

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 25 mg de lactose (mono-hidratada) e 24,5 mg de amido de trigo.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 50 mg de lactose (mono-hidratada) e 49 mg de amido de trigo.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 25 mg de lactose (mono-hidratada) e 24,5 mg de amido de trigo.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 50 mg de lactose (mono-hidratada) e 49 mg de amido de trigo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, ovaloide, branco, biconvexo, com impressão “LCI” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película ovaloide, amarelo-claro, biconvexo, com impressão “CLL” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, ovaloide, violeta-claro, biconvexo, com impressão “CVI” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
Comprimido revestido por película, ovaloide, amarelo-claro, biconvexo, com impressão “CVV” numa face e “NVR” na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hipertensão essencial em adultos.

Rasilez HCT é indicado em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia.

Rasilez HCT é indicado como terapêutica de substituição em doentes adequadamente controlados com aliscireno e hidroclorotiazida, administrados em simultâneo, com o mesmo nível de dose da associação.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de Rasilez HCT é de um comprimido por dia.

O efeito antihipertensivo é claramente visível após 1 semana e o efeito máximo é geralmente visível dentro de 4 semanas.

Posologia em doentes não adequadamente controlados com aliscireno ou hidroclorotiazida em monoterapia

Pode ser recomendada a titulação da dose individual de cada um dos componentes antes de mudar para a associação fixa. Quando for clinicamente apropriado, pode ser considerada a mudança direta da monoterapia para a associação fixa.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 150 mg ou hidroclorotiazida 12,5 mg em monoterapia. Rasilez HCT 150 mg/25 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 150 mg ou hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia ou com Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 300 mg ou hidroclorotiazida 12,5 mg em monoterapia ou com Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg pode ser administrado a doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com aliscireno 300 mg ou hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia ou com Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg ou Rasilez HCT 150 mg/25 mg.

Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser titulada até ao máximo de Rasilez HCT 300 mg/25 mg por dia. A dosagem deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

Posologia como terapêutica de substituição

Para facilitar, os doentes a tomar aliscireno e hidroclorotiazida separadamente podem ser mudados para os comprimidos da associação fixa Rasilez HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

Populações especiais

Compromisso renal

Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Rasilez HCT é contraindicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) < 30 ml/min/1,73 m²). Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com

compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.4 e 5.2).

Afeção hepática

Rasilez HCT é contra-indicado em doentes com afeção hepática grave e deve ser administrado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva. Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Idosos (com mais de 65 anos)

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 eficácia de Rasilez HCT em crianças com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Rasilez HCT é contra-indicado em crianças desde o nascimento até atingirem os 2 anos de idade. Rasilez HCT não é indicado 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). A segurança e a eficácia de Rasilez HCT em crianças dos 6 aos 17 anos não foram ainda estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2. A utilização de Rasilez HCT não é recomendada nesta população.

Modo de administração

Uso oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasilez HCT 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 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou a outras substâncias derivadas das sulfonamidas.
- História de angioedema com aliscireno.
- Angioedema hereditário ou idiopático.
- Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.6).
- Anúria.
- Compromisso renal grave ($\text{TFG} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).
- Hiponatremia, hipercalcemia, hiperuricemia sintomática e hipocaliemia refractária.
- Afeção hepática grave.
- 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 Rasilez HCT com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ($\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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

Cancro da pele não-melanoma

Em dois estudos epidemiológicos baseados no registo nacional de cancro da Dinamarca foi observado um aumento do risco de cancro da pele não-melanoma (NMSC) [carcinoma basocelular (BCC) e

carcinoma espinocelular (SCC)] com uma dose cumulativa crescente de exposição a hidroclorotiazida (HCTZ). A atividade fotossensibilizadora da HCTZ pode atuar como mecanismo para o NMSC.

Os doentes em tratamento com HCTZ devem ser informados do risco de NMSC e aconselhados a observar regularmente a sua pele. Quaisquer novas lesões da pele suspeitas devem ser imediatamente comunicadas ao médico. Os doentes devem ser aconselhados a tomar medidas preventivas tais como limitação da exposição à luz solar e à radiação ultravioleta e, em caso de exposição, a utilização de proteção adequada com vista a minimizar o risco de cancro da pele. As lesões cutâneas suspeitas devem ser rapidamente examinadas, nomeadamente através de exames histológicos de biópsias. A utilização de HCTZ também poderá ter que ser reavaliada em doentes com antecedentes de NMSC (ver também secção 4.8).

Gerais

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

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

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). Rasilez HCT deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência cardíaca devido à escassez de dados de segurança e eficácia clínica.

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 do tratamento com Rasilez HCT 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 e ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasilez HCT, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

Alterações dos eletrólitos séricos

O tratamento com Rasilez HCT deve apenas começar após correção de hipocaliemia e alguma hipomagnesemia coexistente. Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo episódio de hipocaliemia ou exacerbar hipocaliemia pré-existente. Os diuréticos tiazídicos devem ser administrados com precaução em doentes com condições que envolvem o aumento de perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e compromisso pré-renal (cardiogénico) da função renal. Se ocorrer hipocaliemia durante a terapêutica com hidroclorotiazida, o tratamento com Rasilez HCT deve ser interrompido até correção estável do equilíbrio de potássio. Apesar de a hipocaliemia estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos, a terapêutica concomitante com aliscireno pode reduzir a hipocaliemia induzida pelos diuréticos. O risco de hipocaliemia é maior em doentes com cirrose hepática, doentes com diurese intensa, doentes com ingestão oral inadequada de eletrólitos e doentes com terapêutica concomitante com corticosteroides ou hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (ver secções 4.5 e 4.8).

Pelo contrário, 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 (ver secções 4.5 e 4.8).

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar um novo início de hiponatremia e alcalose hipoclorémica ou exacerbar hiponatremia pré-existente. Foi observada hiponatremia acompanhada por sintomas neurológicos (náuseas, desorientação progressiva, apatia). O tratamento com hidroclorotiazida deve apenas ser iniciado após correção de hiponatremia pré-existente. Caso ocorra hiponatremia grave ou rápida durante a terapêutica com Rasilez HCT, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

Não há evidência de que o Rasilez HCT possa reduzir ou evitar a hiponatremia provocada por diuréticos. O deficit de cloreto é geralmente ligeiro e normalmente não requer tratamento.

Todos os doentes em tratamento com diuréticos tiazídicos devem ser periodicamente monitorizados para determinação de desequilíbrios de eletrólitos, particularmente potássio, sódio e magnésio.

As tiazidas reduzem a excreção de cálcio na urina e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos do metabolismo do cálcio. Rasilez HCT é contraíndicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasilez HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Hipercalcemia elevada pode ser evidência de hiperparatiroidismo oculto. A administração de tiazidas deve ser interrompida antes de serem efetuados testes à função paratiroide.

Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crónica. Quando Rasilez HCT é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se monitorização periódica dos eletrólitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Rasilez HCT é contraíndicado em doentes com compromisso renal grave ou anúria (ver secção 4.2 e 4.3).

Não existe experiência sobre a administração de Rasilez HCT em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal. Rasilez HCT deve ser utilizado com precaução em doentes que tenham sido submetidos recentemente a transplante renal devido à existência de dados limitados relativos à eficácia e segurança clínicas.

