de aliscireno, no trato gastrointestinal, devido a inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico. Deste modo, devido ao risco de insuficiência terapêutica o sumo de fruta não deve ser tomado com Rasilamlo. O efeito de bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas) na absorção de aliscireno não foi estudado. No entanto, compostos potencialmente inibidores da absorção de aliscireno, por inibição do polipeptídeo mediador do transporte do anião orgânico, estão amplamente presentes em frutas, vegetais e muitos outros produtos vegetais. Desde modo, bebidas contendo extratos de plantas, incluindo chás de ervas, não devem ser tomadas em conjunto com Rasilamlo.

### *Duplo bloqueio do SRAA com aliscireno, ARA ou IECA*

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o SRAA através do uso combinado de IECA, ARA, ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, acidente vascular cerebral, hipercalemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

### *Precaução requerida com uso concomitante*

#### *- Interações com a gp-P*

Identificou-se MDR1/ Mdr1a/1b (gp-P) como sendo o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno nos estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente 50%. Outros indutores da gp-P (hipericão) podem portanto diminuir a biodisponibilidade de aliscireno. Apesar de não ter sido estudado para o aliscireno, sabe-se que a gp-P também controla a absorção pelos tecidos de uma variedade de substratos e inibidores da gp-P e pode aumentar as razões de concentração dos tecidos para o plasma. Assim, os inibidores da gp-P podem aumentar os níveis nos tecidos mais do que no plasma. O potencial para interações medicamentosas no ponto de absorção de gp-P irá depender do grau de inibição deste transportador.

#### *- Inibidores moderados da gp-P*

A coadministração de cetoconazol (200 mg) ou verapamilo (240 mg) com aliscireno (300 mg) resultou no aumento de 76% ou 97% na AUC de aliscireno, respetivamente. Espera-se que a variação dos níveis plasmáticos de aliscireno na presença de cetoconazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetoconazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetoconazol, verapamilo ou outros inibidores moderados da gp-P (claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona).

#### *- Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico*

O uso concomitante de outros agentes que afetam o SRAA, de AINE ou de agentes que aumentam os níveis de potássio sérico (p. ex.: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária.

#### *- Anti-inflamatórios não esteróides (AINE)*

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona os AINE podem reduzir o efeito anti-hipertensor do aliscireno. Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), o aliscireno administrado simultaneamente com os AINE pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de aliscireno com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

#### *- Furosemida e torasemida*

A coadministração oral de aliscireno e furosemida não teve efeito na farmacocinética do aliscireno mas reduziu a exposição à furosemida em 20-30% (não foi investigado o efeito do aliscireno na furosemida administrada por via intramuscular ou via intravenosa). Após a coadministração de doses múltiplas de furosemida (60 mg/dia) com aliscireno (300 mg/dia) a doentes com insuficiência cardíaca, a excreção urinária de sódio e o volume de urina foram reduzidos durante as primeiras 4 horas em 31% e 24%, respetivamente, quando comparados a furosemida em monoterapia. O peso médio dos doentes tratados com furosemida e aliscireno 300 mg (84,6 kg) foi superior que o peso médio de doentes tratados apenas com furosemida (83,4 kg). Foram observadas alterações inferiores na farmacocinética e eficácia com aliscireno 150 mg/dia.

Os dados clínicos disponíveis não indicam que tenham sido utilizadas doses mais elevadas de torasemida após a coadministração com aliscireno. A excreção renal de torasemida é conhecida por ser mediada por transportadores de aniões orgânicos (TAO). Aliscireno é excretado minimamente por via renal, e apenas 0,6% da dose de aliscireno é recuperada na urina após administração oral (ver secção 5.2). No entanto, uma vez que foi demonstrado que aliscireno é um substrato para o polipéptido transportador de aniões orgânicos 1A2 (PTAO1A2) (ver interação com inibidores do polipéptido transportador de aniões orgânicos (PTAO)), existe um potencial para aliscireno reduzir a exposição plasmática de torasemida por uma interferência com o processo de absorção.

Em doentes tratados com aliscireno e furosemida oral ou torasemida, é portanto recomendável que os efeitos da furosemida ou torasemida sejam monitorizados quando se inicia ou se ajusta a terapêutica com furosemida, torasemida ou aliscireno, para evitar possíveis alterações no volume de fluido extracelular e possíveis situações de sobrecarga de volume (ver secção 4.4).

- *Varfarina*

Os efeitos de aliscireno sobre a farmacocinética da varfarina não foram avaliados.

- *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2). Os dados clínicos disponíveis não sugerem um efeito aditivo dos diferentes tipos de alimentos e/ou bebidas, no entanto, a potencial diminuição da biodisponibilidade de aliscireno devido a esse efeito aditivo não foi estudado e, por conseguinte, não pode ser excluída. A administração concomitante de aliscireno com sumo de fruta ou bebidas que contenham extratos de plantas, incluindo chás de ervas, deve ser evitada.

*Sem interações*

- Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética com aliscireno incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-issossorbido, e hidroclorotiazida. Não foram identificadas interações.
- A coadministração de aliscireno quer com metformina (↓28%), amlodipina (↑29%) quer com cimetidina (↑19%) resultou numa variação da  $C_{max}$  ou AUC de aliscireno entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de aliscireno e a  $C_{max}$  aumentaram em 50%. A coadministração de aliscireno não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de aliscireno ou destes medicamentos coadministrados.
- A biodisponibilidade da digoxina e de verapamilo pode ser ligeiramente reduzida por aliscireno.

- *Interações com CYP450*

O aliscireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A). O aliscireno não induz a CYP3A4. Assim não se espera que o aliscireno afete a exposição sistémica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por estas enzimas. O aliscireno é pouco metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim, não são de esperar interações devidas a inibição ou indução das isoenzimas do citocromo CYP450. No entanto, os inibidores CYP3A4 também afetam frequentemente a gp-P. Pode portanto esperar-se um aumento da exposição ao aliscireno durante a coadministração de inibidores CYP3A4 que também inibem a gp-P (ver outras referências à gp-P na secção 4.5).

- *Substratos da gp-P ou inibidores fracos*

Não se observaram interações relevantes com atenolol, digoxina, amlodipina ou cimetidina. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a AUC e  $C_{max}$  na fase estacionária de aliscireno (300 mg) aumentaram em 50%. Em estudos com animais, demonstrou-se que a glicoproteína-P (gp-P) é um determinante principal da biodisponibilidade de aliscireno. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de aliscireno.

- *Inibidores do polipeptídeo de transporte do anião orgânico (OAPT)*

Estudos pré-clínicos indicam que o aliscireno pode ser um substrato de polipeptídeo de transporte do anião orgânico. Assim, existe potencial de interações entre inibidores de OAPT e aliscireno quando administrados concomitantemente (ver interação com sumo de fruta).

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Precaução requerida com a utilização concomitante

- *Inibidores do CYP3A4*

A utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

- *Indutores do CYP3A4*

Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *Hypericum perforatum*) pode originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

- *Sumo de toranja*

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada uma vez que a biodisponibilidade pode aumentar nalguns doentes, resultando em aumento do efeito de redução da pressão arterial.

- *Dantroleno (perfusão)*

Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercaliemia, após administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercaliemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e na manutenção da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.
- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

- Em estudos clínicos de interação a amlodipina não afetou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina, varfarina ou ciclosporina.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina

Os profissionais de saúde que prescrevem Rasilamlo devem informar as mulheres com potencial para engravidar sobre o potencial risco durante a gravidez. Deve ser iniciada terapêutica anti-hipertensiva alternativa antes de planejar engravidar dado que Rasilamlo não deve ser utilizado em mulheres que planejem engravidar.

