

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película
Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido cor-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Rasilez é de 150 mg uma vez por dia. Em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada, a dose pode ser aumentada até 300 mg uma vez por dia.

O efeito anti-hipertensivo substancial ocorre 2 semanas (85-90%) após o início da terapêutica com 150 mg uma vez por dia.

Rasilez pode ser administrado isoladamente ou em associação com outros agentes anti-hipertensores 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 m²) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2). O aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²).

Afeção hepática

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a grave (ver secção 5.2).

Idosos (com 65 anos de idade ou mais)

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

O Rasilez é contraindicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade.

O Rasilez não deve ser utilizado em crianças desde os 2 até aos 6 anos de idade devido a preocupações com a segurança devido à potencial sobre-exposição a aliscireno (ver secções 4.3, 4.4, 5.2 e 5.3).

A segurança e eficácia de Rasilez em crianças com 6 a 17 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2. A utilização de Rasilez não é recomendada nesta população.

Modo de administração

Uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasilez deve ser tomado, sempre com ou sempre sem alimentos, de preferência todos os dias à mesma hora. Os doentes devem estabelecer uma rotina diária conveniente para a toma do medicamento e manter uma relação temporal estável com a ingestão de alimentos. 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 à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- 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 Rasilez com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um antagonista do recetor da angiotensina II (ARA) é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).
- Crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos (ver secções 4.2 e 5.3).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

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

O aliscireno deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva grave (New York Heart Association [NYHA] classes funcionais III-IV) (ver secção 5.1).

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

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.

Risco de hipotensão sintomática

Pode ocorrer hipotensão sintomática após o início da terapêutica com aliscireno 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 Rasilez, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Compromisso renal

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

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o sistema renina-angiotensina, deve ter-se precaução quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p. ex.: devido a hemorragia, diarreia grave 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 pós-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.

Estenose da artéria renal

Não estão disponíveis dados clínicos controlados sobre a utilização de aliscireno em doentes com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal ou com estenose em caso de rim único. No entanto, 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). 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).

Num estudo observacional pós-autorização, a coadministração de aliscireno com IECA ou ARA foi associada a um risco aumentado de angioedema. O mecanismo deste efeito não foi estabelecido. Em geral, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pela associação de aliscireno com um IECA ou um ARA não é recomendada (ver secção "Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)" acima e também as secções 4.5 e 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, o tratamento deve ser imediatamente interrompido 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, Rasilez 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 (ver secções 4.2 e 4.3). A segurança e eficácia do aliscireno em crianças dos 6 aos 17 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

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

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 aliscireno. 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 aliscireno (ver secção 4.2).

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, hipercaliemia 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 necessária 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 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 estudos 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, verapamil 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. Caso a coadministração com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária, uma monitorização rotineira dos níveis de potássio seria aconselhável.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINE)

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 (84,4 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 secção “Inibidores do polipéptido transportador de aniões orgânicos (PTAO)” abaixo), 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

Ainda que as refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) tenham demonstrado reduzir substancialmente a absorção de aliscireno, a eficácia do aliscireno demonstrou ser semelhante quando tomado quer com uma refeição ligeira, quer sem alimentos (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.

Interações farmacocinéticas com outros medicamentos

Substâncias que foram investigadas em estudos clínicos de farmacocinética incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxib, pioglitazona, alopurinol, mononitrato-5-isossorbido, 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 Rasilez entre 20% e 30%. Quando administrado com atorvastatina, o estado estacionário da AUC de Rasilez e a C_{max} aumentaram em 50%. A coadministração de Rasilez não teve impacto significativo sobre a farmacocinética da atorvastatina, metformina ou amlodipina. Consequentemente, não é necessário ajuste de dose de Rasilez ou destes medicamentos coadministrados.

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

Interações com o 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 Rasilez. Desta forma, indutores de gp-P (hipericão, rifampicina) podem diminuir a biodisponibilidade de Rasilez.

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 secção “Sumos e bebidas de frutas contendo extratos vegetais” acima).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de aliscireno em mulheres grávidas. O aliscireno não foi teratogénico em ratos e coelhos (ver secção 5.3). Outras substâncias com ação direta sobre o SRAA estiveram, no entanto, associadas a malformações fetais graves e nados-mortos. Tal como para qualquer outro medicamento que atue diretamente no SRAA, o aliscireno não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez ou em mulheres que planeiem engravidar e é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3). Os profissionais de saúde que prescrevem quaisquer agentes com ação sobre o SRAA devem aconselhar as mulheres com potencial de engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez. Se for detetada gravidez durante a terapêutica, o tratamento deve ser interrompido em conformidade.

Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno/metabolitos são excretados no leite materno. O aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. O aliscireno não deve ser usado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rasilez sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou sonolência durante a terapêutica com Rasilez.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas graves incluem reação anafilática e angioedema que foram notificados na experiência pós-comercialização e podem ocorrer raramente (menos de 1 caso por 1.000 doentes). A reação adversa mais comum foi diarreia.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança do aliscireno foi avaliada em mais de 7.800 doentes, incluindo 2.300 tratados durante mais de 6 meses, e mais de 1.200 durante mais de 1 ano. As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de frequência, 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 ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Quadro 1

Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reações anafiláticas, reações de hipersensibilidade
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Tonturas
Afeções do ouvido e do labirinto	
Desconhecido:	Vertigens
Cardiopatias	
Pouco frequentes:	Palpitações, edema periférico
Vasculopatias	
Pouco frequentes:	Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Tosse
Desconhecido:	Dispneia
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia
Desconhecido:	Náuseas, vômitos
Afeções hepatobiliares	
Desconhecido:	Afeção hepática*, icterícia, hepatite, insuficiência hepática**
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NEP) e reações da mucosa oral, erupção cutânea, prurido, urticária
Raros:	Angioedema, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgia
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda, compromisso renal
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes:	Hipercaliemia
Pouco frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas
Raros:	Diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, aumento dos níveis de creatinina no sangue
Desconhecido:	Hiponatremia

*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.

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema

Em estudos 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 (edema da face, lábios, garganta e/ou língua) durante a experiência pós-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 notificada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

Disfunção renal

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, Rasilez 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 agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, 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

O aliscireno foi avaliado quanto à segurança num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 8 semanas em 267 doentes hipertensos, com idades entre os 6 e os 17 anos, a maioria com excesso de peso/obesos, seguido por um estudo de extensão que incluiu 208 doentes tratados durante 52 semanas. Foi realizado um estudo de extensão observacional não-interventivo adicional de 52 a 104 semanas em 106 doentes (nenhum tratamento de estudo administrado) com o objetivo de avaliar a segurança a longo prazo em termos de crescimento e desenvolvimento de crianças de 6-17 anos de idade com hipertensão (primária ou secundária) no início do estudo principal, previamente tratados com aliscireno.

A frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças foram, no geral, semelhantes às observadas em adultos hipertensos. Globalmente, não foi observado um impacto negativo clinicamente significativo em doentes pediátricos com idades entre os 6 e os 17 anos após o tratamento com aliscireno até um ano, com base no desenvolvimento físico, avaliado em doentes com hipertensão primária ou secundária, e desenvolvimento neurocognitivo avaliado apenas em doentes com hipertensão secundária (19 doentes: 9 previamente tratados com aliscireno e 10 previamente tratados com enalapril) (ver secção 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2)..

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

Os dados disponíveis relacionados com sobredosagem em humanos são limitados. As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensivo do aliscireno.

Tratamento

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

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 sobre-exposição a aliscireno.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes que atuam no sistema renina-angiotensina, inibidor da renina, código ATC: C09XA02

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

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 agentes 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 agentes anti-hipertensivos. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP.

Eficácia e segurança clínicas

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. O 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 agentes anti-hipertensivos incluindo IECA e ARA-II. Quando comparado com um diurético (hidroclorotiazida - HCTZ), Rasilez 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.

Estudos com terapêuticas de associação estão disponíveis para aliscireno associado ao diurético - hidroclorotiazida, ao bloqueador dos canais de cálcio – amlodipina e ao bloqueador dos recetores beta-adrenérgicos – atenolol. Estas associações foram bem toleradas. O aliscireno provocou um efeito aditivo na redução da pressão arterial quando associado a hidroclorotiazida. Em doentes que não responderam adequadamente a 5 mg do bloqueador dos canais de cálcio amlodipina, a associação de aliscireno 150 mg teve um efeito na redução da pressão arterial semelhante ao obtido através do aumento da dose de amlodipina para 10 mg, mas teve uma incidência menor de edema (aliscireno 150 mg/amlodipina 5 mg, 2,1% vs. amlodipina 10 mg, 11,2%).