Deve ter-se cuidado quando o aliscireno é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (por 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 a tomar aliscireno durante a experiência após comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Afeção hepática

Não existem dados com Rasilez HCT em doentes com afeção hepática. Rasilez HCT é contraíndicado em doentes com afeção hepática grave e deve utilizado com precaução em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva. Não é necessário proceder a qualquer ajuste da dose inicial em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

Estenose aórtica e da válvula mitral, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

Recomenda-se especial cuidado em doentes com estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.

Estenose da artéria renal e hipertensão renovascular

Não existem dados clínicos controlados suficientes sobre a utilização de Rasilez HCT 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 compromisso renal agudo quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com aliscireno. Assim, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer compromisso 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, a terapêutica com Rasilez HCT 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.

Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico. Caso se observem quaisquer sinais ou exista suspeita clínica de lúpus eritematoso sistémico (LES), Rasilez HCT deve ser imediatamente descontinuado e deve ser iniciada terapêutica adequada e monitorização até à resolução total e permanente dos sinais e dos sintomas.

Efeitos metabólicos e endócrinos

Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glucose e aumentar os níveis séricos de colesterol e triglicéridos e ácido úrico. Em doentes diabéticos pode ser necessário ajuste da dose de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais.

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasilez HCT é contraindicado em hiperuricemia sintomática (ver secção 4.3). A hidroclorotiazida poderá aumentar os níveis de ácido úrico sérico devido à redução da depuração de ácido úrico e poderá causar ou exacerbar hiperuricemia bem como precipitar a gota

em doentes suscetíveis.

As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem provocar um aumento ligeiro e intermitente do cálcio sérico na ausência de distúrbios conhecidos no metabolismo do cálcio. Rasilez HCT é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasilez HCT deve ser interrompido se for desenvolvida hipercalcemia durante o tratamento. Os níveis séricos de cálcio devem ser periodicamente monitorizados durante o tratamento com tiazidas. Uma marcada hipercalcemia pode ser sintoma de hiperparatiroidismo subjacente. A terapêutica com tiazidas deve ser interrompida antes de se efetuarem testes à função paratiroideia.

Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotosensibilidade durante a terapêutica com Rasilez HCT recomenda-se a interrupção do tratamento. Se for considerado essencial retomar a administração de um diurético recomenda-se proteger as áreas expostas ao sol ou a utilização de raios ultravioleta (UVA) artificiais.

Efusão coroidal, miopia aguda e glaucoma secundário de ângulo fechado

A sulfonamida ou medicamentos derivados de sulfonamidas podem provocar, uma reação idiossincrática resultando em efusão coroidal com defeito do campo visual, em miopia transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem o aparecimento agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e ocorre normalmente horas a semanas após o início da toma do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da toma do medicamento o mais rapidamente possível. Poderá ser necessário tratamento médico ou cirúrgico imediato se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado poderão incluir história de alergia a penicilina ou sulfonamida.

Geral

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.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida em doentes, mas estas são mais prováveis em doentes com alergia e asma.

Excipientes

Rasilez HCT contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase total ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Rasilez HCT contém amido de trigo. O amido de trigo neste medicamento contém apenas níveis muito baixos de glúten (menos de 100 ppm) e é muito improvável que cause problemas se tiver doença celíaca. Uma unidade de dose não contém mais de 100 microgramas de glúten. Se tem alergia ao amido de trigo (diferente da doença celíaca) não deve tomar este medicamento. Deve consultar o seu médico antes de tomar este medicamento.

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 HCT 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 secção 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

Informação sobre interações com Rasilez HCT

Medicamentos que afetam os níveis de potássio sérico: o efeito de depleção de potássio da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito poupador de potássio do aliscireno. No entanto, seria de esperar que este efeito da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico fosse potenciado por outros medicamentos associados a perdas de potássio e hipocaliemia (ex. outros diuréticos caluréticos, corticosteroides, laxantes, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), anfotericina, carbenoxolona, penicilina G, derivados de ácido salicílico). Por outro lado, 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 coadministração com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária (ver secções 4.4, e 5.1).

Medicamentos afetados por desequilíbrios do potássio sérico

Recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Rasilez HCT é administrado com medicamentos afetados por desequilíbrios de potássio sérico (ex. glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos).

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos

Os AINEs podem reduzir o efeito anti-hipertensor de aliscireno. Os AINEs podem também reduzir a atividade diurética e antihipertensora da hidroclorotiazida.

Em alguns doentes com compromisso da função renal (doentes desidratados ou doentes idosos), aliscireno e hidroclorotiazida administrados simultaneamente com AINEs pode resultar em deterioração adicional da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que é geralmente reversível. Assim, a associação de Rasilez HCT com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

Outros fármacos anti-hipertensores

O efeito anti-hipertensor de Rasilez HCT pode ser aumentado pela utilização concomitante de outros fármacos anti-hipertensores. Por conseguinte, deve ter-se precaução na coadministração com quaisquer outros fármacos anti-hipertensores.

Informação adicional 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 Rasilez HCT. 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 Rasilez HCT.

Duplo bloqueio do SRAA com aliscireno, ARA ou IECA

Os dados de um estudo clínico 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 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, 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 monitorização de rotina dos níveis de potássio, caso a comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária.

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 (84,6 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 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. A administração concomitante de aliscireno com sumo de fruta ou bebidas que contenham extratos de plantas, incluindo chás de ervas, deve ser evitada.

Interações medicamentosas 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 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 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 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 a secção “Sumo de fruta e bebidas contendo extratos de plantas” acima).

Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

Quando administrados concomitantemente, os seguintes medicamentos podem interagir com diuréticos tiazídicos:

Lítio

A depuração renal do lítio é diminuída pelas tiazidas, pelo que o risco de toxicidade do lítio pode ser aumentado pela hidroclorotiazida. A administração concomitante de lítio e hidroclorotiazida não é recomendada. Se esta associação for realmente necessária, recomenda-se a monitorização cuidadosa dos níveis de lítio sérico durante o uso concomitante.

Medicamentos que podem induzir torsades de pointes

Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deverá ser administrada com precaução quando associada com medicamentos que possam induzir *torsades de pointes*, em particular antiarrítmicos Classe Ia e Classe III e alguns antipsicóticos.

Medicamentos que afetam o nível sérico de sódio

O efeito hiponatrémico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.

Aminas pressoras (p. ex. noradrenalina, adrenalina)

A hidroclorotiazida pode reduzir a resposta às aminas pressoras tais como noradrenalina. O significado clínico deste efeito é incerto e não é suficiente para impedir a sua utilização.

Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos

Podem ocorrer, como efeitos indesejáveis, hipocaliemia ou hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos.

Vitamina D e sais de cálcio

A administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos poderá levar a hipercalcemia em doentes predispostos a hipercalcemia (p. ex. hiperparatireoidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

Fármacos antidiabéticos (p. ex. insulina e fármacos antidiabéticos orais)

As tiazidas podem alterar a tolerância à glucose. Pode ser necessário ajuste posológico do medicamento antidiabético (ver secção 4.4). A metformina deve ser utilizada com precaução devido ao risco de acidose láctica induzida por possível insuficiência renal funcional relacionada com a hidroclorotiazida.