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. Aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram associadas a malformações fetais graves e mortalidade neonatal. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, aliscireno não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planejem engravidar e é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi determinada. Os estudos de reprodução em ratos não revelaram toxicidade à exceção de atraso na data de parto e aumento da duração do parto nas doses 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano. (ver secção 5.3). A utilização na gravidez é apenas recomendada na ausência de alternativa mais segura e quando a própria doença representar um risco maior para a mãe e o feto.

Rasilamlo não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasilamlo é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

Se for detetada gravidez durante a terapêutica, Rasilamlo deve ser interrompido, o mais rapidamente possível.

##### Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno e/ou amlodipina são excretados no leite materno. Aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

Dado que a informação sobre a excreção de aliscireno e amlodipina no leite animal ou humano é insuficiente/limitada, não pode ser excluído o risco para os recém-nascidos/lactentes. Consequentemente não se recomenda a utilização de Rasilamlo em mulheres a amamentar.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Rasilamlo tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade com a utilização de Rasilamlo.

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que podem, ocasionalmente, ocorrer tonturas ou sonolência ao tomar Rasilamlo.

Os efeitos de amlodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomar amlodipina sentirem tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode ser comprometida.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de Rasilamlo apresentado abaixo é baseado em estudos clínicos realizados com Rasilamlo e no perfil de segurança conhecido dos componentes individuais aliscireno e amlodipina. A informação de segurança de Rasilamlo em doentes com 75 anos de idade ou mais é limitada.

As reações adversas mais frequentes para Rasilamlo são hipotensão e edema periférico. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasilamlo (aliscireno ou amlodipina) e incluídas na lista tabelada de reações adversas podem ocorrer com Rasilamlo.

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas são apresentadas por frequência, encontrando-se a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas observadas com Rasilamlo ou em monoterapia com um ou ambos os componentes estão incluídas na tabela abaixo. Para as reações adversas observadas com mais de um componente de uma associação de dose fixa, a frequência mais alta é listada na tabela abaixo.

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Muito raros	Leucopenia <sup>am</sup> , trombocitopenia <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Raros	Reação anafilática <sup>a</sup> , reações de hipersensibilidade <sup>a</sup>
Muito raros	Reações alérgicas <sup>am</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito raros	Hiperglicemia <sup>am</sup>
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes	Insónia <sup>am</sup> , alterações de humor (incluindo ansiedade) <sup>am</sup> , depressão <sup>am</sup>
Raros	Confusão <sup>am</sup>
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Sonolência <sup>am</sup> , cefaleias (especialmente no início do tratamento) <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Tremor <sup>am</sup> , disgeusia <sup>am</sup> , síncope <sup>am</sup> , hipostesia <sup>am</sup> , parestesia <sup>am</sup>
Muito raros	Hipertonia <sup>am</sup> , neuropatia periférica <sup>am</sup>
<b>Afeções oculares</b>	
Pouco frequentes	Alteração da visão (incluindo diplopia) <sup>am</sup>

<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>	
Pouco frequentes	Acufenos <sup>am</sup>
Desconhecido	Vertigens <sup>a</sup>
<b>Cardiopatias</b>	
Frequentes	Tonturas <sup>a,am</sup> , palpitações <sup>a,am</sup> , edema periférico <sup>c,a,am,*</sup>
Muito raros	Enfarte do miocárdio <sup>am</sup> , arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial) <sup>am</sup>
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Rubor <sup>am</sup> , hipotensão <sup>c,a,am</sup>
Muito raros	Vasculite <sup>am</sup>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia <sup>a, am</sup> , rinite <sup>am</sup> , tosse <sup>a,am</sup>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Diarreia <sup>a</sup> , dor abdominal <sup>am</sup> , náuseas <sup>a,am</sup>
Pouco frequentes	Vômitos <sup>a,am</sup> , dispepsia <sup>am</sup> , alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação) <sup>am</sup> , boca seca <sup>am</sup>
Muito raros	Pancreatite <sup>am</sup> , gastrite <sup>am</sup> , hiperplasia gengival <sup>am</sup>
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite <sup>a,am</sup> , icterícia <sup>a,am</sup> , aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase) <sup>am</sup>
Desconhecido	Afeção hepática <sup>a,**</sup> , insuficiência hepática <sup>a,***</sup>
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson <sup>a</sup> , necrólise epidérmica tóxica (NEP) <sup>a</sup> , reações da mucosa oral <sup>a</sup> , erupção cutânea <sup>a,am</sup> , prurido <sup>a,am</sup> , urticária <sup>a,am</sup> , alopecia <sup>am</sup> , púrpura <sup>am</sup> , descoloração da pele <sup>am</sup> , hiperidrose <sup>am</sup> , exantema <sup>am</sup>
Raros	Angioedema <sup>a</sup> , eritema <sup>a</sup>
Muito raros	Eritema multiforme <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , dermatite exfoliativa <sup>am</sup> , edema de Quincke <sup>am</sup> , fotosensibilidade <sup>am</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Artralgia <sup>a,am</sup> , Edema dos tornozelos <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Mialgia <sup>am</sup> , câibras <sup>am</sup> , lombalgia <sup>am</sup>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Insuficiência renal aguda <sup>a</sup> , compromisso renal <sup>a</sup> , distúrbios de micção <sup>am</sup> , nictúria <sup>am</sup> , aumento da frequência urinária <sup>am</sup>
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência <sup>am</sup> , ginecomastia <sup>am</sup>

<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Fadiga <sup>am</sup>
Pouco frequentes	Dor no tórax <sup>am</sup> , astenia <sup>am</sup> , dor <sup>am</sup> , mal-estar <sup>am</sup>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Frequentes	Hipercalemia <sup>a</sup>
Pouco frequentes	Aumento das enzimas hepáticas <sup>a</sup> , aumento de peso <sup>am</sup> , perda de peso <sup>am</sup>
Raros	Diminuição da hemoglobina <sup>a</sup> , diminuição do hematócrito <sup>a</sup> , aumento dos níveis de creatinina no sangue <sup>a</sup>
Desconhecido:	Hiponatremia <sup>a</sup>

<sup>c</sup> Reação adversa observada com Rasilamlo

<sup>a</sup> Reação adversa observada em monoterapia com aliscireno

<sup>am</sup> Reação adversa observada em monoterapia com amlodipina

\* Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A reação adversa mais frequentemente notificada com Rasilamlo em ensaios clínicos foi edema periférico, que ocorreu com uma frequência menor ou igual à verificada com doses correspondentes de amlodipina, mas superior à de aliscireno.

\*\* Casos isolados de afeção hepática com sintomas clínicos e evidência laboratorial de disfunção hepática mais grave.

\*\*\* Incluindo um caso de ‘insuficiência hepática fulminante’ notificado após a comercialização, para o qual a relação de causalidade com aliscireno não pode ser excluída.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasilamlo mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### Aliscireno

Descrição de reações adversas selecionadas:

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a terapêutica com aliscireno.

Em ensaios clínicos controlados, o angioedema e as reações de hipersensibilidade ocorreram raramente durante a terapêutica com aliscireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou comparadores.

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (inchaço da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência após a comercialização. Alguns destes doentes tinham antecedentes de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema, nalguns casos no seguimento da utilização de outros medicamentos que podem causar angioedema, incluindo inibidores do SRAA (IECA ou ARA).

Na experiência após comercialização, foram comunicados casos de angioedema ou reações tipo-angioedema quando o aliscireno foi administrado conjuntamente com IECA e/ou ARA.

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas foram também notificadas na experiência após comercialização (ver secção 4.4).

Na eventualidade de quaisquer sinais sugestivos de uma reação de hipersensibilidade/angioedema em particular dificuldade em respirar ou engolir, erupção cutânea, prurido, urticária ou edema da face, extremidades, olhos, lábios e/ou língua, tonturas) os doentes devem interromper o tratamento e contactar o médico (ver secção 4.4).