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 (≥ 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 dosagens 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 (≥ 65 anos) e doentes muito idosos (30% ≥ 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. Numa análise combinada de dados de eficácia e segurança provenientes de estudos clínicos com duração até 12 meses, não existiu diferença estatisticamente significativa na redução da pressão arterial entre aliscireno 300 mg e aliscireno 150 mg, em doentes idosos (≥ 65 anos).

Em doentes obesos hipertensos, que não responderam adequadamente à terapêutica com 25 mg de HCTZ, a associação de aliscireno 300 mg originou uma redução adicional da pressão arterial, que foi comparável à associação de irbesartan 300 mg ou amlodipina 10 mg.

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 agentes antihipertensivos. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais 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 isquémica, 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 hipercaliemia, 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 m²) com ou sem doença cardíaca. Na maioria dos doentes a pressão arterial encontrava-se bem controlada no início do estudo. O parâmetro de avaliação 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 parâmetro de avaliação 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%), hipercaliemia (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.

O aliscireno foi avaliado para benefício de mortalidade cardiovascular e morbidade num ensaio clínico em dupla ocultação, com controlo ativo, aleatorizado, em 7.064 doentes com insuficiência cardíaca crónica e fração de ejeção ventricular esquerda reduzida, dos quais 62% tinham uma história de hipertensão. O parâmetro de avaliação primário foi um objetivo composto de morte cardiovascular e primeira hospitalização por insuficiência cardíaca.

Neste estudo, o aliscireno, numa dose-alvo de 300 mg foi comparado com enalapril numa dose-alvo de 20 mg quando adicionado ao tratamento padrão que incluiu um beta bloqueante (e um antagonista dos recetores dos mineralocorticoides em 37% dos doentes) e um diurético, caso necessário. O estudo também avaliou a associação de aliscireno e enalapril. A duração mediana do acompanhamento foi de 3,5 anos. Os resultados finais do estudo não demonstraram estatisticamente que o aliscireno não era inferior ao enalapril no parâmetro de avaliação primário; no entanto, não houve essencialmente diferenças nas taxas de incidência observadas entre aliscireno e enalapril (*hazard ratio* de 0,99 com Intervalo de Confiança 95%: 0,90-1,10). Não existiu benefício significativo em adicionar aliscireno ao enalapril (parâmetro de avaliação primário: *hazard ratio* de 0,93 com Intervalo de Confiança 95%: 0,85-1,03; p=0,1724, associação *versus* enalapril). Os efeitos do tratamento foram semelhantes em

doentes com diabetes e com insuficiência renal. A incidência de AVC adjudicado não foi estatisticamente diferente entre os grupos aliscireno e enalapril (4,4% *versus* 4,0%; HR 1,12; IC 95% 0,848; 1,485) ou entre os grupos da associação e de enalapril (3,7% *versus* 4,0%; HR 0,93; IC 95% 0,697; 1,251). A incidência de eventos adversos tendeu a ser superior em doentes com diabetes, ou com TFG <60 ml/min/1,73 m², ou com idade ≥ 65 anos; no entanto, não houve diferença entre os doentes tratados com aliscireno e os doentes tratados com enalapril.

A incidência de alguns eventos adversos foi semelhante entre os grupos de aliscireno e enalapril, enquanto existiu uma incidência aumentada de eventos adversos com a associação de aliscireno e enalapril: hipercalemia (21,4%; 13,2% e 15,9% para a associação, aliscireno e enalapril respetivamente); insuficiência renal/falha renal (23,2%; 17,4% e 18,7%) e eventos relacionados com hipotensão (27,0%; 22,3% e 22,4%).

Existiu um aumento estatisticamente significativo da incidência de síncope com a associação de aliscireno e enalapril, comparativamente com enalapril na população global (4,2% *versus* 2,8%; RR 1,51; IC 95% 1,11-2,05) e nos subgrupos NYHA I/II globalmente (4,8% *versus* 3,0%; RR 1,62; IC 95% 1,14-2,29).

A incidência de fibrilhação atrial foi 11,1%; 13,3% e 11,0% nos grupos da associação, aliscireno e enalapril, respetivamente.