Bloqueadores beta e diazóxido

O uso concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com bloqueadores beta, pode aumentar o risco de hiperglicemia. Os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem

aumentar o efeito hiperglicémico do diazóxido.

Medicamentos usados no tratamento da gota

Pode ser necessário o ajuste posológico dos medicamentos uricosúricos uma vez que a hidroclorotiazida pode elevar o nível de ácido úrico sérico. Pode ser necessário o aumento da posologia do probenecida e ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afetem a motilidade gástrica

A biodisponibilidade dos diuréticos de tipo tiazídico pode ser aumentada por fármacos anticolinérgicos (p. ex. atropina, biperideno) aparentemente devido a uma redução da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento gástrico. Por outro lado, prevê-se que substâncias procinéticas tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade de diuréticos tiazídicos.

Amantadina

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas causadas pela amantadina.

Resinas de troca de iões

A absorção dos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é reduzida por colestiramina ou colestipol. Isto pode resultar em efeitos sub-terapêuticos dos diuréticos tiazídicos. Porém, o escalonamento da dose de hidroclorotiazida e resina de forma a que a hidroclorotiazida seja administrada pelo menos 4 horas antes ou 4-6 horas após a administração de resinas irá potencialmente minimizar a interação.

Fármacos citotóxicos

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem reduzir a excreção renal de fármacos citotóxicos (p. ex. ciclofosfamida, metotrexato) e potenciar os seus efeitos mielosupressores.

Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, potenciam a ação de relaxantes musculares tais como os derivados do curare.

Álcool, barbitúricos ou narcóticos

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos com substâncias que também têm um efeito de redução da pressão arterial (p. ex. através da redução da atividade simpática do sistema nervoso central ou de vasodilatação direta) podem potenciar hipotensão ortostática.

Metildopa

Foram notificados casos pontuais de anemia hemolítica que ocorreram com a utilização concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.

Agentes iodados de contraste

Em caso de desidratação induzida por diuréticos, existe risco acrescido de insuficiência renal aguda especialmente com doses altas do produto iodado. Os doentes devem ser reidratados antes da administração.

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 associadas a malformações fetais graves e nados-mortos quando utilizadas durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez. A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre, é limitada. Os estudos em animais são insuficientes.

A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentária. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida, a sua administração durante o segundo e o terceiro trimestres pode comprometer a perfusão fetoplacentária e pode causar efeitos fetais e neonatais tais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de redução do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem um efeito benéfico sobre o curso da doença.

A hidroclorotiazida não deve ser utilizada na hipertensão essencial em mulheres grávidas exceto em situações raras em que não seja possível utilizar outro tratamento.

Não foram efetuados estudos clínicos com esta associação, portanto Rasilez HCT 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). Deve ser iniciada terapêutica alternativa antes de planejar engravidar. Se for detetada gravidez durante a terapêutica, Rasilez HCT deve ser interrompido, o mais rápido possível.

Amamentação

Desconhece-se se o aliscireno é excretado no leite materno. O aliscireno foi excretado no leite de ratos lactantes.

A hidroclorotiazida é excretada no leite humano em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas originando diurese intensa podem inibir a produção de leite.

Não se recomenda o uso de Rasilez HCT durante a amamentação. Se Rasilez HCT for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rasilez HCT sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Ao conduzir veículos ou utilizar máquinas há que ter em conta que ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração, enquanto estiver a tomar Rasilez HCT.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de Rasilez HCT foi avaliada em mais de 3.900 doentes, incluindo mais de 700 tratados durante mais de 6 meses, e 190 durante mais de 1 ano. A incidência de efeitos indesejáveis não demonstrou estar relacionada com o sexo, a idade, o índice de massa corporal, a raça ou a etnia. O tratamento com Rasilez HCT resultou numa incidência global de reações adversas com doses até 300 mg/25 mg semelhante à do placebo. A reação adversa observada com Rasilez HCT mais frequente foi diarreia. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasilez HCT (aliscireno e hidroclorotiazida) e incluídas na lista tabelada de reações adversas podem ocorrer com Rasilez HCT.

Lista tabelada de reações adversas

A frequência das reações adversas medicamentosas apresentadas abaixo é definida 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). As reações adversas são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As reações adversas observadas com Rasilez HCT 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.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)	
Desconhecido	Cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular)
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Trombocitopenia, por vezes com púrpura ^h
Muito raros:	Agranulocitose ^h , depressão da medula óssea ^h , anemia hemolítica ^h , leucopenia ^h
Desconhecido:	Anemia aplástica ^h
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reação anafilática ^a , reações de hipersensibilidade ^{a,h}
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Muito frequentes:	Hipocalcemia ^h
Frequentes:	Hiperuricemia ^h , hipomagnesemia ^h
Raros:	Hipercalcemia ^h , hiperglicemia ^h , deterioração do estado metabólico do diabético ^h
Muito raros:	Alcalose hipoclorémica ^h
Perturbações do foro psiquiátrico	
Raros:	Depressão ^h , perturbações do sono ^h
Doenças do sistema nervoso	
Raros:	Cefaleias ^h , parestesia ^h
Afeções oculares	
Raros:	Alterações da visão ^h
Desconhecido:	Glaucoma agudo do ângulo fechado ^h , efusão coroidal ^h
Afeções do ouvido e do labirinto	
Desconhecido:	Vertigens ^a
Cardiopatias	
Frequentes:	Tonturas ^{a,h}
Pouco frequentes:	Palpitações ^a , edema periférico ^a
Raros:	Arritmias cardíacas ^h
Vasculopatias	
Frequentes:	Hipotensão ortostática ^h
Pouco frequentes:	Hipotensão ^{c,a}
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Pouco frequentes:	Tosse ^a
Muito raros:	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar) ^h
Desconhecido:	Dispneia ^a
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Diarreia ^{c,a,h} , Perda de apetite ^h , náuseas e vômitos ^{a,h}
Raros:	Desconforto abdominal ^h , obstipação ^h
Muito raros:	Pancreatite ^h
Afeções hepatobiliares	
Raros:	Colestase intrahepática ^h , icterícia ^{a,h}
Desconhecido:	Afeção hepática ^{a,*} , hepatite ^a , insuficiência hepática ^{a,**}

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes:	Urticária e outras formas de erupção cutânea ^{a,h}
Pouco frequentes:	Reações adversas cutâneas graves (RACG) incluindo síndrome de Stevens-Johnson ^a , necrólise epidérmica tóxica (NEP) ^a , reações da mucosa oral ^a , prurido ^a
Raros:	Angioedema ^a , eritema ^a , reações de fotosensibilidade ^h
Muito raros:	Reações do tipo lúpus eritematoso ^h , reativação do lúpus eritematoso cutâneo ^h , vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica ^h
Desconhecido:	Eritema multiforme ^h
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes:	Artralgia ^a
Desconhecido:	Espasmos musculares ^h
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes:	Insuficiência renal aguda ^{a,h} , compromisso renal ^a
Desconhecido:	Disfunção renal ^h
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes:	Impotência ^h
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Desconhecido:	Astenia ^h , pirexia ^h
Exames complementares de diagnóstico	
Muito frequentes:	Aumento do colesterol e dos triglicéridos ^h
Frequentes:	Hipercalemia ^a , hiponatremia ^{c, a, h}
Pouco frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas ^a
Raros:	Diminuição da hemoglobina ^a , diminuição do hematócrito ^a , aumento dos níveis de creatinina no sangue ^a , glicosúria ^h

^c Reação adversa observada com Rasilez HCT

^a Reação adversa observada em monoterapia com aliscireno

^h Reação adversa observada em monoterapia com hidroclorotiazida

*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

Diarreia

A diarreia é um efeito indesejável relacionado com a dose do aliscireno. Num estudo clínico controlado, a incidência de diarreia em doentes tratados com Rasilez HCT foi de 1,3% comparativamente com 1,4% dos doentes tratados com aliscireno ou 1,9% com hidroclorotiazida.

Potássio sérico

Num estudo clínico alargado controlado com placebo, os efeitos opostos de aliscireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre o potássio sérico praticamente contrabalançaram-se em muitos doentes. Nos outros doentes, um ou o outro efeito pode ser dominante. Devem ser efetuadas determinações periódicas do potássio sérico para detetar possíveis desequilíbrios de eletrólitos em doentes de risco, com intervalos regulares. (ver secções 4.4 e 4.5).

Informação adicional sobre os componentes individuais

Reações adversas relatadas com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasilez HCT mesmo se não observadas nos estudos clínicos.

Aliscireno

Observou-se reações de hipersensibilidade incluindo reações anafiláticas e angioedema durante a

terapêutica com aliscireno.

Num estudo clínico controlado, 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.

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

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 para informação sobre utilização pediátrica.

Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Rasilez HCT. As reações adversas mencionadas na tabela acima, que estão marcadas com a referência “h” têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida.

Cancro da pele não-melanoma

Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa (ver também secções 4.4 e 5.1).

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

As manifestações mais prováveis de sobredosagem seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor do aliscireno.

A sobredosagem com hidroclorotiazida está associada com depleção de eletrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e desidratação como resultado de diurese excessiva. Os sinais mais frequentes e sintomas de sobredosagem são náuseas e sonolência. A hipocaliemia pode provocar espasmos musculares e/ou arritmias cardíacas acentuadas associadas ao uso concomitante de glicosídeos digitálicos ou certos medicamentos antiarrítmicos.

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: C09XA52

Rasilez HCT combina duas substâncias ativas antihipertensoras para controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe dos inibidores diretos da renina e a hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. A associação destas substâncias com mecanismos de ação complementares produz um efeito antihipertensor aditivo, produzindo uma maior redução da pressão arterial do que os componentes isoladamente.

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 fármacos com ação sobre o SRAA (inibidores da enzima de conversão da

angiotensina (IECA) e antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARA)) 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 fármacos anti-hipertensores. Atualmente desconhecem-se as implicações clínicas dos efeitos sobre a ARP.

Em doentes hipertensos, a administração única diária de aliscireno nas doses de 150 mg e de 300 mg, produziu reduções dependentes da 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. Foi observado 85 a 90% do efeito máximo na redução da pressão arterial, 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.

Estão disponíveis estudos com a terapêutica de associação de aliscireno associado ao diurético hidroclorotiazida, ao bloqueador do canal do cálcio amlodipina e ao bloqueador beta atenolol. Estas associações foram eficazes e bem toleradas.

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 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 (≥ 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 um estudo clínico 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).

Não houve evidência de hipotensão após a primeira dose nem de efeitos sobre a frequência cardíaca em doentes tratados em ensaios clínicos controlados. Com a interrupção do tratamento, a pressão arterial voltou gradualmente aos valores basais após algumas semanas, sem evidência de exacerbação de efeito na pressão arterial ou ARP.

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 extrasístole 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.

Hidroclorotiazida

O local de ação dos diuréticos tiazídicos reside, principalmente, no túbulo contornado distal renal. Foi demonstrado que existe um recetor de elevada afinidade no cortex renal, como local de ligação principal para a ação diurética da tiazida e inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O mecanismo de ação das tiazidas processa-se por inibição do cotransporte de Na⁺Cl⁻ competindo para o local de ligação do Cl⁻, afetando assim os mecanismos de reabsorção dos eletrólitos: diretamente por aumento da excreção de sódio e cloretos numa quantidade aproximadamente idêntica e indiretamente, pela redução do volume plasmático por esta ação diurética com aumentos consequentes da atividade da renina plasmática, secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e uma diminuição do potássio sérico.

Cancro da pele não-melanoma: Com base nos dados disponíveis de estudos epidemiológicos, observou-se uma associação entre a HCTZ e o NMSC, dependente da dose cumulativa. Um estudo incluiu uma população constituída por 71 533 casos de BCC e por 8 629 casos de SCC, em 1 430 833 e 172 462 controlos, respetivamente, da população em estudo. Uma utilização elevada de HCTZ (≥50 000 mg cumulativos) foi associada a uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 1,29 (95 % IC: 1,23-1,35) para BCC e 3,98 (95 % IC: 3,68-4,31) para SCC. Observou-se uma clara relação da resposta à dose cumulativa para BCC e SCC. Outro estudo revelou uma possível associação entre o carcinoma espinocelular (SCC) do lábio e a exposição à HCTZ: 633 casos de SCC do lábio foram identificados em 63 067 controlos da população, com base numa estratégia de amostragem em função do risco (risk-set sampling strategy)⁵. Foi demonstrada uma associação dose-resposta com uma taxa de probabilidade (OR) ajustada de 2,1 (95 % IC: 1,7-2,6), aumentando OR para 3,9 (95 % IC: 3,0-4,9) para uma utilização elevada (25 000 mg HCTZ) e para OR de 7,7 (95 % IC: 5,7-10,5) para a dose cumulativa mais elevada (aprox.100 000 mg HCTZ) (ver também secção 4.4).

Aliscireno/hidroclorotiazida

Mais de 3.900 doentes hipertensos receberam Rasilez HCT uma vez por dia num estudo clínico.

Em doentes hipertensos, a administração de Rasilez HCT uma vez por dia provocou reduções dependentes da dose tanto na pressão arterial sistólica como na pressão arterial diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo entre doses de 24 horas. O efeito antihipertensor manifesta-se claramente dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente evidente em 4 semanas. O efeito de redução da pressão arterial manteve-se durante terapêutica de longa duração e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito antihipertensor de uma única dose da associação manteve-se durante 24 horas. Após interrupção da terapêutica com aliscireno (aliscireno com ou sem associação de hidroclorotiazida), o retorno aos valores iniciais da pressão arterial foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito *rebound*.

Rasilez HCT foi estudado num ensaio controlado com placebo incluindo 2.762 doentes hipertensos com pressão arterial diastólica ≥ 95 mmHg e < 110 mmHg (pressão arterial inicial média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Rasilez HCT em doses de 150 mg/12,5 mg até 300 mg/25 mg produziu reduções da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg até 21,2/14,3 mmHg, respetivamente, comparativamente com 7,5/6,9 mmHg com placebo. As maiores reduções na pressão arterial com estas doses em associação foram também significativamente maiores do que as doses respetivas de aliscireno e hidroclorotiazida quando utilizadas em monoterapia. A associação de aliscireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reativo da ARP provocado pela hidroclorotiazida.

Quando administrado em doentes hipertensos com pressão arterial marcadamente elevada (pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 100 mmHg) num ensaio controlado com placebo, Rasilez HCT em doses de 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg administrado sem aumento de dose da monoterapia demonstrou taxas de controlo da pressão arterial sistólica/diastólica ($< 140/90$ mmHg) significativamente maiores ($< 140/90$ mmHg) comparativamente com as respetivas monoterapias. Nesta população, Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg produziu uma redução dependente da dose da pressão arterial sistólica/diastólica de 20,6/12,4 mmHg até 24,8/14,5 mmHg, que foram significativamente superiores às das respetivas monoterapias. A segurança da terapêutica de associação foi semelhante à das respetivas monoterapias independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. A hipotensão e as reações adversas relacionadas foram pouco frequentes com a terapêutica de associação sem aumento de incidência em doentes idosos.

Num ensaio aleatorizado com 880 doentes, que não responderam adequadamente à terapêutica com 300 mg de aliscireno, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 15,8/11,0 mmHg, que foram significativamente superiores à monoterapia com aliscireno 300 mg. Num estudo aleatorizado com 722 doentes sem resposta adequada à terapêutica com hidroclorotiazida 25 mg, a associação de aliscireno/hidroclorotiazida 300 mg/25 mg produziu reduções na pressão arterial sistólica/pressão arterial diastólica de 16,78/10,7 mmHg, que foram significativamente superiores às obtidas com hidroclorotiazida 25 mg em monoterapia.

Num outro estudo clínico, a eficácia e segurança de Rasilez HCT foram também avaliadas em 489 doentes hipertensos obesos não respondedores a hidroclorotiazida 25 mg (valores basais de pressão arterial sistólica/diastólica 149,4/96,8 mmHg). Nesta população difícil de tratar, Rasilez HCT produziu uma redução na pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparativamente com 15,4/11,3 mmHg para irbesartan/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para hidroclorotiazida em monoterapia, com segurança semelhante a hidroclorotiazida em monoterapia.

Num estudo aleatorizado com 183 doentes com hipertensão grave (pressão arterial diastólica média na posição sentada ≥ 105 e < 120 mmHg), a terapêutica com aliscireno em associação a hidroclorotiazida 25 mg demonstrou ser segura e eficaz na redução da pressão arterial.

População pediátrica

Num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, de 8 semanas com monoterapêutica com aliscireno (3 grupos de dose por categoria de peso [≥ 20 kg até < 50 kg; ≥ 50 kg até < 80 kg; ≥ 80 kg até

≤150 kg]: dose baixa 6,25/12,5/25 mg [0,13-0,31 mg/kg]; dose intermédia 37,5/75/150 mg [0,75-1,88 mg/kg]; e dose elevada 150/300/600 mg [3,0-7,5 mg/kg], com um quociente de dose amplo entre grupos de dose baixa, intermédia e elevada [1:6:24]) em 267 doentes hipertensos pediátricos dos 6 aos 17 anos, principalmente com excesso de peso/obesos, o aliscireno diminuiu a pressão arterial no consultório e em ambulatório de uma forma dependente da dose durante a fase inicial de determinação de dose de 4 semanas do estudo (Fase 1). Contudo, na fase subsequente de retirada aleatorizada de 4 semanas do estudo (Fase 2), o efeito do aliscireno sobrepôs-se aos efeitos observados em doentes alterados para placebo em todos os grupos de dose (baixa, $p=0,8894$; intermédia, $p=0,9511$; elevada, $p=0,0563$). As diferenças médias entre o aliscireno e placebo para os grupos de dose baixa e intermédia foram $<0,2$ mmHg. O tratamento com aliscireno foi bem tolerado neste estudo.

Este estudo foi alargado com um estudo aleatorizado de 52 semanas em dupla ocultação para avaliar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia do aliscireno em comparação com enalapril em 208 doentes hipertensos pediátricos dos 6 aos 17 anos (na situação basal no estudo anterior). A dose inicial em cada grupo foi atribuída dependendo do peso com três grupos: ≥ 20 até <50 kg, ≥ 50 até <80 kg e ≥ 80 até ≤ 150 kg. As doses iniciais para aliscireno foram de 37,5/75/150 mg nos grupos com peso baixo, intermédio e elevado, respetivamente. As doses iniciais de enalapril foram 2,5/5/10 mg nos grupos com peso baixo, intermédio e elevado, respetivamente. O aumento de dose opcional das respetivas doses do medicamento do estudo para o nível de dose seguinte mais elevado com base no peso estava disponível duplicando a dose com cada uma das duas titulações de dose permitidas, até 600 mg (dose mais elevada estudada em adultos) para aliscireno e 40 mg para enalapril no grupo de peso ≥ 80 até ≤ 150 kg, se considerado clinicamente necessário para controlar a pressão arterial diastólica média na posição sentada (ou seja, msSBP deve ser inferior ao percentil 90 para a idade, sexo e altura). No global, a idade média dos doentes era 11,8 anos, 48,6% dos doentes estavam no grupo etário 6-11 anos e 51,4% no grupo etário 12-17 anos. O peso médio era 68,0 kg, 57,7% dos doentes tinham IMC superior ou igual ao percentil 95 para a idade e sexo. No fim deste estudo de extensão, as alterações na msSBP desde a situação basal foram semelhantes com aliscireno em comparação com enalapril (-7,63 mmHg vs. -7,94 mmHg) no conjunto completo de análise. Contudo, a significância dos testes de não-inferioridade não foi mantida quando a análise foi realizada no conjunto segundo o protocolo, no qual a alteração média dos mínimos quadrados na msSBP desde a situação basal foi -7,84 mmHg com aliscireno e -9,04 mmHg com enalapril. Adicionalmente, devido à possibilidade de aumento de dose, se considerado clinicamente necessário para controlar a msSBP, não é possível retirar qualquer conclusão sobre a posologia adequada de aliscireno em doentes dos 6 aos 17 anos.

Após o primeiro estudo de extensão de 52 semanas, doentes pediátricos elegíveis, do sexo masculino e feminino, 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 dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rasilez HCT em todos os subgrupos 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. 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 e 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 (recuperação da dose radioativa oral = 91%). 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 ligeiramente 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. Os mecanismos responsáveis pelo desvio à proporcionalidade da dose 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).

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.

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).

Hidroclorotiazida

Absorção

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida (T_{max} de aproximadamente 2 h). O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

O efeito dos alimentos na absorção da hidroclorotiazida, se existir, tem pouco significado clínico. A biodisponibilidade absoluta de hidroclorotiazida é de 70% após a administração oral.

Distribuição

O volume de distribuição aparente é de 4-8 l/kg. A hidroclorotiazida em circulação está ligada às proteínas séricas (40-70%), principalmente à albumina sérica. A hidroclorotiazida também se acumula nos eritrocitos, aproximadamente 3 vezes o nível plasmático.

Biotransformação e eliminação

A hidroclorotiazida é predominantemente eliminada como composto inalterado. A hidroclorotiazida é eliminada do plasma com uma semivida média de 6 a 15 horas na fase terminal da excreção. Não existem alterações na cinética da hidroclorotiazida em doses repetidas e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. Mais de 95% da dose absorvida é excretada na urina sob a forma de composto inalterado. A depuração renal é composta por filtração passiva e secreção ativa para o túbulo renal.

Aliscireno/hidroclorotiazida

Após administração de comprimidos de Rasilez HCT, o tempo de concentração mediano de pico plasmático é cerca de 1 hora para o aliscireno e 2,5 horas para a hidroclorotiazida.

A taxa e extensão da absorção de Rasilez HCT são equivalentes às da biodisponibilidade de aliscireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapia. Foi observado um efeito dos alimentos semelhante tanto para o Rasilez HCT como para as monoterapias individuais.

Características dos doentes

Rasilez HCT demonstrou ser um tratamento anti-hipertensor de toma única diária eficaz em doentes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A farmacocinética de aliscireno não foi significativamente afetada em doentes com doença hepática ligeira a moderada. Consequentemente, não é necessário ajuste posológico inicial de Rasilez HCT em doentes com afeção hepática ligeira a moderada. Não existe informação disponível sobre doentes com afeção hepática grave tratados com Rasilez HCT. Rasilez HCT é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

Não é necessário ajuste posológico inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Na presença de compromisso renal, os picos plasmáticos médios e os valores AUC de hidroclorotiazida estão aumentados e a taxa de excreção urinária está diminuída. Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, observou-se um aumento de 3 vezes na AUC de hidroclorotiazida. Em doentes com compromisso renal grave observou-se um aumento na AUC de 8 vezes.

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).

Não é necessário ajuste posológico inicial de Rasilez HCT em doentes idosos. Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida sofre uma redução tanto nos idosos saudáveis como nos idosos hipertensos, quando comparados com voluntários saudáveis jovens.

Não existem dados de farmacocinética em Rasilez HCT disponíveis na população pediátrica.

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 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 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 sistémicas de 1 a 4 e 5 vezes superiores, respetivamente, à dose máxima recomendada em humanos (300 mg).

Os estudos pré-clínicos que sustentam a administração de hidroclorotiazida em seres humanos incluíram ensaios *in vitro* de genotoxicidade e toxicidade na reprodução e estudos de carcinogenicidade em roedores. Está disponível extensa informação clínica sobre hidroclorotiazida e esta informação encontra-se refletida nas respetivas secções.

Os efeitos observados em estudos de toxicidade de 2 e 13 semanas foram consistentes com os observados anteriormente nos estudos com aliscireno e hidroclorotiazida em monoterapia. Não se observaram efeitos novos ou inesperados com relevância para a utilização em seres humanos. Observou-se um aumento de vacuolização celular da zona glomerular da glândula suprarrenal num estudo de toxicidade de 13 semanas em ratos. Estes efeitos foram observados em animais tratados com hidroclorotiazida mas não nos animais que receberam aliscireno em monoterapia ou excipiente. Não houve evidência de que este efeito fosse aumentado com a associação aliscireno/hidroclorotiazida uma vez que este efeito apenas foi observado com muito pouca gravidade em todos os animais.

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 morbidade 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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona, tipo A
Lactose mono-hidratada
Amido de trigo
Povidona, K-30
Estearato de magnésio
Silica coloidal anidra
Talco

Revestimento:

Talco
Tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Dióxido de titânio (E171)

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona, tipo A
Lactose mono-hidratada
Amido de trigo
Povidona, K-30
Estearato de magnésio
Silica coloidal anidra
Talco

Revestimento:

Talco
Tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Dióxido de titânio. (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido:

Celulose microcristalina
Crospovidona, tipo A
Lactose mono-hidratada
Amido de trigo
Povidona, K-30
Estearato de magnésio
Silica coloidal anidra
Talco

Revestimento:

Talco
Tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro negro (E172)

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Celulose microcristalina
Crospovidona, tipo A
Lactose mono-hidratada
Amido de trigo
Povidona, K-30
Esterato de magnésio
Silica coloidal anidra
Talco

Revestimento:

Talco
Tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa·s)
Macrogol 4000
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)

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

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:
Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimidos.
Embalagens múltiplas contendo 90 (3 embalagens de 30), 98 (2 embalagens de 49) ou 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:
Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.
Embalagens unitárias (blister perfurado com dose unitária) contendo 56 x 1 comprimidos.
Embalagens múltiplas contendo 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.
Embalagens múltiplas (blister perfurado com dose unitária) contendo 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações e 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

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

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/001-020

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/021-040

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/041-060

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/061-080

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

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 27 de agosto de 2018

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(VEIS) 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(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Novartis Farma S.p.A.
Via Provinciale Schito 131
I-80058 Torre Annunziata/NA
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

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/CE 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 CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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/1/08/491/010	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/011	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/012	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/013	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/014	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/015	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/016	56 x1 comprimido revestido por película
EU/1/08/491/017	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/018	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 HCT 150 mg/12,5 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 CONTENDO *BLISTERS* PA/ALU/PVC****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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

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/1/08/491/001	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/002	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/003	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/004	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/005	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/006	56 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 HCT 150 mg/12,5 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**

BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.

49 x 1 comprimido revestido por película. O 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/1/08/491/020
EU/1/08/491/019

280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
98 comprimidos revestidos por película (12 embalagens de 49 x 1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM *BLUE BOX*)
CONTENDO *BLSTERS* DE PA/ALU/PVC**

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
90 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/009	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/007	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)
EU/1/08/491/008	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) 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/1/08/491/019	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49 x 1)
EU/1/08/491/020	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) 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/1/08/491/008	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)
EU/1/08/491/009	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/007	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/12,5 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 CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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/1/08/491/030	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/031	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/032	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/033	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/034	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/035	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/036	56 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/08/491/037	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/038	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 HCT 150 mg/25 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 CONTENDO *BLISTERS* PA/ALU/PVC****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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

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/1/08/491/021	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/022	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/023	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/024	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/025	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/026	56 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 HCT 150 mg/25 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**

BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/040

280 (20 x 14) comprimidos revestidos por película

EU/1/08/491/039

98 (2 x 49 x 1) 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 HCT 150 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
90 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/029	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/027	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)
EU/1/08/491/028	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 150 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) 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/1/08/491/039	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49 x 1)
EU/1/08/491/040	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/25 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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) 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/1/08/491/028	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)
EU/1/08/491/029	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/027	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 150 mg/25 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 CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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/1/08/491/050	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/051	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/052	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/053	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/054	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/055	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/056	56 x1 comprimido revestido por película
EU/1/08/491/057	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/058	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 HCT 300 mg/12,5 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 CONTENDO *BLISTERS* PA/ALU/PVC****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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

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/1/08/491/041	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/042	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/043	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/044	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/045	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/046	56 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 HCT 300 mg/12,5 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**

BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/060
EU/1/08/491/059

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla. não pode ser vendido separadamente.
90 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/049	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/047	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)
EU/1/08/491/048	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) 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/1/08/491/059	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49 x 1)
EU/1/08/491/060	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/12,5 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

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) 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/1/08/491/048	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)
EU/1/08/491/049	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/047	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/12,5 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 CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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/1/08/491/070	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/071	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/072	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/073	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/074	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/075	56 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/076	56 x 1 comprimido revestido por película
EU/1/08/491/077	90 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/078	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 HCT 300 mg/25 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 CONTENDO *BLISTERS* PA/ALU/PVC****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

7 comprimidos revestidos por película
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

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/1/08/491/061	7 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/062	14 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/063	28 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/064	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/065	50 comprimidos revestidos por película
EU/1/08/491/066	56 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 HCT 300 mg/25 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**

BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

BLISTER (CALENDÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/ALU/PVC)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Segunda-feira

Terça-feira

Quarta-feira

Quinta-feira

Sexta-feira

Sábado

Domingo

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.
98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/080
EU/1/08/491/079

280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49x1)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

280 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.

90 comprimidos revestidos por película. O componente de uma embalagem múltipla não pode ser vendido separadamente.

98 comprimidos revestidos por película. O 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/1/08/491/069	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/067	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)
EU/1/08/491/068	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Rasilez HCT 300 mg/25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO BLISTERS PVC/PCTFE****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) 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/1/08/491/079	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49 x 1)
EU/1/08/491/080	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/25 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**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS (INCLUINDO *BLUE BOX*)
CONTENDO *BLISTERS* DE PA/ALU/PVC****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película
aliscireno/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e amido de trigo.
Para mais informações consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 98 (2 embalagens de 49) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 280 (20 embalagens de 14) comprimidos revestidos por película
Embalagem múltipla: 90 (3 embalagens de 30) 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/1/08/491/068	98 comprimidos revestidos por película (2 embalagens de 49)
EU/1/08/491/069	280 comprimidos revestidos por película (20 embalagens de 14)
EU/1/08/491/067	90 comprimidos revestidos por película (3 embalagens de 30)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rasilez HCT 300 mg/25 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 HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

Aliscireno/hidroclorotiazida

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

1. O que é Rasilez HCT e para que é utilizado

O que é Rasilez HCT?

Este medicamento contém duas substâncias ativas, denominadas aliscireno e hidroclorotiazida. Ambas as substâncias ativas ajudam a controlar a tensão arterial elevada (hipertensão).

Aliscireno é um inibidor da renina. Reduz 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.

Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos denominada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também reduz a tensão arterial.

Ajuda a diminuir a pressão arterial elevada em doentes adultos. A hipertensão arterial aumenta a sobrecarga do coração e artérias. Se mantida durante um período prolongado, pode danificar os vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou compromisso renal. Reduzir a tensão arterial para valores normais reduz o risco de desenvolvimento destas doenças.

Para que é utilizado Rasilez HCT

Este medicamento é utilizado para tratar a tensão arterial elevada em doentes adultos. É utilizado em doentes cuja pressão arterial não está adequadamente controlada por aliscireno ou hidroclorotiazida tomados isoladamente. Pode também ser utilizado em doentes cuja pressão arterial está adequadamente controlada com comprimidos separados de aliscireno e hidroclorotiazida, para substituir as mesmas doses das duas substâncias ativas.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rasilez HCT

Não tome Rasilez HCT

- se tem alergia ao aliscireno ou à hidroclorotiazida, a medicamentos derivados das sulfonamidas (medicamentos para tratar infeções pulmonares ou urinárias) ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos ou pés, olhos lábios e/ou língua):
 - angioedema quando tomou aliscireno.
 - angioedema hereditário.
 - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. Também é preferível não tomar este medicamento no início da gravidez – Ver secção “Gravidez”.
- se sofrer de doença no fígado grave ou problemas renais graves.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se os níveis de potássio forem demasiado baixos apesar do tratamento.
- se o nível de sódio no sangue for demasiado baixo.
- se o nível de cálcio no sangue for demasiado alto.
- se tiver gota (cristais de ácido úrico nas articulações).
- 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.

Se alguma destas situações se aplica a si, não tome Rasilez HCT e consulte o seu médico.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasilez HCT:

- caso tenha tido cancro da pele ou se desenvolver uma lesão cutânea inesperada durante o tratamento. O tratamento com hidroclorotiazida, no caso particular da utilização de doses elevadas a longo prazo, pode aumentar o risco de alguns tipos de cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma). Proteja a sua pele contra a exposição solar e a radiação ultravioleta, enquanto estiver a tomar Rasilez HCT.
- 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 tiver sido sujeito a transplante renal.
- se sofrer de doença no fígado.
- se sofrer de doença cardíaca.
- se já teve angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos ou pés, olhos lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar este medicamento e contacte o seu médico.
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).
- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se sofrer de uma doença denominada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
- se sofrer de alergia ou asma.

- 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 tiver uma dieta pobre em sal.
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, fraqueza muscular ou câibras, náuseas, vômitos, ou ritmo cardíaco anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida.
- se tiver reações cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas de acumulação de fluidos na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer no espaço de horas a uma semana após ter tomado Rasilez HCT. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão. Se teve anteriormente alergia a penicilina ou sulfonamida, pode ter um risco superior de desenvolver esta condição.
- 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 secção “Não tome Rasilez HCT”.

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Rasilez HCT não está recomendado no início da gravidez, e não pode ser tomado se estiver grávida de mais de 3 meses, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura (ver secção “Gravidez”).

Crianças e adolescentes

Este medicamento não pode ser utilizado em bebés 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 os benefícios deste medicamento não serem conhecidos nesta população.

Idosos

A dose inicial recomendada normal 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 aliscireno não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

Outros medicamentos e Rasilez HCT

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

É especialmente importante informar o seu médico se estiver a tomar os seguintes medicamentos:

- lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
- medicamentos ou substâncias que aumentem o nível de potássio no sangue. Tais como suplementos de potássio ou substitutos salinos contendo potássio, medicamentos poupadores de potássio e heparina.
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de potássio no sangue, tais como diuréticos, corticosteroides, laxantes, carbenoxolona, anfotericina ou penicilina G.
- medicamentos que podem induzir “*torsades de pointes*” (batimento cardíaco irregular), tais como antiarrítmicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas de coração) e alguns antipsicóticos.
- medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepiléticos (carbamazepina).

- medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2).
- medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa, um antagonista dos recetores da angiotensina II ou um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (ver as secções “Não tome Rasilez HCT” e “Advertências e precauções”).
- medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
- vitamina D e sais de cálcio.
- medicamentos para o tratamento da diabetes (fármacos orais tais como metformina ou insulinas).
- medicamentos que podem aumentar os níveis de açúcar no sangue tais como beta-bloqueadores e diazoxida.
- medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
- fármacos anticolinérgicos (medicamentos utilizados para tratamento de vários distúrbios tais como espasmos gastrointestinais, espasmos urinários na bexiga, asma, enjoo do movimento, espasmos musculares, doença de Parkinson e como auxiliar de anestesia).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).
- medicamentos para a artrite.

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.
- alguns medicamentos para tratamento de infeções, tais como cetoconazol.
- verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.

Rasilez HCT 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 pode causar uma diminuição na eficácia deste medicamento.