Foi comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Foram notificados casos de disfunção renal e insuficiência renal aguda na experiência pós-comercialização em doentes em risco (ver secção 4.4).

#### *Resultados laboratoriais*

Em ensaios clínicos controlados, a administração de aliscireno raramente esteve associada a alterações dos parâmetros laboratoriais normais. Em ensaios clínicos com doentes hipertensos, aliscireno não teve efeitos clinicamente importantes no colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos em jejum, glucose em jejum ou ácido úrico.

Hemoglobina e hematócrito: observaram-se reduções ligeiras da hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/l e 0,16% de volume, respetivamente). Nenhum doente interrompeu a terapêutica devido a anemia. Este efeito é também observado com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, tais como IECA e ARA.

Potássio sérico: foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos.

#### *População pediátrica*

Com base na quantidade limitada de dados de segurança disponíveis a partir de um estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 crianças hipertensas com 6-17 anos de idade, a frequência, tipo e gravidade das reações adversas esperadas em crianças são semelhantes ao observado em adultos hipertensos. Quanto a outros inibidores do SRAA, cefaleia é um acontecimento adverso frequente em crianças tratadas com aliscireno.

#### *Amlodipina*

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Não existe experiência de sobredosagem com Rasilamlo. As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasilamlo seriam hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensor do aliscireno e amlodipina.

Com aliscireno, a manifestação mais provável de sobredosagem seria hipotensão, relacionada com o efeito antihipertensivo do aliscireno.

Com amlodipina, os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem poderia resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foram descritas hipotensão sistémica acentuada e potencialmente prolongada até e incluindo, choque com desfecho fatal.

## Tratamento

Se ocorrer hipotensão sintomática com Rasilamlo, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

A hipotensão clinicamente significativa devida a sobredosagem de amlodipina requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização cardíaca frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de líquidos circulante e débito urinário.

A vasoconstrição pode auxiliar a restabelecer o tônus vascular e a pressão arterial desde que não existam contraindicações à sua utilização. A administração intravenosa de gluconato de cálcio pode ser benéfica para reverter os efeitos do bloqueio dos canais do cálcio.

A lavagem gástrica pode justificar-se nalguns casos. A administração de carvão ativado a voluntários saudáveis imediatamente ou até duas horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou diminuir significativamente a absorção de amlodipina.

Dado que a amlodipina é fortemente ligada às proteínas plasmáticas, não é provável que a amlodipina seja eliminada por hemodiálise.

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (<2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de sobreexposição a aliscireno.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidores da renina, código ATC: C09XA53

Rasilamlo combina dois fármacos antihipertensores com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina e amlodipina que pertence à classe dos antagonistas do cálcio.

#### Rasilamlo

O uso de terapêutica da associação com aliscireno e amlodipina advém da ação destes dois medicamentos em sistemas diferentes mas complementares que regulam a pressão arterial. Os antagonistas dos canais do cálcio atuam prevenindo a entrada de cálcio nas células do músculo liso vascular através das paredes dos vasos sanguíneos, evitando deste modo a contração das células do músculo liso e a vasoconstrição. Os inibidores da renina suprimem a atividade enzimática da renina e deste modo, impedem a formação de Angiotensina II, a principal molécula efetora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). A Angiotensina II provoca vasoconstrição e reabsorção de água e sódio. Assim, a amlodipina inibe diretamente a vasoconstrição e reduz a resistência vascular, enquanto o aliscireno, controlando a produção de Angiotensina II, pode também inibir a vasoconstrição mas além disso regula os níveis de água e sódio para os níveis necessários em condições normotensionais. A ação combinada de aliscireno e amlodipina sobre estes dois fatores centrais reguladores da pressão arterial (vasoconstrição e efeitos hipertensivos mediados pelo SRAA) resulta em efeitos antihipertensivos mais eficazes do que os observados com monoterapia.

Rasilamlo foi estudado em ensaios clínicos controlados com placebo e com substância ativa e ensaios de longa duração que incluíram um total de 5.570 doentes hipertensos com hipertensão ligeira a moderada (pressão arterial diastólica entre 90 mmHg e 109 mmHg).

Em doentes hipertensos não controlados pelos componentes em monoterapia, a administração única uma vez por dia de Rasilamlo produziu reduções dependentes da dose clinicamente significativas tanto na pressão sistólica como diastólica.

Quando administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou amlodipina, o Rasilamlo provocou reduções na pressão arterial superiores após uma semana de tratamento do que os componentes em monoterapia e atinge-se um efeito próximo do máximo após quatro semanas de terapêutica.

Num estudo em 820 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com aliscireno 300 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 300 mg/10 mg produziu reduções, com significado estatístico, na pressão arterial sistólica/diastólica média de 18,0/13,1 mmHg significativamente superiores ao aliscireno 300 mg em monoterapia. A associação na dose de 300 mg/5 mg também revelou uma redução da pressão arterial estatisticamente significativamente superior à de aliscireno 300 mg em monoterapia. Num subgrupo de 584 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial sistólica/diastólica média de 7,9/4,8 mmHg e 11,7/7,7 mmHg para as dosagens de 300/5 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com 300 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 847 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente ao tratamento com amlodipina 10 mg, a associação de aliscireno/amlodipina 150 mg/10 mg e 300 mg/10 mg produziu reduções da pressão arterial sistólica/diastólica médias de 11,0/9,0 mmHg e 14,4/11,0 mmHg respetivamente, que foram estatisticamente superiores às da amlodipina 10 mg em monoterapia. Num subgrupo de 549 doentes, a associação de aliscireno/amlodipina produziu reduções adicionais da pressão arterial diastólica/diastólica média de 4,0/2,2 mmHg e 7,6/4,7 mmHg para as dosagens de 150/10 mg e 300/10 mg respetivamente comparativamente com amlodipina 10 mg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como diferença entre pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

Num estudo em 545 doentes aleatorizados que não responderam adequadamente a 5 mg amlodipina, a associação de aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg resultou numa maior redução da pressão arterial do que nos doentes que permaneceram com 5 mg de amlodipina.

Num estudo fatorial de 8 semanas aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo de grupos paralelos com 1.688 doentes aleatorizados com hipertensão ligeira a moderada, o tratamento com Rasilamlo com doses de 159 mg/5 mg a 300 mg/10 mg produziu reduções de pressão arterial relacionadas com a dose clinicamente significativas (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/14,0 mmHg e 23,9/16,5 mmHg, respetivamente, comparativamente com 15,4/10,2 mmHg para aliscireno 300 mg, 21,0/13,8 mmHg para amlodipina 10 mg e 6,8/5,4 mmHg com placebo numa população de doentes com pressão arterial média inicial de 157,3/99,7 mmHg. Estes tiveram significado estatístico *versus* placebo e aliscireno em todas as doses. As reduções da pressão arterial com a associação mantiveram-se durante todo o intervalo de 24 horas. Num subgrupo de 1.069 doentes, Rasilamlo produziu reduções na pressão arterial médias (sistólica/diastólica) compreendidas entre 20,6/13,6 mmHg e 24,2/17,3 mmHg (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes definidas como pressão arterial sistólica PAS  $\geq 10$  mmHg no início ou no final do tratamento).

A segurança do Rasilamlo foi avaliada em estudos até um ano de duração.

Atualmente desconhecem-se os efeitos de Rasilamlo em todas as causas e mortalidade cardiovascular e na morbidade cardiovascular e lesão dos órgãos-alvo.