Registaram-se também incidências significativamente mais elevadas na ocorrência de insuficiência cardíaca e AVC isquémico para aliscireno, comparativamente com enalapril, em doentes com NHYA I/II com hipertensão e na ocorrência de insuficiência cardíaca crónica e extrassístole ventricular em doentes com NHYA III/IV com hipertensão. Para a associação de aliscireno e enalapril, verificaram-se diferenças estatisticamente significativas na taxa de angina instável comparativamente com enalapril.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes nos resultados de eficácia ou segurança na subpopulação de doentes idosos com uma história de hipertensão e insuficiência cardíaca crónica de Classes I-II comparativamente com a população global do estudo.

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.

População pediátrica

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, com duração de 8 semanas, com aliscireno em monoterapia (3 grupos com dosagem por categoria de peso [≥20 kg a <50 kg; ≥50 kg a <80 kg; ≥80 kg a ≤150 kg]: dose baixa 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; média 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; e alta 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], com um rácio de dose amplo entre os grupos de dose baixa, média e alta [1:6:24]) em 267 doentes hipertensos com idades entre os 6 e aos 17 anos, maioritariamente com excesso de peso/obesos, o aliscireno reduziu a pressão arterial no consultório e ambulatória de forma dependente da dose, durante as 4 semanas iniciais de determinação de dose do estudo (Fase 1). No entanto, numa fase subsequente de 4 semanas de descontinuação aleatorizada do estudo (Fase 2), o efeito do aliscireno sobrepôs-se com os efeitos observados em doentes que mudaram para placebo em todos os grupos de tratamento (dose baixa, p=0,8894; média, p=0,9511; alta, p=0,0563). As diferenças médias entre aliscireno e placebo para os grupos de dose mais baixa e intermédia foram <0,2 mmHg. O tratamento com aliscireno foi bem tolerado neste estudo.

Este estudo foi seguido de um estudo de extensão de 52 semanas, em dupla ocultação, aleatorizado, para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia do aliscireno em comparação com enalapril em 208 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre os 6 e os 17 anos (à data da *baseline* no estudo anterior). A dose inicial em cada grupo foi atribuída dependendo do peso corporal dos três grupos: ≥ 20 a <50 kg, ≥ 50 a <80 kg, e ≥ 80 a ≤ 150 kg. As doses iniciais de aliscireno foram

37,5/75/150 mg nos grupos de peso corporal baixo, médio e alto, respetivamente. As doses iniciais de enalapril foram 2,5/5/10 mg nos grupos de peso corporal baixo, médio e alto, respetivamente. Opcionalmente, era possível titular a dose dos respetivos fármacos em estudo para a próxima dose (com base no peso) mais elevada, duplicando a dose de cada uma das duas titulações de dose permitidas, até 600 mg (a dose mais alta estudada em adultos) para aliscireno e 40 mg para enalapril no grupo com peso corporal ≥ 80 a ≤ 150 kg, se fosse clinicamente necessário para controlar a pressão arterial sistólica média em posição sentada (i.e. a PAS média em posição sentada devia ser inferior ao percentil 90 para idade, género e peso). Globalmente, a idade média dos doentes foi 11,8 anos com 48,6% dos doentes no grupo etário 6-11 anos e 51,4% no grupo etário 12-17 anos. O peso médio foi 68,0 kg com 57,7% dos doentes a terem um valor de IMC maior ou igual ao percentil 95 para a idade e género. No final deste estudo de extensão, as alterações na PAS média em posição sentada face ao valor basal foram similares com aliscireno, comparado com enalapril (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) no conjunto total da análise. No entanto, a significância da análise de não-inferioridade não se manteve quando a análise foi efetuada no conjunto “por protocolo”, no qual a alteração média dos mínimos quadrados da PAS média em posição sentada face ao valor basal foi -7,84 mmHg com aliscireno e -9,04 mmHg com enalapril. Adicionalmente, devido à possibilidade de titulação para doses mais elevadas se fosse clinicamente necessário para controlar a PAS média em posição sentada, não pode ser retirada uma conclusão sobre a posologia adequada de aliscireno em doentes com idade entre os 6 e os 17 anos.