Gravidez

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasilez HCT). 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 irá aconselhá-la a interromper este medicamento antes de engravidar e a tomar outro medicamento em vez de este medicamento. Não está recomendado durante a gravidez e não pode ser tomado quando tiver mais de 3 meses 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-se tonto. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

Rasilez HCT contém lactose e amido de trigo (contém glúten)

Este medicamento contém lactose (açúcar do leite). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Este medicamento contém amido de trigo. O amido de trigo neste medicamento contém apenas níveis muito baixos de glúten e é muito improvável que cause problemas se tiver doença celíaca. Uma unidade de dose não contém mais de 100 microgramas de glúten. Se tem alergia ao amido de trigo (diferente da doença celíaca) não deve tomar este medicamento. Deve consultar o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Rasilez HCT

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

Rasilez HCT pode ter-lhe sido prescrito por o seu anterior tratamento com um medicamento contendo um dos componentes ativos de Rasilez HCT não estar a baixar a tensão arterial suficientemente. Se for este o caso, o seu médico dir-lhe-á como mudar para o tratamento com Rasilez HCT.

A dose inicial habitual de Rasilez HCT é de um comprimido por dia. O efeito de redução da tensão arterial observa-se dentro de uma semana após início do tratamento.

Idosos

A dose inicial recomendada normal 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 aliscireno não demonstra benefício adicional na redução da tensão arterial comparativamente com a dose 150 mg.

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 dose dependendo da resposta da tensão arterial.

Se tomar mais Rasilez HCT do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de tomar Rasilez HCT

Caso se esqueça de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e depois tome a dose seguinte à hora habitual. 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.

Se parar de tomar Rasilez HCT

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.

Alguns efeitos secundários podem ser graves:

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

- Reação alérgica grave (reação anafilática), reações alérgicas (hipersensibilidade) e angioedema (cujos sintomas incluem dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, urticária ou inchado da face, mãos, pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas. *(raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas).*
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (sinais de afeção hepática) *(frequência desconhecida: não é possível calcular a frequência a partir dos dados disponíveis).*

Outros efeitos secundários podem incluir:

Não podem ser excluídos efeitos secundários relativos a cada componente individual. As reações adversas anteriormente comunicadas com uma das duas substâncias ativas (aliscireno e hidrocloreotiazida) de Rasilez HCT e listadas abaixo podem ocorrer com Rasilez HCT.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- Nível baixo de potássio no sangue.
- Aumento da gordura no sangue.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Diarreia.
- Dor nas articulações (artralgia).
- Nível alto de potássio no sangue.
- Tonturas.
- Nível elevado de ácido úrico no sangue.
- Nível baixo de magnésio no sangue.
- Nível baixo de sódio no sangue.
- Tonturas, desmaio.
- Diminuição do apetite.
- Náuseas e vômitos.
- Erupção cutânea com comichão e outros tipos de erupção cutânea.
- Incapacidade de atingir e manter a ereção.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- Tensão arterial baixa.
- 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).
- Palpitações.
- Tosse.

- Comichão.
- Comichão com erupção na pele (urticária).
- Aumento das enzimas hepáticas.

Raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas):

- Aumento dos níveis de creatinina no sangue.
- Pele vermelha (eritema).
- Nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódos negros).
- Nível elevado de cálcio no sangue.
- Nível elevado de açúcar no sangue.
- Agravamento do estado metabólico do diabético.
- Tristeza (depressão).
- Distúrbios do sono.
- Dor de cabeça
- Sensação de formigueiro ou dormência.
- Alterações da visão.
- Batimento cardíaco irregular.
- Desconforto abdominal.
- Prisão de ventre.
- Distúrbios hepáticos que podem ocorrer com amarelecimento da pele e dos olhos.
- Aumento da sensibilidade da pele ao sol.
- Açúcar na urina.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10.000 pessoas):

- Febre, dor de garganta ou aftas, infeções mais frequentes (ausência ou nível baixo de glóbulos brancos).
- Pele pálida, cansaço, falta de ar, urina de cor escura (anemia hemolítica).
- Erupção cutânea, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas (reações de hipersensibilidade).
- Confusão, cansaço, espasmos musculares e espasmos, respiração rápida (alcalose hipoclorémica).
- Dificuldades em respirar com febre, tosse, sibilação, falta de ar (distúrbio respiratório, incluindo pneumonite e edema pulmonar).
- Dor intensa na parte superior do estômago (pancreatite).
- Erupção facial, dor nas articulações, perturbações musculares, febre (lúpus eritematoso).
- Inflamação dos vasos sanguíneos com sintomas tais como erupção cutânea, manchas vermelho-arroxeadas, febre (vasculite).
- Doença grave de pele que provoca erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica).

Desconhecidos (frequência não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis):

- Cancro da pele e do lábio (cancro da pele não-melanoma).
- Fraqueza.
- Nódos negros e infeções frequentes (anemia aplástica).
- Visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis de acumulação de fluidos na camada vascular do olho (efusão coroidal) ou de glaucoma agudo de ângulo fechado).
- Doença grave de pele que provoca erupção cutânea, vermelhidão, vesículas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (eritema multiforme).
- Espasmos musculares.
- Diminuição grave do débito urinário (sinais possíveis de perturbações renais ou falência renal), fraqueza (astenia).
- Febre.
- Tonturas com sensação de andar- à- roda.
- Dificuldade em respirar.

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

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 HCT

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 blister após o prazo de validade. 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 HCT

- As substâncias ativas são aliscireno e hidroclorotizida.

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos com película

- Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona tipo A, lactose mono-hidratada e amido de trigo (ver secção “Rasilez HCT contém lactose e amido de trigo”), povidona K-30, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dióxido de titânio (E171).

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos com película

- Cada comprimido contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona tipo A, lactose mono-hidratada (ver secção 2), amido de trigo, povidona K-30, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos com película

- Cada comprimido contém 300 mg aliscireno (como hemifumarato) e 12,5 mg hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona tipo A, lactose mono-hidratada (ver secção 2), amido de trigo (ver secção 2), povidona K-30, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos com película

- Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato) e 25 mg hidroclorotiazida. Os outros componentes são: celulose microcristalina, crospovidona tipo A, lactose mono-hidratada (ver secção 2), amido de trigo (ver secção 2), povidona K-30, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, talco, tipo de substituição de hipromelose 2910 (3 mPa s), macrogol 4000, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

Qual o aspeto de Rasilez HCT e conteúdo da embalagem

Rasilez HCT 150 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, brancos, com impressão “LCI” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez HCT 150 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, amarelo-claro com impressão “CLL” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez HCT 300 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, violeta-claro, com impressão “CVI” numa face e “NVR” na outra face.

Rasilez HCT 300 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos revestidos por película ovais, amarelo-claro com impressão “CVV” numa face e “NVR” na outra face.

Blisters de PA/Alu/PVC - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50 ou 56 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 90 (3 embalagens de 30), 98 (2 embalagens de 49) ou 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

Blisters de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:

Embalagens contendo 7, 14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 98 comprimidos.

Embalagens unitárias (blister perfurado com dose unitária) contendo 56 x 1 comprimidos.

Embalagens múltiplas contendo 280 (20 embalagens de 14) comprimidos.

Embalagens múltiplas (blister perfurado com dose unitária) contendo 98 (2 embalagens de 49 x 1) comprimidos.

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

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlanda

Fabricante

Noden Pharma DAC

D'Olier Chambers

16A D'Olier Street

Dublin 2

Irlanda

Novartis Farma S.p.A.

Via Provinciale Schito 131

I-80058 Torre Annunziata/NA

Itália

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>