Rasilamlo tem sido administrado a mais de 2.800 doentes em ensaios clínicos completos, incluindo em 372 doentes durante um ano ou mais. A terapêutica com Rasilamlo em doses até 300 mg/10 mg teve uma incidência global de efeitos adversos semelhante à dos componentes em monoterapia. A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com sexo, idade, índice de massa corporal, raça ou etnia. Não ocorreram novas reações adversas especificamente com Rasilamlo para além das associadas às monoterapias já conhecidas. Num estudo, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo em 1.688 doentes com hipertensão ligeira a moderada, a interrupção do tratamento devida a acontecimentos clínicos adversos ocorreu em 1,7% dos doentes tratados com Rasilamlo *versus* 1,5% dos doentes que receberam placebo.

### Aliscireno

O aliscireno é um inibidor direto, ativo por via oral, não-péptido, potente e seletivo da renina humana.

Ao inibir a enzima renina, o aliscireno inibe o SRAA no ponto de ativação, bloqueando a conversão do angiotensinogénio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Enquanto outros medicamentos com ação sobre o SRAA IECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA II) originam um aumento compensatório da atividade da renina plasmática (ARP), a terapêutica com aliscireno reduz a ARP em doentes hipertensos entre 50 a 80%. Reduções semelhantes foram observadas quando o aliscireno foi associado a outros medicamentos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

### *Hipertensão*

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções relacionadas com a dose, tanto na pressão sistólica como na pressão diastólica, que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas (mantendo o benefício na madrugada), com uma relação vale-pico média para resposta diastólica até 98%, para a dose de 300 mg. 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial foi observado após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante um tratamento prolongado e independentemente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. Aliscireno foi estudado em 1.864 doentes com idade igual ou superior a 65 anos, e em 426 doentes com 75 anos de idade ou mais.

Os estudos com aliscireno em monoterapia demonstraram efeito na redução da pressão arterial, comparativamente com outras classes de medicamentos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), aliscireno 300 mg reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 17,0/12,3 mmHg, comparativamente com 14,4/10,5 mmHg obtidos com a HCTZ na dose de 25 mg, após 12 semanas de tratamento.

Estão disponíveis estudos com terapêuticas de associação para aliscireno associado ao diurético - hidroclorotiazida e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. Aliscireno provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida.

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto que a diarreia foi mais frequente com o tratamento com aliscireno do que com ramipril (6,6% vs 5,0%).

Num estudo de 8 semanas em 754 hipertensos idosos ( $\geq 65$  anos) e doentes muito idosos (30%  $\geq 75$  anos) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Foi raramente observada hipotensão marcada (0,1%) em doentes com hipertensão não complicada, tratados com aliscireno em monoterapia. A hipotensão foi também pouco frequente ( $< 1\%$ ) durante a terapêutica associada com outros medicamentos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores de base após algumas semanas, sem evidência de efeito de *rebound* na pressão arterial ou APR.

Num estudo de 36 semanas incluindo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquêmica, não foram detetadas alterações no que respeita o remodelamento ventricular diagnosticado pelo volume sistólico final ventricular esquerdo com aliscireno comparativamente com placebo em associação a terapêutica de base.

As taxas combinadas de morte cardiovascular, hospitalização por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio recorrente, acidente vascular cerebral e morte súbita com reanimação foram semelhantes no grupo de aliscireno e no grupo de placebo. Contudo, em doentes que receberam aliscireno houve uma taxa significativamente superior de hipercalemia, hipotensão e disfunção renal comparativamente com o grupo de placebo.

O benefício cardiovascular e/ou renal de aliscireno foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação, em 8.606 doentes com diabetes tipo 2 e doença crónica renal (evidenciada por proteinúria e/ou TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O objetivo primário foi um conjunto de complicações renais e cardiovasculares.

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados finais do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,097 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95,4%: entre 0,987, 1,218, bilateral  $p=0,0787$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (38,2% *versus* 30,3%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,5% *versus* 12,4%), hipercalemia (39,1% *versus* 29,0%), reações associadas a hipotensão (19,9% *versus* 16,3%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% *versus* 2,7%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

150 mg de aliscireno (se tolerado aumentado para 300 mg) adicionado à terapêutica convencional, foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação em 1.639 doentes com fração de ejeção reduzida, hospitalizados devido a um episódio de insuficiência cardíaca aguda (NYHA classe III-IV) que estavam hemodinamicamente inicialmente estáveis. O parâmetro de avaliação primário foi morte cardiovascular ou re-hospitalização por insuficiência cardíaca no período de 6 meses, os parâmetros de avaliação secundários foram avaliados no período de 12 meses.

O estudo não demonstrou benefício de aliscireno quando administrado adicionalmente à terapêutica padrão para a insuficiência cardíaca aguda e demonstrou risco aumentado de acontecimentos cardiovasculares em doentes com diabetes *mellitus*. Os resultados do estudo indicaram um efeito não significativo de aliscireno com uma taxa de risco de 0,92 (Intervalo de Confiança 95%: 0,76-1,12,  $p=0,41$  aliscireno *versus* placebo). Foram notificados diferentes efeitos de tratamento de aliscireno para a mortalidade global no período de 12 meses dependente da condição de diabetes *mellitus*. No subgrupo de doentes com diabetes *mellitus* a taxa de risco foi de 1,64 favorável a placebo (Intervalo de Confiança 95%: 1,15-2,33), enquanto que a taxa de risco no subgrupo de doentes sem diabetes foi 0,69 favorável a aliscireno (Intervalo de Confiança 95%: 0,50-0,94); valor  $p$  de interação =0,0003. Foi observado um aumento da incidência de hipercaliemia (20,9% *versus* 17,5%) compromisso renal/insuficiência renal (16,6% *versus* 12,1%) e hipotensão (17,1% *versus* 12,6%) no grupo de aliscireno comparativamente com placebo e foi superior em doentes com diabetes.

São ainda desconhecidos os efeitos de aliscireno na mortalidade e morbidade cardiovasculares.

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca.

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

Não foram relatadas alterações do intervalo QT num ensaio aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com placebo e com fármaco ativo, utilizando eletrocardiograma convencional e de Holter.

#### Amlodipina

O componente amlodipina de Rasilamlo inibe a entrada transmembranar de iões de cálcio na musculatura lisa cardíaca e vascular. O mecanismo da ação antihipertensivo da amlodipina deve-se a um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, que provoca reduções na resistência vascular periférica e na pressão arterial. Dados experimentais sugerem que a amlodipina se liga a ambos os locais de ligação da di-hidropiridina e não-di-hidropiridina.

O processo contráctil do músculo cardíaco e do músculo liso vascular dependem do movimento de iões cálcio extracelulares nestas células através de canais iónicos específicos.

Após a administração de doses terapêuticas a doentes com doses com hipertensão, a amlodipina produz vasodilatação, resultando na redução das pressões arteriais nas posições supina e ortostática. Com a administração crónica, estas reduções na pressão arterial não são acompanhadas por uma alteração significativa na frequência cardíaca ou níveis de plasmáticos de catecolaminas.

As concentrações plasmáticas estão correlacionadas com o efeito quer em doentes jovens, quer em idosos.

Em doentes hipertensos com função renal normal, doses terapêuticas de amlodipina resultaram numa diminuição na resistência vascular renal e num aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal efetivo, sem alteração na fração de filtração ou proteinúria.

Tais como com outros bloqueadores da entrada do cálcio, as determinações hemodinâmicas da função cardíaca em repouso e durante exercício (ou *pacing*) em doentes com função ventricular normal tratados com amlodipina demonstraram geralmente um pequeno aumento no índice cardíaco, sem influência significativa na  $dP/dt$  (*delta pressure/delta time*) ou na pressão ou volume ventricular esquerda diastólica. Em estudos hemodinâmicos, a amlodipina não foi associada a um efeito inotrópico negativo quando administrada no intervalo de doses terapêuticas a animais ou a seres humanos, mesmo quando administrada simultaneamente com bloqueadores beta a seres humanos.