Após o primeiro estudo de extensão de 52 semanas, doentes pediátricos elegíveis masculinos e femininos com idade entre 6 e 17 anos com hipertensão primária ou secundária, foram incluídos num estudo de extensão observacional não-interventivo de 52 a 104 semanas fora da terapêutica para avaliar o crescimento e desenvolvimento de LT, através de medições de altura e peso, com avaliações adicionais da função neurocognitiva e renal como medidas de seguimento realizadas apenas em doentes com hipertensão secundária (19 doentes: 9 previamente tratados com aliscireno e 10 previamente tratados com enalapril).

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas alterações médias de peso, altura ou IMC entre os grupos de tratamento do início do estudo até à Consulta LT 18 (Semana 104) (análise primária).

Nos doentes após 104 semanas (na Consulta LT 19 (Semana 156)), houve redução de média LS do valor basal no peso e IMC em ambos os grupos de tratamento, com uma diminuição ligeiramente maior no aliscireno em comparação ao grupo de tratamento com enalapril.

Houve um maior aumento da média LS em relação ao valor basal em altura após 104 semanas (em doentes com Consulta LT 19 [Semana 156], hipertensão secundária) em comparação com o aumento observado após 52 semanas (em Consulta LT 18 [Semana 104], doentes com hipertensão primária), que se espera nestes doentes pediátricos em crescimento.

Os resultados das avaliações neurocognitivas mostraram algumas melhorias na maioria das pontuações dos testes, sem diferença significativa entre os grupos de tratamento.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com aliscireno em um ou mais subgrupos da população pediátrica em hipertensão (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

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. No entanto, a eficácia do aliscireno foi semelhante quando tomado com uma refeição ligeira ou em jejum. 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

Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4.

Eliminação

A semivida média é de cerca de 40 horas (intervalo entre 34-41 horas). O aliscireno é eliminado principalmente como composto inalterado nas fezes (78%). 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/não 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.

Características nos doentes

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

Compromisso renal

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 variou 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 a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (Taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²).

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).

Afeção hepática

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.

Idosos (com 65 anos de idade ou mais)

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.

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).

Num estudo de 8 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, com aliscireno em monoterapia em 267 doentes pediátricos hipertensos, com idades entre os 6 e os 17 anos, maioritariamente com excesso de peso/obesos, as concentrações em vale em jejum de aliscireno ao dia 28 foram comparáveis às observadas em outros estudos, quer em adultos quer em crianças, usando doses semelhantes de aliscireno (ver secção 5.1).

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 secção “Transportadores” acima e secções 4.2, 4.4 e 5.3).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos farmacológicos de segurança com aliscireno 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 (trato gastrointestinal) ou os efeitos farmacológicos esperados do aliscireno.

Não foi detetado potencial carcinogénico no aliscireno num estudo de 2 anos em ratos e num estudo de 6 meses em ratinhos transgénicos. Um adenoma colónico e um adenocarcinoma cecal registados em ratos com a dose de 1.500 mg/kg/dia não foram estatisticamente significativos.

Apesar de o aliscireno ter um potencial de irritação local (trato gastrointestinal) conhecido, as margens de segurança obtidas no Homem na dose de 300 mg durante um estudo em voluntários saudáveis foram consideradas adequadas 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 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 afetados em ratos com doses

até 250 mg/kg/dia. As doses em ratos e coelhos originaram exposições sistêmicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Estudos em Animais Juvenis

Num estudo de toxicidade juvenil em ratos com 8 dias, a administração de aliscireno em doses de 100 mg/kg/dia e 300 mg/kg/dia (2,3 vezes e 6,8 vezes a dose máxima recomendada em humanos) foi associado a mortalidade elevada e morbilidade grave. Num outro estudo de toxicidade juvenil em ratos com 14 dias, a administração de aliscireno em doses de 300 mg/kg/dia (8,5 vezes a dose máxima recomendada em humanos) foi associada com mortalidade adiada. A exposição sistémica ao aliscireno em ratos com 8 dias foi >400 vezes superior do que em ratos adultos. Os resultados de um estudo mecanístico mostraram que a expressão do gene MDR1 (gp-P) em ratos juvenis foi significativamente inferior quando comparado com ratos adultos. A exposição aumentada ao aliscireno em ratos juvenis parece ser essencialmente atribuída à falta de maturação da gp-P no trato gastrointestinal. Existe, assim, um potencial para sobre-exposição ao aliscireno em doentes pediátricos com sistema de efluxo MDR1 imaturo (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Crosprovidona tipo A
Estearato de magnésio
Celulose microcristalina
Povidona K-30
Silica coloidal anidra
Hipromelose tipo 2910 (3 mPa s)
Macrogol 4000
Talco
Óxido de ferro negro (E 172)
Óxido de ferro vermelho (E 172)
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu:

Embalagens unitárias contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias contendo 56x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

Embalagens múltiplas contendo 280 (20x14) comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49x1) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) – Alu:

Embalagens unitárias contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias contendo 56x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

Embalagens múltiplas contendo 280 (20x14) comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49x1) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlanda

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

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/07/405/021-030

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/07/405/031-040

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

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2007

Data da última renovação: 22 de maio de 2017

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>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(IS) 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(S) RESPONSÁVEL(IS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(is) pela liberação do lote

Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
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

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS (S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

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 25°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**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/405/021	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/022	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/023	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/024	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/025	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/026	56 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/027	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/028	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER
BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Noden Pharma DAC

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira
3ª feira
4ª feira
5ª feira
6ª feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PVTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

49 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. 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 25°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**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/405/029	98 comprimidos revestidos por película (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilez 150 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos revestidos por película

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 25°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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/405/029	98 comprimidos revestidos por película (2x49x1)
EU/1/07/405/030	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM INDIVIDUAL CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
50 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
56 x 1 comprimidos revestidos por película
90 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

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 e das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°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**

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/405/031	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/032	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/033	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/034	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/035	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/036	56 x1 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/037	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/07/405/038	98 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER
BLISTER (CALENDÁRIO)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Noden Pharma DAC

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

2ª feira
3ª feira
4ª feira
5ª feira
6ª feira
Sábado
Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. Não pode ser vendido separadamente.

49 x 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla. 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 25°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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/405/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez 300 mg

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTES DE PCTFE/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos revestidos por película

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 25°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

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/405/039	98 comprimidos revestidos por película (2x49x1)
EU/1/07/405/040	280 comprimidos revestidos por película (20x14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez 300 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

Aliscireno

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 Rasilez e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rasilez
3. Como tomar Rasilez
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Rasilez
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rasilez e para que é utilizado

Este medicamento contém uma substância ativa chamada aliscireno. O aliscireno pertence a uma classe de medicamentos denominada inibidores da renina. Os inibidores da renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca constrição dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Reduzindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que reduz a tensão arterial.

Isto ajuda a baixar a tensão arterial elevada em adultos. A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos no cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rasilez

Não tome Rasilez

- se tem alergia ao aliscireno ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico consulte o seu médico.
- 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.
- durante os últimos seis meses de gravidez ou se estiver a amamentar, ver secção “Gravidez e amamentação”.
- se estiver a tomar ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para prevenir a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica), itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas) ou 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 elevada:
 - um inibidor da enzima de conversão 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.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Rasilez:

- se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se está a tomar um medicamento das seguintes classes, usado para tratar a pressão arterial elevada:
 - um inibidor da enzima de conversão da angiotensina tal como enalapril, lisinopril, ramipril ou
 - um antagonista dos recetores da angiotensina tal como valsartan, telmisartan, irbesartan.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se este medicamento é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se já teve angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico.
- 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).

Se tiver diarreia grave e persistente deve parar de tomar Rasilez.

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 na secção “Não tome Rasilez”.

Crianças e adolescentes

Este medicamento 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. Isto deve-se ao facto de a segurança e benefícios deste medicamento não serem conhecidos nesta população.

Idosos

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos, com 65 anos de idade ou mais, é de 150 mg. Na maioria dos doentes com 65 anos de idade ou mais, a dose 300 mg de Rasilez não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

Outros medicamentos e Rasilez

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

O seu médico pode ter necessidade de alterar a sua dose e/ou tomar outras precauções se estiver a tomar um dos seguintes medicamentos:

- medicamentos que aumentam a quantidade de potássio no sangue. Este incluem diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio.
- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida.
- um antagonista dos recetores da angiotensina II ou um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ver as secções “Não tome Rasilez” e “Advertências e precauções”).
- 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.

- alguns tipos de analgésicos denominados anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).

Rasilez com alimentos e bebidas

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, quer com uma refeição ligeira ou sem uma refeição, 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), pois poderá provocar uma diminuição na eficácia deste medicamento.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasilez). 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 aconselha-la-á a interromper este medicamento antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez deste. Este medicamento 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. Este medicamento não está 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

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas e isso pode afetar a sua capacidade de concentração. Antes de conduzir um veículo ou utilizar máquinas ou efetuar outras atividades que requeiram concentração, deve conhecer a sua reação ao efeito deste medicamento.

3. Como tomar Rasilez

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

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.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 150 mg, uma vez por dia. O efeito de redução da tensão arterial observa-se dentro de duas semanas após início do tratamento.

Idosos

A dose inicial recomendada de aliscireno em doentes idosos é de 150 mg. Na maioria dos doentes com 65 anos de idade ou mais, a dose 300 mg de Rasilez não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

Dependendo da forma como responde ao tratamento, o seu médico poderá prescrever uma dose superior de 300 mg, uma vez por dia. O seu médico poderá prescrever este medicamento em associação com outro medicamento utilizado para tratar a hipertensão.

Modo de administração

Tome o comprimido inteiro e engula-o com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, sempre com ou sempre sem alimentos, de preferência todos os dias à mesma hora. Deve estabelecer uma rotina diária conveniente para tomar o medicamento da mesma forma a cada dia, num padrão regular em relação ao horário das suas refeições. 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 Rasilez do que deveria

Se acidentalmente tomou demasiados comprimidos, contacte imediatamente o seu médico. Pode necessitar de cuidados médicos.

Caso se tenha esquecido de tomar Rasilez

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. No entanto, se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Alguns efeitos secundários podem ser graves (frequência desconhecida):

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves. **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.
-

Efeitos secundários possíveis:

Frequentes (podem afetar menos de 1 em 10 pessoas): diarreia, dor nas articulações (artralgia), nível alto de potássio no sangue, tonturas.

Pouco frequentes (podem afetar menos de 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), inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico), 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), tensão arterial baixa, palpitações, tosse, comichão, comichão com erupção na pele (urticária), aumento das enzimas hepáticas.

Raros (podem afetar menos de 1 em 1.000 pessoas): aumento dos níveis de creatinina no sangue, diminuição dos níveis de hemoglobina no sangue (anemia), diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos no sangue, pele vermelha (eritema).

Desconhecidos (frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): sensação de andar-à-roda, nível baixo de sódio no sangue, dificuldade em respirar, náuseas, vômitos, sinais de afeção hepática (náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos).

Se algum destes efeitos o afetar gravemente, informe o seu médico. Pode ter de parar de tomar Rasilez.

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 Rasilez

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. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rasilez

- A substância ativa é aliscireno (como hemifumarato).

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película

- Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película contém 300 mg de aliscireno.

Os outros componentes são crospovidona tipo A, hipromelose tipo 2910 (3mPa s), estearato de magnésio, macrogol 4000, celulose microcristalina, povidona K-30, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película

- Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato). Os outros componentes são crospovidona tipo A, hipromelose tipo 2910 (3mPa s), estearato de magnésio, macrogol 4000, celulose microcristalina, povidona K-30, sílica coloidal anidra, talco, dióxido de titânio (E 171), óxido de ferro negro (E 172), óxido de ferro vermelho (E 172).

Qual o aspeto de Rasilez e conteúdo da embalagem

Rasilez 150 mg é um comprimido côr-de-rosa claro, biconvexo, redondo, com impressão “IL” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez 300 mg é um comprimido vermelho claro, biconvexo, ovaloide, com impressão “IU” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez 150 mg comprimidos revestidos por película está disponível nas seguintes embalagens:

- Embalagens unitárias contendo 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos
- Embalagens unitárias contendo 56x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária
- Embalagens múltiplas contendo 280 (20x14) comprimidos
- Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49x1) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

Rasilez 300 mg comprimidos revestidos por película está disponível nas seguintes embalagens:

- Embalagens unitárias contendo 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 ou 98 comprimidos
- Embalagens unitárias contendo 56x1 comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária
- Embalagens múltiplas contendo 280 (20x14) comprimidos
- Embalagens múltiplas contendo 98 (2x49x1) comprimidos em blisters destacáveis para dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Noden Pharma DAC
D'Olier Chambers
16A D'Olier Street
Dublin 2
Irlanda

Fabricante

Delpharm Milano S.R.L.,
Via Carnevale, 1,
Segrate (MI),
20054,
Itália

Este folheto foi revisto pela última vez em 02/2023

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>