A amlodipina não altera a função nodal sinoauricular ou a condução auriculo-ventricular em animais intactos ou em seres humanos. Em estudos clínicos nos quais a amlodipina foi administrada em associação com bloqueadores beta a doentes com hipertensão ou angina, não foram observados efeitos adversos nos parâmetros eletrocardiográficos.

Amlodipina demonstrou efeitos clínicos benéficos em doentes com angina crónica estável, angina vasospástica e doença das artérias coronárias diagnosticada angiograficamente.

#### *Utilização em doentes com insuficiência cardíaca*

Devem ser utilizados com precaução os bloqueadores da entrada do cálcio, incluindo amlodipina, em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, dado que podem aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

#### *Utilização em doentes com hipertensão*

Um estudo de morbilidade-mortalidade, em dupla ocultação, aleatorizado, denominado *Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)* foi realizado para comparar terapêuticas mais recentes: amlodipina 2,5-10 mg/por dia (antagonista dos canais do cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/dia (inibidor da ECA) como terapêuticas de primeira linha com diuréticos tiazídicos, clortalidona 12,5-25 mg por dia na hipertensão ligeira a moderada.

Um total de 33.357 doentes hipertensos com idade igual ou superior a 55 anos foram aleatorizados e acompanhados durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional de doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio anterior ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes da inclusão) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (global 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), colesterol - lipoproteína de alta densidade <35 mg/dl ou <0,906 mmol/l (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), fumador atual (21,9%).

O objetivo primário foi um conjunto de doença coronária fatal ou enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no objetivo primário entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona: razão do risco (RR) 0,98; 95% IC (0,90-1,07) p=0,65. Entre os objetivos secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um objetivo cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina comparativamente com o grupo de clortalidona (10,2% vs 7,7%, RR 1,38; 95% IC [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada em amlodipina e a terapêutica baseada em clortalidona RR 0,96; 95% IC [0,89-1,02] p=0,20.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rasilamlo em todos os sub-grupos da população pediátrica em hipertensão essencial (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Aliscireno

#### *Absorção*

Após absorção oral, o pico de concentração plasmática de aliscireno atinge-se após 1-3 horas. A biodisponibilidade absoluta de aliscireno é aproximadamente 2-3%. Refeições com elevado teor de gordura reduzem a  $C_{max}$  em 85% e a AUC em 70%. No estado estacionário, refeições com baixo teor de gordura reduziram a  $C_{max}$  em 76% e a  $AUC_{0-tau}$  em 67% em doentes hipertensos. O estado estacionário das concentrações plasmáticas é atingido em 5-7 dias após administração única diária e os níveis estacionários são aproximadamente 2 vezes maiores do que a dose inicial.

#### *Transportadores*

Nos estudos pré-clínicos verificou-se que MDR1/Mdr1a/1b (gp-P) é o principal sistema de efluxo envolvido na absorção intestinal e excreção biliar de aliscireno.

### *Distribuição*

Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado estacionário é de aproximadamente 135 litros, indicando que o aliscireno se distribui extensamente pelo espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas do aliscireno é moderada (47-51%) e independente da concentração.

### *Biotransformação e eliminação*

A semi-vida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

O aumento da exposição ao aliscireno foi superior ao aumento proporcional da dose. Após administração única de doses de 75 a 600 mg, a duplicação da dose resulta num aumento da AUC e  $C_{max}$  de ~2,3 e 2,6-vezes, respetivamente. No estado estacionário a não linearidade pode ser mais pronunciada. Os mecanismos responsáveis pela não linearidade não foram identificados. Um mecanismo possível é a saturação dos veículos no ponto de absorção ou na via de eliminação hepatobiliar.

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos com idades dos 6 aos 17 anos que receberam doses diárias de aliscireno de 2 mg/kg ou 6 mg/kg administradas como granulado (3,125 mg/comprimido), os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes aos dos adultos. Os resultados deste estudo não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

Os resultados de um estudo *in vitro* com tecido humano MDR1 sugerem um padrão de idade e tecido dependente da maturação do transportador MDR1 (gp-P). Foi observada uma elevada variabilidade inter-individual dos níveis de expressão do ARNm (até 600 vezes). A expressão de ARNm MDR1 hepática foi significativamente menor nas amostras de fetos, recém-nascidos e bebés até 23 meses.

A idade em que o sistema de transporte se torna maduro não pode ser determinada. Existe um potencial para a sobre-exposição a aliscireno em crianças com um sistema MDR1 (gp-P) imaturo. Ver “Transportadores” acima e secções 4.2, 4.4 e 5.3).

### Amlodipina

#### *Absorção*

Após a administração oral de doses terapêuticas de amlodipina isoladamente, as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina são alcançadas em 6-12 horas. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64% e 80%. A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

#### *Distribuição*

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* com amlodipina demonstraram que em doentes hipertensos aproximadamente 97,5% do fármaco em circulação está ligado às proteínas plasmáticas.

### *Biotransformação e eliminação*

A amlodipina é amplamente (aproximadamente 90%) metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos, com 10% do composto original e 60% dos metabolitos excretados na urina.

A eliminação da amlodipina do plasma é bifásica, com uma semivida de eliminação terminal de aproximadamente 30 a 50 horas. Os níveis plasmáticos no estado estacionário são alcançados após a administração contínua durante 7-8 dias.

### *Linearidade*

A amlodipina exibe uma farmacocinética linear entre o intervalo de dose terapêutica de 5 mg e 10 mg.

### Aliscireno/amlodipina

Após administração oral de Rasilamlo, a mediana do tempo de pico de concentração plasmática é de 3 horas para aliscireno e 8 horas para amlodipina. A taxa e a extensão da absorção de Rasilamlo em jejum são semelhantes às do aliscireno e amlodipina quando administradas em monoterapia. Não foi efetuado estudo de bioequivalência de Rasilamlo associado a uma refeição ligeira.

Os resultados de um estudo para avaliar o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão, com elevado teor de gordura, com comprimidos da associação fixa 300 mg/10 mg mostraram que a refeição reduziu a taxa e a extensão da absorção do comprimido de aliscireno na associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à do aliscireno em monoterapia. Consistente com a formulação em monoterapia, a refeição não tem efeito na farmacocinética da amlodipina no comprimido de associação fixa.

### Características nos doentes

#### *Aliscireno*

O aliscireno é um tratamento anti-hipertensivo de toma única diária eficaz em adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A AUC é 50% superior nos idosos (>65 anos) do que nos jovens. O sexo, o peso e a etnia não têm influência clinicamente relevante sobre a farmacocinética do aliscireno.

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em doentes com doença renal terminal em hemodiálise. A administração de uma dose oral única de 300 mg de aliscireno esteve associada a alterações muito pequenas na farmacocinética de aliscireno (alterações na  $C_{max}$  inferiores a 1,2 vezes; aumento na AUC até 1,6 vezes) comparativamente com indivíduos saudáveis equiparados. O momento da hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética do aliscireno em doentes com DRT. Assim, se a administração de aliscireno a doentes com DRT em hemodiálise for considerada necessária, não é necessário ajuste de dose nestes doentes. Contudo, a utilização de aliscireno não é recomendada em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.4).

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com afeção hepática ligeira a grave. Consequentemente não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com afeção hepática ligeira a grave.

### *Amlodipina*

O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração da amlodipina tem tendência a diminuir com consequentes aumentos na AUC e semivida de eliminação em doentes idosos. Aumentos da AUC e semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva eram previsíveis no grupo de doentes deste estudo (ver secção 4.4).

Um estudo de farmacocinética populacional foi realizado em 74 crianças hipertensas com idades entre 1 e 17 anos (com 34 doentes com idade entre 6 e 12 anos e 28 doentes com idades entre 13 a 17 anos) que receberam entre 1,25 e 20 mg de amlodipina administrada uma vez ou duas vezes por dia. Em crianças de 6 a 12 anos e em adolescentes de 13 a 17 anos de idade a depuração oral típica (CL/F) foi de 22,5 e 27,4 l/h, respetivamente, em homens e 16,4 e 21,3 l/h, respetivamente, nas mulheres. Uma grande variabilidade na exposição entre indivíduos foi observada. Os dados observados em crianças com idade inferior a 6 anos são limitados.

A farmacocinética da amlodipina não é significativamente influenciada pelo compromisso renal.

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Os doentes com afeção hepática apresentam uma depuração reduzida da amlodipina, com o consequente aumento da AUC de aproximadamente 40-60%. Recomenda-se, portanto, precaução em doentes com afeção hepática.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Aliscireno

O potencial carcinogénico foi avaliado num estudo de 2 anos, realizado em ratos, e num estudo de 6 meses, realizado em ratinhos transgénicos. Não foi observado potencial carcinogénico. Um adenoma do cólon e um adenocarcinoma do cego registados em ratos, aos quais foi administrada uma dose de 1.500 mg/kg/dia, não tiveram significado estatístico. Apesar de o aliscireno ter conhecido potencial irritativo, as margens de segurança obtidas no ser humano na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequados a 9-11 vezes com base nas concentrações fecais ou 6 vezes com base nas concentrações na mucosa, comparativamente com 250 mg/kg/dia no estudo de carcinogenicidade em ratos.

O aliscireno não revelou qualquer potencial mutagénico nos estudos de mutagenicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos incluíram análises *in vitro* em bactérias e células de mamíferos e testes *in vivo* em ratos.

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram afectados em ratos com doses até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em seres humanos (300 mg).

Os estudos farmacológicos de segurança não revelaram quaisquer efeitos sobre a função nervosa central, respiratória ou cardiovascular. Os resultados durante os estudos de toxicidade repetida em animais foram consistentes com o conhecido potencial de irritação local ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

### *Estudos em Animais Juvenis*

Foi realizado um estudo de toxicidade de dose repetida em ratos juvenis de 8 dias pós-parto durante 4 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foram observadas mortalidade aguda elevada (em poucas horas) e morbidade grave nas doses de 100 e 300 mg/kg/dia (2,3 e 6,8 vezes a dose máxima recomendada em humanos (MRHD) em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida e ocorrendo sem sinais ou sintomas prodrômicos. A razão de dose letal 100 mg/kg/dia e nível de efeito adverso não observado (NOAEL) de 30 mg/kg/dia é inesperadamente baixa.

Um outro estudo de toxicidade de dose repetida foi realizado em ratos juvenis de 14 dias pós-parto, durante 8 semanas com doses de aliscireno de 30, 100 ou 300 mg/kg/dia. Foi observada mortalidade retardada na dose de 300 mg/kg/dia (8,5 vezes a MRHD em mg/m<sup>2</sup> assumindo um doente adulto com 60 kg) sem causa de morte estabelecida.

Para os ratos juvenis sobreviventes, não foram observados efeitos sobre o desempenho comportamental ou reprodutivo.

A exposição a aliscireno no plasma (AUC) foi aproximadamente 4 vezes superior em ratos com 8 dias do que em ratos com 14 dias a 100 mg/kg/dia. A exposição a aliscireno no plasma em ratos com 14 dias foi entre 85 e 387 vezes superior à de ratos adultos com 64 dias.

Um estudo de dose única foi realizado em ratos juvenis com 14, 21, 24, 28, 31, ou 36 dias de idade pós-parto. Não foi observada toxicidade significativa ou mortalidade. A exposição plasmática foi aproximadamente 100 vezes superior em ratos com 14 dias de idade e 3 vezes superior em ratos com 21 dias, comparativamente a ratos adultos.

Foi realizado um estudo mecanístico para estudar a relação entre a idade, a exposição a aliscireno e expressão de MDR1 e OATP2 na maturação em ratos. Os resultados demonstraram que as alterações de desenvolvimento da exposição a aliscireno estão correlacionadas com a ontogenia da maturação do transportador no jejuno, fígado, rim e cérebro.

A farmacocinética de aliscireno foi avaliada em ratos com 8 a 28 dias de idade após a administração intravenosa de aliscireno 3 mg/kg. A depuração de aliscireno aumentou de uma forma dependente da idade. A depuração de aliscireno em ratos com 8 ou 14 dias foi semelhante, mas nestas idades a depuração foi apenas cerca de 23% da depuração em ratos com 21 dias e 16% da depuração em ratos com 28 dias de idade.

Estes estudos indicam que a exposição excessiva a aliscireno (> 400 vezes superior em ratos com 8 dias, em comparação com ratos adultos) e a elevada toxicidade aguda em ratos juvenis são causadas por MDR1 imaturo, o que sugere que, em doentes pediátricos com MDR1 imaturo, existe um potencial de sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

### Amlodipina

Os dados de segurança da amlodipina, tanto clínicos como não clínicos, encontram-se bem estabelecidos.

### *Toxicologia reprodutiva*

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

### *Compromisso da fertilidade*

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides maduros e células de Sertoli.

### *Carcinogénese, mutagénese*

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar\*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Rasilamlo

Os estudos de segurança pré-clínica demonstraram que a associação de aliscireno e amlodipina foi bem tolerada em ratos. Os resultados de estudos de 2 semanas e de 13 semanas de toxicidade oral em ratos foram consistentes com os de aliscireno e amlodipina quando ambas as substâncias foram administradas isoladamente. Não houve novas toxicidades ou aumento da gravidade de toxicidades associadas a qualquer dos componentes.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

Hipromelose  
Macrogol  
Talco  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters de PVC/PCTFE – Alu:  
18 meses

Blisters de PA/Alu/PVC – Alu:  
18 meses

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
Embalagem individual contendo 30, 90 comprimidos  
Embalagem de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 56x1 comprimido  
Embalagens múltiplas de dose unitária (blister destacável para dose unitária) contendo 98x1 comprimido (2 embalagens de 49x1)

Blisters calendário de PA/Alu/PVC – Alu:  
Embalagem individual contendo 14, 28, 56 comprimidos  
Embalagens múltiplas contendo 98 comprimidos (2 embalagens de 49) and 280 comprimidos (20 embalagens de 14)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/043-056

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 14 de abril de 2011

Data da última renovação:

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Medicamento já não autorizado

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provenciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Itália

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
O titular da AIM deve submeter o relatório final de estudo do estudo ALTITUDE, incluindo a fase de extensão de segurança de 1 ano, abrangendo os resultados da fase de tratamento ativo relevantes para as duas diferentes datas limites.	31 outubro 2013

Medicamento já em uso autorizado

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56x1 comprimido  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/001	14 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/010	14 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/002	28 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/011	28 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/003	30 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/004	56 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/012	56 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/007	56x1 comprimido (blister para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/005	90 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/006	98 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimido.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
Não pode ser vendido separadamente.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/013

98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)

EU/1/11/686/008

98 comprimidos (2x49x1, blister para dose unitária PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/009

280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/014

280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagem múltipla contendo 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/013	98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/008	98 comprimidos (2x49x1, blisters para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/009	280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/014	280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
BLISTERS CALENDÁRIO APENAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS DESTACÁVEIS PARA DOSE UNITÁRIA (PCFTE)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56x1 comprimido  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/015	14 comprimidos (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/024	14 comprimidos (blister PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/016	28 comprimidos (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/025	28 comprimidos (blister PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/017	30 comprimidos (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/018	56 comprimidos (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/026	56 comprimidos (blister PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/021	56x1 comprimido (blister para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/019	90 comprimidos (blister PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/020	98 comprimidos (blister PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimido.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
Não pode ser vendido separadamente.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/027

98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)

EU/1/11/686/022

98 comprimidos (2x49x1, blister para dose unitária PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/023

280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/028

280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagem múltipla contendo 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/027	98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/022	98 comprimidos (2x49x1, blisters para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/023	280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/028	280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 150 mg/10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
BLISTERS CALENDÁRIO APENAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS DESTACÁVEIS PARA DOSE UNITÁRIA (PCFTE)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56x1 comprimido  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/029	14 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/038	14 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/030	28 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/039	28 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/031	30 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/032	56 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/040	56 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/035	56x1 comprimido (blister para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/033	90 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/034	98 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimido.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
Não pode ser vendido separadamente.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/041

98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)

EU/1/11/686/036

98 comprimidos (2x49x1, blister para dose unitária  
PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/037

280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/042

280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagem múltipla contendo 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/041	98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/036	98 comprimidos (2x49x1, blisters para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/037	280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/042	280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/5 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)  
BLISTERS CALENDÁRIO APENAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS DESTACÁVEIS PARA DOSE UNITÁRIA (PCFTE)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
56x1 comprimido  
90 comprimidos  
98 comprimidos

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/043	14 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/052	14 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/044	28 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/053	28 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/045	30 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/046	56 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/054	56 comprimidos (blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/049	56x1 comprimido (blister para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/047	90 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/048	98 comprimidos (blisters PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

### **EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)**

#### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

#### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

#### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

#### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimido.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 20 embalagens, cada contendo 14 comprimidos.  
Não pode ser vendido separadamente.

#### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

#### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

#### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

#### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/055

98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)

EU/1/11/686/050

98 comprimidos (2x49x1, blister para dose unitária PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/051

280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)

EU/1/11/686/056

280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno) e 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagem múltipla contendo 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/11/686/055	98 comprimidos (2x49, blisters PA/Alu/PVC)
EU/1/11/686/050	98 comprimidos (2x49x1, blisters para dose unitária PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/051	280 comprimidos (20x14, blisters PVC/PCTFE)
EU/1/11/686/056	280 comprimidos (20x14, blisters PA/Alu/PVC)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilamlo 300 mg/10 mg

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**  
**BLISTERS CALENDÁRIO APENAS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS DESTACÁVEIS PARA DOSE UNITÁRIA (PCFTE)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos  
Aliscireno/amlodipina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película**  
**Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película**  
**Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película**  
Aliscireno/amlodipina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto**

1. O que é Rasilamlo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rasilamlo
3. Como tomar Rasilamlo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rasilamlo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Rasilamlo e para que é utilizado**

#### **O que é Rasilamlo**

Rasilamlo contém dois componentes ativos, chamados aliscireno e amlodipina. Ambos os componentes ajudam a controlar a tensão arterial elevada (hipertensão).

Aliscireno é um inibidor da renina. Este reduz a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca contração dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Diminuindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que diminui a tensão arterial.

Amlodipina pertence a um grupo de medicamentos denominados bloqueadores da entrada do cálcio, que ajudam a controlar a tensão arterial elevada. A amlodipina provoca a dilatação e relaxamento dos vasos sanguíneos, pelo que a tensão arterial sofre uma diminuição.

A hipertensão arterial aumenta a carga sobre o coração e artérias. Se for mantida durante um período prolongado, pode causar problemas nos vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência dos rins. Diminuir a tensão arterial para valores normais diminui o risco de desenvolvimento destas doenças.

#### **Para que é utilizado Rasilamlo**

Rasilamlo é utilizado no tratamento da tensão arterial elevada em adultos cuja tensão arterial não esteja suficientemente controlada com aliscireno ou amlodipina isoladamente.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Rasilamlo

### Não tome Rasilamlo

- se tem alergia a aliscireno, amlodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6) ou a outros medicamentos derivados da di-hidropiridina (conhecidos como bloqueadores do canal do cálcio)
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
  - angioedema quando tomou aliscireno
  - angioedema hereditário
  - angioedema sem qualquer causa conhecida
- se estiver grávida de três a nove meses
- se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos
  - ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica)
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas)
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo cardíaco)
- se tem diabetes ou função renal diminuída e está a ser tratado com uma das seguintes classes de medicamentos usados para tratar a pressão arterial:
  - um inibidor da enzima conversora da angiotensina tal como enalapril, lisinopril, ramipril ou
  - um antagonista dos recetores da angiotensina II tal como valsartan, telmisartan, irbesartan
- se o doente tem menos de 2 anos de idade
- se tem tensão arterial muito baixa
- se se encontra em choque, incluindo choque cardiogénico
- se tem estreitamento da aorta (estenose aórtica)
- se tem insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio

**Se alguma destas situações se aplica a si, não tome Rasilamlo e consulte o seu médico.**

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasilamlo:

- se estiver com vómitos ou diarreia ou se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida)
- se já apresentou angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Rasilamlo e contacte o seu médico
- se está a tomar um medicamento das seguintes classes, usado para tratar a pressão arterial elevada:
  - um inibidor da enzima conversora da angiotensina tal como enalapril, lisinopril, ramipril ou
  - um antagonista dos recetores da angiotensina II tal como valsartan, telmisartan, irbesartan
- se tiver diabetes (açúcar elevado no sangue)
- se sofrer de doença no coração (cardíaca)
- se tiver uma dieta pobre em sal
- se o seu fluxo de urina diminuiu bastante durante 24 horas ou mais e/ou se sofrer de doença grave nos rins (i.e. necessite de diálise) ou um estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Rasilamlo é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente
- se sofrer de doença no fígado (compromisso da função hepática)

- se tem estenose da artéria renal (estreitamento dos vasos sanguíneos para um ou ambos os rins)
- se tem insuficiência cardíaca congestiva grave (um tipo de doença cardíaca onde o coração não consegue bombear sangue suficiente para todo o corpo)

O seu médico pode verificar a sua função renal, pressão arterial e a quantidade de eletrólitos (por exemplo, o potássio) no seu sangue em intervalos regulares.

Ver também a informação sob o título “Não tome Rasilamlo”

### **Crianças e adolescentes**

Rasilamlo deve ser utilizado apenas em adultos.

Rasilamlo não pode ser utilizado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade. Não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade, e não é recomendado em crianças e adolescentes desde os 6 até aos 18 anos de idade.

### **Idosos**

Na maioria dos doentes com 65 anos de idade ou mais, a dose 300 mg de aliscireno não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

### **Outros medicamentos e Rasilamlo**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- um antagonista dos recetores da angiotensina II ou um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ver também informação sob os títulos “Não tome Rasilamlo” e “Advertências e precauções”)
- medicamentos utilizados para baixar a tensão arterial, diuréticos (medicamentos para aumentar a quantidade de urina produzida), especialmente medicamentos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ou heparina
- cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções fúngicas
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito
- claritromicina, telitomicina, eritromicina, antibióticos utilizados para tratamento de infeções
- amiodarona, um medicamento utilizado para corrigir o ritmo cardíaco
- atorvastatina, um medicamento para tratamento do colesterol elevado
- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são utilizados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados no tratamento de certos tipos de problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço)
- anti-epiléticos (ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona)
- rifampicina, um medicamento utilizado na prevenção ou tratamento de infeções
- hipericão (*hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para melhorar o humor
- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (especialmente utilizados em doentes com mais de 65 anos de idade)
- diltiazem um medicamento utilizado no tratamento de doenças no coração
- ritonavir, um medicamento utilizado no tratamento de infeções virais

### **O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:**

- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados para tratar certos tipos de doença no coração (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço)
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de infeções, tais como cetoconazol

### **Rasilamlo com alimentos e bebidas**

Deve evitar tomar este medicamento com sumo de fruta e/ou bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas).

### **Gravidez**

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasilamlo). Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Rasilamlo antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Rasilamlo. Rasilamlo não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Rasilamlo não é recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Amlodipina, um das substâncias ativas de Rasilamlo, pode fazê-lo sentir-se tonto e sonolento. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

## **3. Como tomar Rasilamlo**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico e não exceda a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Rasilamlo é de um comprimido por dia.

O efeito na tensão arterial é visível após 1 semana e o efeito máximo é atingido por volta das 4 semanas. Se a tensão arterial permanecer não controlada após 4-6 semanas de tratamento, o seu médico pode ter de ajustar a dose.

### **Modo de administração**

Tome o comprimido inteiro e engula-o com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Deve evitar tomar este medicamento com sumo de fruta e/ou bebidas contendo extratos de plantas (incluindo chás de ervas). Durante o tratamento, o seu médico pode ajustar a sua dose dependendo da resposta da sua tensão arterial.

### **Se tomar mais Rasilamlo do que deveria**

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos Rasilamlo, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Rasilamlo**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. Se só se lembrar da toma esquecida no dia seguinte, tome apenas o comprimido seguinte à hora habitual. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Não pare de tomar este medicamento**, mesmo se se estiver a sentir bem a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e reduzir o risco de efeitos secundários. Consulte o seu médico mesmo que se esteja a sentir bem.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Podem acontecer desmaios e tonturas relacionados com tensão arterial baixa no início do tratamento com Rasilamlo. Se algum destes efeitos o afetar, informe o seu médico **imediatamente**.

Tal como com qualquer associação de duas substâncias ativas, os efeitos secundários associados a cada componente individualmente não podem ser excluídos. As reações adversas previamente notificadas com uma das duas substâncias ativas (aliscireno e amlodipina) de Rasilamlo e mencionadas abaixo podem ocorrer com Rasilamlo.

##### **Alguns efeitos secundários podem ser graves:**

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves. **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reações na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e/ou reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre) (*pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas*).
- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas (*raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*).
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (podem ser sinais de afeção hepática) (*frequência desconhecida*).

##### **Outros efeitos secundários podem incluir:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- tensão arterial baixa
- inchaço, incluindo inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- diarreia
- dor nas articulações (artralgia)
- nível alto de potássio no sangue
- tonturas
- sonolência
- dor de cabeça
- afrontamentos
- dor abdominal
- náuseas
- cansaço
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo)
- problemas renais incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina)
- reações na pele graves (necrólise epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre)
- tosse
- comichão
- erupção na pele (incluindo erupção na pele com comichão e urticária)
- aumento das enzimas hepáticas
- insónia
- alterações de humor (incluindo ansiedade)
- depressão
- tremores
- alterações do paladar
- perda súbita e temporária de consciência
- diminuição da sensibilidade na pele
- zumbidos ou dormência
- problemas visuais (incluindo visão dupla)
- ruídos nos ouvidos
- dificuldade em respirar
- corrimento nasal
- vômitos
- desconforto do estômago depois das refeições
- alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e prisão de ventre)
- boca seca
- queda de cabelo
- nódoas negras
- descoloração da pele
- transpiração aumentada
- erupção na pele generalizada
- dores nos músculos
- câibras
- dor nas costas
- problemas urinários
- urinar durante a noite
- urinar mais que o habitual
- impotência
- aumento do peito nos homens
- dor no peito
- fraqueza
- dor
- sensação de mal-estar
- aumento de peso
- perda de peso

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- reações alérgicas graves (reação anafilática)
- reações alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas)
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- pele vermelha (eritema)
- confusão

**Muito raros** (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- nível de açúcar elevado no sangue
- aumento de rigidez muscular e incapacidade de alongar
- sensação de entorpecimento ou formigamento com sensação de ardor nos dedos das mãos e dos pés
- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular
- inflamação dos vasos sanguíneos
- dor de estômago forte
- inflamação da parede do estômago
- hemorragia (sangramento), gengivas sensíveis ou inchadas
- inflamação do fígado
- alterações dos resultados das análises da função hepática
- reação na pele com vermelhidão da pele e descamação, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca
- pele seca, erupção na pele, erupção na pele com comichão
- erupção na pele com descamação
- erupção na pele, vermelhidão da pele; formação de bolhas nos lábios; olhos ou boca, descamação da pele; febre
- inchaço sobretudo da face e garganta
- sensibilidade aumentada da pele ao sol

**Desconhecidos** (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- tonturas com sensação de andar- à- roda
- nível baixo de sódio no sangue

**Se algum destes efeitos o afetar gravemente, informe o seu médico. Pode ter de parar de tomar Rasilamlo.**

#### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Rasilamlo**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Rasilamlo

- Cada comprimido revestido por película Rasilamlo 150 mg/5 mg contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 5 mg de amlodipina (como besilato). Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172).
- Cada comprimido revestido por película Rasilamlo 150 mg/10 mg contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 10 mg de amlodipina (como besilato). Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco e óxido de ferro amarelo (E172).
- Cada comprimido revestido por película Rasilamlo 300 mg/5 mg contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 5 mg de amlodipina (como besilato). Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco e óxido de ferro amarelo (E172).
- Cada comprimido revestido por película Rasilamlo 300 mg/10 mg contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 10 mg de amlodipina (como besilato). Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, macrogol, talco e óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Rasilamlo e conteúdo da embalagem

Rasilamlo 150 mg/5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película, amarelos claros, convexos, ovais, com gravação “T2” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilamlo 150 mg/10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película amarelos, convexos, ovais, com gravação “T7” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilamlo 300 mg/5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película amarelos escuros, convexos, ovais, com gravação “T11” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilamlo 300 mg/10 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película amarelos acastanhados, convexos, ovais, com “T12” gravado numa face e “NVR” na outra face.

Rasilamlo está disponível em embalagens contendo 14, 28, 56 ou 98 comprimidos (em blisters calendário), 30 ou 90 comprimidos (em blisters normais) e 56x1 comprimido (em blisters destacáveis para dose unitária).

Também está disponível em embalagens múltiplas contendo 98 comprimidos (2 embalagens contendo 49x1) e 280 comprimidos (20 embalagens contendo 14) em blisters calendário e 98x1 comprimido (2 embalagens de 49x1) em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações ou dosagens.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Reino Unido

**Fabricante**

Novartis Farma S.p.A.  
Via Provinciale Schito 131  
I-80058 Torre Annunziata/NA  
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA RECOMENDAÇÃO DA  
ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Medicamento já não autorizado

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para aliscireno / aliscireno, amlodipina / aliscireno, hidroclorotiazida, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Durante a notificação de um conjunto de reações adversas medicamentosas (RAM) graves e não-graves de “hiponatremia” a partir de dados de pós comercialização”, surgiu uma preocupação que levou à submissão de uma revisão cumulativa pelo Titular da Autorização no Mercado (TAIM). A revisão cumulativa recuperou 187 casos, dos quais 57 estavam suficientemente documentados, em 8 destes casos não pode ser descartada uma relação causal. Em 3 casos adicionais a hiponatremia grave foi associada a sintomas neurológicos como edema do cérebro ou confusão grave e edema cerebral, onde a relação de causalidade também não pode ser descartada.

O TAIM submeteu uma análise com 1407 casos de “dispneia”, em 13 dos quais foram positivos na retirada de exposição e três casos positivos na reexposição. O PRAC considerou os casos de retirada de exposição e reexposição uma informação importante na relação causal que contribuiu para confirmar o sinal de segurança.

Assim, de acordo com os dados disponíveis sobre aliscireno / aliscireno, amlodipina / aliscireno, hidroclorotiazida, o PRAC considerou que as alterações à informação do produto eram necessárias. O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da recomendação da alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao aliscireno / aliscireno, amlodipina / aliscireno, hidroclorotiazida, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco dos medicamentos contendo aliscireno / aliscireno, amlodipina / aliscireno, hidroclorotiazida é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado.