

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

*Medicamento já não autorizado*

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, branco-violeta, ovalóide, convexo com bordos biselados, com “YIY” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasitrio é indicado para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas em simultâneo com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasitrio é um comprimido por dia.

Os doentes a tomar aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida em comprimidos separados mas concomitantemente à mesma hora do dia podem ser transferidos para os comprimidos da associação fixa de Rasitrio contendo as mesmas doses dos componentes.

A associação fixa deve apenas ser utilizada depois de ter sido atingido um efeito estável com os componentes individualmente após a titulação da dose. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Populações especiais

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

Existem indícios de um risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com hipotensão em doentes com 65 anos de idade ou mais tratados com Rasitrio. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais.

A dose inicial recomendada de aliscireno neste grupo de doentes 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.

### *Idosos (com 75 anos de idade ou mais)*

Existem muito poucos dados disponíveis sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). A utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais deve ser restringida a doentes que tenham atingido o controlo da pressão arterial com a associação livre de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas concomitantemente, sem questões de segurança associadas, particularmente hipotensão. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa estimada de filtração glomerular (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respetivamente) (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Rasitrio com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave. Em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou em doentes com doença hepática progressiva, Rasitrio deve ser administrado com precaução. Não foram determinadas recomendações de dosagem para a amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasitrio deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Rasitrio não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, outros derivados da di-hidropiridina, 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 (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 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 glicoproteína -P (gp-P) (p. ex. quinidina), é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

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

Tal como com outro medicamento antihipertensor, 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.

Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida.

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

##### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico.

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

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

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado. Se a coadministração for considerada absolutamente necessária, deverá ser efetuada uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e eletrólitos.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secção 4.3).

##### Doentes geriátricos com 65 anos de idade ou mais

Recomenda-se especial precaução ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais. Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida. Doentes com 65 anos de idade ou mais, são mais suscetíveis a reações adversas relacionadas com hipotensão após tratamento com Rasitrio (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais

Existem muito poucos dados disponíveis, de eficácia e segurança, sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais idosos. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Insuficiência cardíaca

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

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

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

#### Risco de hipotensão sintomática

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

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

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasitrio, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

#### Alterações dos eletrólitos séricos

O tratamento com Rasitrio 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 Rasitrio deve ser interrompido até correção estável do equilíbrio de potássio.

A hipocaliemia pode estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos. 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).

Por outro lado, 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. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 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 Rasitrio, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

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

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crônica. Quando Rasitrio é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se, monitorização periódica dos electrolitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Não existem dados em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  ou  $1,70 \text{ mg/dl}$  em mulheres e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  ou  $2,00 \text{ mg/dl}$  nos homens e/ou taxa de filtração glomerular calculada (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), antecedentes de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular. Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ou anúria (ver secções 4.2. e 4.3). Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, deve ter-se precaução quando Rasitrio é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p.ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Não existe experiência sobre a administração de Rasitrio em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal, pelo que se recomenda precaução com estes doentes.

### Afeção hepática

Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2). Recomenda-se precaução ao administrar Rasitrio a doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva (ver secções 4.2 e 5.2).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem.

### Estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

### 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, durante o tratamento com Rasitrio, pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Rasitrio com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3).

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio 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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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 paratiroidea.

### Estenose da artéria renal

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

### Reações anafiláticas e angioedema

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

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

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

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

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

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasitrio 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.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotosensibilidade durante a terapêutica com Rasitrio 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.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda 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 do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida 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.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Informação sobre interações com Rasitrio

A análise farmacocinética populacional de doentes com hipertensão não revelou quaisquer alterações clinicamente relevantes durante a exposição no estado de equilíbrio (AUC) e  $C_{\max}$  de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida comparativamente com as terapêuticas duplas correspondentes.

*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 (p. 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 comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

*Medicamentos afetados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Rasitrio é administrado com medicamentos afetados por desequilíbrios de potássio sérico (p. ex. glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos:* tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, 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 Rasitrio com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- Duplo bloqueio do SRAA

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- Inibidores potentes da glicoproteína-P (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 toranja*

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração 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. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem 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 toranja não deve ser tomado com Rasitrio.

*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. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente em 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 cetozonazol (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 cetozonazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetozonazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetozonazol, 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.: de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a administração com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- *Furosemida e torasemida*

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

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

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

#### - *Varfarina*

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

#### - *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2).

#### *Sem interações*

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

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

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

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

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

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

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

*Precaução requerida com a utilização concomitante*

- *Inibidores do CYP3A4*

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

- *Indutores do CYP3A4*

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

- *Sumo de toranja*

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

- *Dantroleno (perfusão)*

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

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.

- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

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

Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

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

*Não recomendado*

- *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.

*Precauções com utilização concomitante*

- *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 potencializar hipotensão ortostática.

- *Amantadina*

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas provocadas por amantadina.

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

As tiazidas podem alterar a tolerância à glicose. 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.

- *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.

- *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 de probenecida ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- *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.

- *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.

- *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 dosagem 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.

- *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. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

- *Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes*

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

- *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.

- *Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos*

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas favorecem o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4).

- *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 rehidratados antes da administração.

- *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.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

##### Gravidez

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

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

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.

Rasitrio não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasitrio é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

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

#### Amamentação

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

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 Rasitrio durante a amamentação. Se Rasitrio for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### Fertilidade

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

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia e de hidroclorotiazida 4 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração, enquanto estiver a tomar Rasitrio.

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

#### *Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida*

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

As reações adversas mais frequentes observadas com Rasitrio são hipotensão e tonturas. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasitrio (aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida) e listadas nos respetivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio.

Tabela de reações adversas:

As reações adversas com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida são apresentadas abaixo por ordem de frequência, sendo a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Informação sobre Rasitrio

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema periférico

Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A incidência de edema periférico com Rasitrio num estudo de curta duração, duplamente controlado com fármaco ativo foi 7,1% comparativamente com 8,0% com associações duplas de aliscireno/amlodipina, 4,1% de amlodipina/hidroclorotiazida e 2,0% de aliscireno/hidroclorotiazida.

A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com hipotensão num estudo de curta duração controlado com fármaco ativo foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### *Aliscireno*

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

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

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

\*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:

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

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

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (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 comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

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

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

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

*Potássio sérico:* Foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

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

#### *Amlodipina*

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

<b>Cardiopatas</b>	
Frequentes	Palpitações
Muito raros	Enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial)
<b>Vasculopatas</b>	
Frequentes	Rubor
Muito raros	Vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia, rinite
Muito raros	Tosse
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Dor abdominal, náuseas
Pouco frequentes	Vômitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação), boca seca
Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema
Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Edema dos tornozelos
Pouco frequentes	Artralgia, mialgia, câlbras, lombalgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Distúrbios de micção, nictúria, aumento da frequência urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema, fadiga
Pouco frequentes	Dor no tórax, astenia, dor, mal-estar
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Pouco frequentes	Aumento de peso, perda de peso

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Rasitrio. As seguintes reações adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Hipocalcemia
Frequentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afeções oculares</b>	
Raros	Alterações da visão
Desconhecido	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Raros	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros	Reações de fotosensibilidade
Muito raros	Reações do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido	Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros	Glicosúria

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasitrio seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor da associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida.

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

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

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 com Rasitrio, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

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

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

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

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

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de 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: C09XA54

Rasitrio combina três substâncias ativas anti-hipertensoras com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina, amlodipina à classe dos antagonistas do cálcio e hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. Quando associados, os efeitos consolidados de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasodilatação mediada pelos canais do cálcio e da excreção do cloreto de sódio resultam numa redução da pressão arterial superior às correspondentes associações duplas.

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Rasitrio produziu reduções clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas. A maior redução da pressão arterial para Rasitrio, em relação a cada uma das associações duplas, foi observada em todas as horas, incluindo as primeiras horas da manhã, com a monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas.

Rasitrio foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com fármaco ativo, sob dupla ocultação em 1.181 doentes dos quais 773 foram classificados com hipertensão moderada (msSBP 160-180 mmHg) e 408 com hipertensão grave (msSBP >180 mmHg) no início do estudo. Um elevado número de doentes eram obesos (49%) e mais de 14% da população total tinha diabetes. Durante as primeiras 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação, os doentes receberam associação tripla aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), ou associações duplas de aliscireno/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliscireno/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Os doentes foram sujeitos a um aumento forçado da dose após 4 semanas durante um período adicional de 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação para aliscireno/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliscireno/HCTZ 300/25 mg, aliscireno/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

Neste estudo, Rasitrio na dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias na pressão arterial estatisticamente significativas (sistólica/diastólica) face ao valor inicial de 37,9/20,6 mmHg comparativamente com 31,4/18,0 mmHg com a associação de aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 30,8/17,0 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) em doentes com hipertensão moderada a grave. Em doentes com hipertensão grave (SBP  $\geq$ 180 mmHg), a redução na pressão arterial face ao valor inicial para Rasitrio e associações duplas respetivamente foi 49,5/22,5 mmHg comparativamente com 38,1/17,6 mmHg com a associação aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 39,9/17,8 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg). Num subgrupo de 588 doentes em que doentes >65 anos de idade estiveram pouco representados e doentes com >75 anos de idade estiveram muito pouco representados, a associação de aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) resultou numa redução média da pressão arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg face aos valores iniciais, comparativamente com 31,3/18,74 mmHg para aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes, definidas como uma diferença na leitura da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$ 10 mmHg no início ou no final do estudo). O efeito de Rasitrio foi observado logo uma semana após o início do tratamento. O efeito de redução da pressão arterial em doentes com hipertensão moderada a grave foi independente da idade, género, raça, índice de massa corporal e distúrbios associados ao excesso de peso (síndrome metabólica e diabetes).

Rasitrio esteve associado a uma redução significativa da atividade da renina plasmática (ARP) (-34%) face ao valor inicial enquanto a associação dupla de amlodipina com hidroclorotiazida aumentou a ARP (+170%). As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP são atualmente desconhecidas.

Num estudo aberto de segurança de 28 a 54 semanas, a eficácia foi avaliada como objetivo secundário e Rasitrio numa dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamento. A eficácia de Rasitrio manteve-se ao longo de um ano de tratamento sem evidência de perda de efeito.

Num estudo de 36 semanas aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com fármaco ativo em doentes idosos com pressão arterial não controlada com aliscireno/HCTZ 300/25 mg (SBP  $\geq$ 140 mmHg), observaram-se reduções adicionais de PA, clinicamente significativas, no final do estudo na semana 36 nos doentes que receberam Rasitrio na dose de 300/10/25 mg (de reduções msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg na semana 22 a reduções de 30,8/14,1 mmHg no final do estudo na semana 36).

Rasitrio foi administrado a mais de 1.155 doentes em estudos clínicos finalizados, incluindo 182 doentes durante um ano ou mais. O tratamento com Rasitrio foi bem tolerado em doses até 300 mg/10 mg/25 mg com uma incidência global de acontecimentos adversos semelhante à das associações duplas correspondentes exceto a hipotensão sintomática. A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com a hipotensão num estudo controlado de curta duração foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq$ 65 anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com género, idade (com exceção da hipotensão sintomática), índice de massa corporal, raça ou etnia. Os acontecimentos adversos foram ligeiros e de natureza transitória. Existem poucos dados de segurança disponíveis em doentes com  $>$ 75 anos de idade com comorbilidades cardiovasculares importantes. A interrupção do tratamento devida a um acontecimento clínico adverso ocorreu em 3,6% dos doentes tratados com Rasitrio *versus* 2,4% com aliscireno/amlodipina, 0,7% com aliscireno/hidroclorotiazida e 2,7% com amlodipina/hidroclorotiazida.

#### Aliscireno

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

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

#### *Hipertensão*

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

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

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

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto 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 doentes geriátricos hipertensos com 65 anos de idade ou mais e doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais (30%) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

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

Num estudo de 36 semanas envolvendo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detetadas alterações na remodelação ventricular, avaliadas pelo volume final sistólico ventricular esquerdo, com aliscireno comparativamente com placebo associado a terapêutica de base.

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

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

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,11 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 1,00, 1,23, bilateral  $p=0,05$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (37,9% versus 30,2%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,0% versus 12,1%), hipercalemia (38,9% versus 28,8%), reações associadas a hipotensão (19,7% versus 16,2%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% versus 2,6%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

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

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

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

#### Amlodipina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



### *Utilização em doentes com hipertensão*

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

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

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

### 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, 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.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Após administração oral de um comprimido da associação fixa de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida, as concentrações máximas de aliscireno foram atingidas em 1-2 horas, de amlodipina em 8 horas e de hidroclorotiazida em 2-3 horas. A taxa e a extensão da absorção de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida após administração de um comprimido da associação fixa são semelhantes às obtidas quando as dosagens são administradas em monoterapia.

Os resultados de um estudo sobre o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão com alto teor de gordura com o comprimido da associação fixa 300/10/25 mg mostraram que os alimentos reduzem a taxa e a extensão da absorção de aliscireno no comprimido de associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à de aliscireno em monoterapia. A refeição não teve efeitos sobre a farmacocinética de amlodipina ou hidroclorotiazida no comprimido de associação fixa.

## Aliscireno

### *Absorção*

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

### *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 (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

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

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos (com idade 6-17 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 dados disponíveis não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

## Amlodipina

### *Absorção*

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

### *Distribuição*

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

### *Biotransformação e eliminação*

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

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

### *Linearidade*

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

### Hidroclorotiazida

#### *Absorção*

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h).

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.

#### *Linearidade*

O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

#### Populações especiais

Rasitrio é um tratamento anti-hipertensor de uso diário eficaz em doentes adultos, independentemente do género, idade, índice de massa corporal e etnia.

#### *Compromisso renal*

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

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

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

Conforme seria de esperar de um composto depurado quase exclusivamente por via renal, a função renal exerce um efeito marcado sobre a cinética da hidroclorotiazida. 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.

#### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

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

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

#### *Doentes geriátricos*

Não existem dados disponíveis sobre a exposição sistémica após administração de Rasitrio em doentes geriátricos. Quando administrado isoladamente, a AUC de aliscireno em indivíduos geriátricos (>65 anos) é 50% maior do que em indivíduos jovens. O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração de amlodipina tende a ser reduzida, com conseqüentes aumentos na AUC e semivida de eliminação, em doentes geriátricos. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais, e extrema precaução em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

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 específicos sobre o efeito da hidroclorotiazida em doentes idosos.

#### *População pediátrica (idade inferior a 18 anos)*

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

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

#### Aliscireno/hidroclorotiazida e aliscireno/amlodipina

Não foram efetuados estudos toxicológicos não clínicos com Rasitrio dado que estes estudos foram efetuados com os componentes individualmente.

Os perfis toxicológicos das associações de aliscireno/hidroclorotiazida e de aliscireno/amlodipina foram bem caracterizados em estudos pré-clínicos. Ambas as associações foram bem toleradas por ratos. As observações dos estudos de toxicidade oral de 2 e 13 semanas foram consistentes com as dos componentes individualmente.

### Aliscireno

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram 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 seres humanos (300 mg).

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

### Amlodipina

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

#### *Toxicologia reprodutiva*

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

#### *Compromisso da fertilidade*

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

#### *Carcinogénese, mutagénese*

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

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

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Hidroclorotiazida

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.

Hidroclorotiazida não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratinhos e ratos de ambos os sexos em estudos onde estas espécies foram expostas, através da alimentação, a doses até 100 e 4 mg/kg/dia respetivamente, antes do acasalamento e durante a gestação. Estas doses de hidroclorotiazida em ratinhos e ratos representam 19 e 1,5 vezes, respetivamente, a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m<sup>2</sup>. (Os cálculos assumiram uma dose oral de 25 mg/dia e um doente de 60 kg.)

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

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

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

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

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

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/001-012

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2011  
Data da última renovação:

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, cor-de-rosa claro, ovalóide, convexo com bordos biselados, com “LIL” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasitrio é indicado para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas em simultâneo com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasitrio é um comprimido por dia.

Os doentes a tomar aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida em comprimidos separados mas concomitantemente à mesma hora do dia podem ser transferidos para os comprimidos da associação fixa de Rasitrio contendo as mesmas doses dos componentes.

A associação fixa deve apenas ser utilizada depois de ter sido atingido um efeito estável com os componentes individualmente após a titulação da dose. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Populações especiais

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

Existem indícios de um risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com hipotensão em doentes com 65 anos de idade ou mais tratados com Rasitrio. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais.

A dose inicial recomendada de aliscireno neste grupo de doentes 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.



### *Idosos (com 75 anos de idade ou mais)*

Existem muito poucos dados disponíveis sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). A utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais deve ser restringida a doentes que tenham atingido o controlo da pressão arterial com a associação livre de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas concomitantemente, sem questões de segurança associadas, particularmente hipotensão. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa estimada de filtração glomerular (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respetivamente) (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Rasitrio é contraíndicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Rasitrio com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contraíndicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraíndicado em doentes com afeção hepática grave. Em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou em doentes com doença hepática progressiva, Rasitrio deve ser administrado com precaução. Não foram determinadas recomendações de dosagem para a amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasitrio deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Rasitrio não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

## **4.3 Contraíndicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, outros derivados da di-hidropiridina, 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 (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 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 glicoproteína -P (gp-P) (p. ex. quinidina), é contraíndicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraíndicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

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

Tal como com outro medicamento antihipertensor, 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.

Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida.

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

##### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico.

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

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

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado. Se a coadministração for considerada absolutamente necessária, deverá ser efetuada uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e eletrólitos.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secção 4.3).

##### Doentes geriátricos com 65 anos de idade ou mais

Recomenda-se especial precaução ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais. Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida. Doentes com 65 anos de idade ou mais, são mais suscetíveis a reações adversas relacionadas com hipotensão após tratamento com Rasitrio (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais

Existem muito poucos dados disponíveis, de eficácia e segurança, sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais idosos. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Insuficiência cardíaca

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

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

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

#### Risco de hipotensão sintomática

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

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

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasitrio, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

#### Alterações dos eletrólitos séricos

O tratamento com Rasitrio 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 Rasitrio deve ser interrompido até correção estável do equilíbrio de potássio.

A hipocaliemia pode estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos. 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).

Por outro lado, 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. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 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 Rasitrio, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

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

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crônica. Quando Rasitrio é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se, monitorização periódica dos electrolitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Não existem dados em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  ou  $1,70 \text{ mg/dl}$  em mulheres e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  ou  $2,00 \text{ mg/dl}$  nos homens e/ou taxa de filtração glomerular calculada (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), antecedentes de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular. Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ou anúria (ver secções 4.2. e 4.3). Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, deve ter-se precaução quando Rasitrio é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p.ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Não existe experiência sobre a administração de Rasitrio em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal, pelo que se recomenda precaução com estes doentes.

### Afeção hepática

Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2). Recomenda-se precaução ao administrar Rasitrio a doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva (ver secções 4.2 e 5.2).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem.

### Estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

### 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, durante o tratamento com Rasitrio, pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Rasitrio com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3).

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio 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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

### Estenose da artéria renal

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

### Reações anafiláticas e angioedema

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

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

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

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

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

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasitrio 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.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotosensibilidade durante a terapêutica com Rasitrio 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.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda 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 do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida 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.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Informação sobre interações com Rasitrio

A análise farmacocinética populacional de doentes com hipertensão não revelou quaisquer alterações clinicamente relevantes durante a exposição no estado de equilíbrio (AUC) e  $C_{\max}$  de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida comparativamente com as terapêuticas duplas correspondentes.

*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 (p. 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 comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

*Medicamentos afetados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Rasitrio é administrado com medicamentos afetados por desequilíbrios de potássio sérico (p. ex. glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos:* tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, 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 Rasitrio com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- Duplo bloqueio do SRAA

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- Inibidores potentes da glicoproteína-P (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 toranja*

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração 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. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem 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 toranja não deve ser tomado com Rasitrio.

*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. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente em 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 cetozonazol (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 cetozonazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetozonazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetozonazol, 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., de 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. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- *Furosemida e torasemida*

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

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

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

#### - *Varfarina*

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

#### - *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2).

#### *Sem interações*

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

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

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

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



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

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

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

*Precaução requerida com a utilização concomitante*

- *Inibidores do CYP3A4*

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

- *Indutores do CYP3A4*

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

- *Sumo de toranja*

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

- *Dantroleno (perfusão)*

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

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.

- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

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

Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

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

*Não recomendado*

- *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.

*Precauções com utilização concomitante*

- *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 potencializar hipotensão ortostática.

- *Amantadina*

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas provocadas por amantadina.

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

As tiazidas podem alterar a tolerância à glicose. 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.

- *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.

- *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 de probenecida ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- *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.

- *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.

- *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 dosagem 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.

- *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. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

- *Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes*

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

- *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.

- *Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos*

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas favorecem o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4).

- *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 rehidratados antes da administração.

- *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.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

##### Gravidez

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

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

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.

Rasitrio não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasitrio é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

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

#### Amamentação

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

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 Rasitrio durante a amamentação. Se Rasitrio for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### Fertilidade

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

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia e de hidroclorotiazida 4 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração, enquanto estiver a tomar Rasitrio.

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

#### *Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida*

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

As reações adversas mais frequentes observadas com Rasitrio são hipotensão e tonturas. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasitrio (aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida) e listadas nos respetivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio.

Tabela de reações adversas:

As reações adversas com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida são apresentadas abaixo por ordem de frequência, sendo a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Informação sobre Rasitrio

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema periférico

Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A incidência de edema periférico com Rasitrio num estudo de curta duração, duplamente controlado com fármaco ativo foi 7,1% comparativamente com 8,0% com associações duplas de aliscireno/amlodipina, 4,1% de amlodipina/hidroclorotiazida e 2,0% de aliscireno/hidroclorotiazida.

A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com hipotensão num estudo de curta duração controlado com fármaco ativo foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### *Aliscireno*

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

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

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

\*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:

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

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

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (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 comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

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

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

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

*Potássio sérico:* Foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

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

#### *Amlodipina*

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

<b>Cardiopatas</b>	
Frequentes	Palpitações
Muito raros	Enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial)
<b>Vasculopatas</b>	
Frequentes	Rubor
Muito raros	Vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia, rinite
Muito raros	Tosse
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Dor abdominal, náuseas
Pouco frequentes	Vômitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação), boca seca
Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema
Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Edema dos tornozelos
Pouco frequentes	Artralgia, mialgia, câlbras, lombalgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Distúrbios de micção, nictúria, aumento da frequência urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema, fadiga
Pouco frequentes	Dor no tórax, astenia, dor, mal-estar
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Pouco frequentes	Aumento de peso, perda de peso

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Rasitrio. As seguintes reações adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:



<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Hipocalcemia
Frequentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afeções oculares</b>	
Raros	Alterações da visão
Desconhecido	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Raros	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros	Reações de fotosensibilidade
Muito raros	Reações do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido	Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros	Glicosúria

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasitrio seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor da associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida.

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

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

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 com Rasitrio, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

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

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

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

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

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de 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: C09XA54

Rasitrio combina três substâncias ativas anti-hipertensoras com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina, amlodipina à classe dos antagonistas do cálcio e hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. Quando associados, os efeitos consolidados de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasodilatação mediada pelos canais do cálcio e da excreção do cloreto de sódio resultam numa redução da pressão arterial superior às correspondentes associações duplas.

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Rasitrio produziu reduções clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas. A maior redução da pressão arterial para Rasitrio, em relação a cada uma das associações duplas, foi observada em todas as horas, incluindo as primeiras horas da manhã, com a monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas.

Rasitrio foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com fármaco ativo, sob dupla ocultação em 1.181 doentes dos quais 773 foram classificados com hipertensão moderada (msSBP 160-180 mmHg) e 408 com hipertensão grave (msSBP >180 mmHg) no início do estudo. Um elevado número de doentes eram obesos (49%) e mais de 14% da população total tinha diabetes. Durante as primeiras 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação, os doentes receberam associação tripla aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), ou associações duplas de aliscireno/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliscireno/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Os doentes foram sujeitos a um aumento forçado da dose após 4 semanas durante um período adicional de 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação para aliscireno/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliscireno/HCTZ 300/25 mg, aliscireno/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

Neste estudo, Rasitrio na dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias na pressão arterial estatisticamente significativas (sistólica/diastólica) face ao valor inicial de 37,9/20,6 mmHg comparativamente com 31,4/18,0 mmHg com a associação de aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 30,8/17,0 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) em doentes com hipertensão moderada a grave. Em doentes com hipertensão grave (SBP  $\geq$ 180 mmHg), a redução na pressão arterial face ao valor inicial para Rasitrio e associações duplas respetivamente foi 49,5/22,5 mmHg comparativamente com 38,1/17,6 mmHg com a associação aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 39,9/17,8 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg). Num subgrupo de 588 doentes em que doentes >65 anos de idade estiveram pouco representados e doentes com >75 anos de idade estiveram muito pouco representados, a associação de aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) resultou numa redução média da pressão arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg face aos valores iniciais, comparativamente com 31,3/18,74 mmHg para aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes, definidas como uma diferença na leitura da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$ 10 mmHg no início ou no final do estudo). O efeito de Rasitrio foi observado logo uma semana após o início do tratamento. O efeito de redução da pressão arterial em doentes com hipertensão moderada a grave foi independente da idade, género, raça, índice de massa corporal e distúrbios associados ao excesso de peso (síndrome metabólica e diabetes).

Rasitrio esteve associado a uma redução significativa da atividade da renina plasmática (ARP) (-34%) face ao valor inicial enquanto a associação dupla de amlodipina com hidroclorotiazida aumentou a ARP (+170%). As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP são atualmente desconhecidas.

Num estudo aberto de segurança de 28 a 54 semanas, a eficácia foi avaliada como objetivo secundário e Rasitrio numa dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamento. A eficácia de Rasitrio manteve-se ao longo de um ano de tratamento sem evidência de perda de efeito.

Num estudo de 36 semanas aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com fármaco ativo em doentes idosos com pressão arterial não controlada com aliscireno/HCTZ 300/25 mg (SBP  $\geq 140$  mmHg), observaram-se reduções adicionais de PA, clinicamente significativas, no final do estudo na semana 36 nos doentes que receberam Rasitrio na dose de 300/10/25 mg (de reduções msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg na semana 22 a reduções de 30,8/14,1 mmHg no final do estudo na semana 36).

Rasitrio foi administrado a mais de 1.155 doentes em estudos clínicos finalizados, incluindo 182 doentes durante um ano ou mais. O tratamento com Rasitrio foi bem tolerado em doses até 300 mg/10 mg/25 mg com uma incidência global de acontecimentos adversos semelhante à das associações duplas correspondentes exceto a hipotensão sintomática. A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com a hipotensão num estudo controlado de curta duração foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com género, idade (com exceção da hipotensão sintomática), índice de massa corporal, raça ou etnia. Os acontecimentos adversos foram ligeiros e de natureza transitória. Existem poucos dados de segurança disponíveis em doentes com  $>75$  anos de idade com comorbilidades cardiovasculares importantes. A interrupção do tratamento devida a um acontecimento clínico adverso ocorreu em 3,6% dos doentes tratados com Rasitrio *versus* 2,4% com aliscireno/amlodipina, 0,7% com aliscireno/hidroclorotiazida e 2,7% com amlodipina/hidroclorotiazida.

#### Aliscireno

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

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

#### *Hipertensão*

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

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

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

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto 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 doentes geriátricos hipertensos com 65 anos de idade ou mais e doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais (30%) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

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

Num estudo de 36 semanas envolvendo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detetadas alterações na remodelação ventricular, avaliadas pelo volume final sistólico ventricular esquerdo, com aliscireno comparativamente com placebo associado a terapêutica de base.

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

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

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,11 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 1,00, 1,23, bilateral  $p=0,05$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (37,9% versus 30,2%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,0% versus 12,1%), hipercalemia (38,9% versus 28,8%), reações associadas a hipotensão (19,7% versus 16,2%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% versus 2,6%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

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

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

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

#### Amlodipina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Utilização em doentes com hipertensão*

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

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

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

### 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, 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.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Após administração oral de um comprimido da associação fixa de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida, as concentrações máximas de aliscireno foram atingidas em 1-2 horas, de amlodipina em 8 horas e de hidroclorotiazida em 2-3 horas. A taxa e a extensão da absorção de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida após administração de um comprimido da associação fixa são semelhantes às obtidas quando as dosagens são administradas em monoterapia.

Os resultados de um estudo sobre o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão com alto teor de gordura com o comprimido da associação fixa 300/10/25 mg mostraram que os alimentos reduzem a taxa e a extensão da absorção de aliscireno no comprimido de associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à de aliscireno em monoterapia. A refeição não teve efeitos sobre a farmacocinética de amlodipina ou hidroclorotiazida no comprimido de associação fixa.

## Aliscireno

### *Absorção*

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

### *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 (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

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

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos (com idade 6-17 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 dados disponíveis não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

## Amlodipina

### *Absorção*

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

### *Distribuição*

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

### *Biotransformação e eliminação*

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

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



### *Linearidade*

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

### Hidroclorotiazida

#### *Absorção*

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h).

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.

#### *Linearidade*

O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

#### Populações especiais

Rasitrio é um tratamento anti-hipertensor de uso diário eficaz em doentes adultos, independentemente do género, idade, índice de massa corporal e etnia.

#### *Compromisso renal*

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

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

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

Conforme seria de esperar de um composto depurado quase exclusivamente por via renal, a função renal exerce um efeito marcado sobre a cinética da hidroclorotiazida. 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.

#### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

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

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

#### *Doentes geriátricos*

Não existem dados disponíveis sobre a exposição sistémica após administração de Rasitrio em doentes geriátricos. Quando administrado isoladamente, a AUC de aliscireno em indivíduos geriátricos (>65 anos) é 50% maior do que em indivíduos jovens. O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração de amlodipina tende a ser reduzida, com conseqüentes aumentos na AUC e semivida de eliminação, em doentes geriátricos. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais, e extrema precaução em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

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 específicos sobre o efeito da hidroclorotiazida em doentes idosos.

#### *População pediátrica (idade inferior a 18 anos)*

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

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

#### Aliscireno/hidroclorotiazida e aliscireno/amlodipina

Não foram efetuados estudos toxicológicos não clínicos com Rasitrio dado que estes estudos foram efetuados com os componentes individualmente.

Os perfis toxicológicos das associações de aliscireno/hidroclorotiazida e de aliscireno/amlodipina foram bem caracterizados em estudos pré-clínicos. Ambas as associações foram bem toleradas por ratos. As observações dos estudos de toxicidade oral de 2 e 13 semanas foram consistentes com as dos componentes individualmente.

### Aliscireno

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram 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 seres humanos (300 mg).

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

### Amlodipina

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

#### *Toxicologia reprodutiva*

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

#### *Compromisso da fertilidade*

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

#### *Carcinogénese, mutagénese*

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

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

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Hidroclorotiazida

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.

Hidroclorotiazida não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratinhos e ratos de ambos os sexos em estudos onde estas espécies foram expostas, através da alimentação, a doses até 100 e 4 mg/kg/dia respetivamente, antes do acasalamento e durante a gestação. Estas doses de hidroclorotiazida em ratinhos e ratos representam 19 e 1,5 vezes, respetivamente, a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m<sup>2</sup>. (Os cálculos assumiram uma dose oral de 25 mg/dia e um doente de 60 kg.)

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

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

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

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

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

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/013-024

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2011  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 5 mg de amlodipina (como besilato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, castanho-alaranjado claro, ovalóide, convexo com bordos biselados, com “OIO” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasitrio é indicado para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas em simultâneo com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasitrio é um comprimido por dia.

Os doentes a tomar aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida em comprimidos separados mas concomitantemente à mesma hora do dia podem ser transferidos para os comprimidos da associação fixa de Rasitrio contendo as mesmas doses dos componentes.

A associação fixa deve apenas ser utilizada depois de ter sido atingido um efeito estável com os componentes individualmente após a titulação da dose. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Populações especiais

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

Existem indícios de um risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com hipotensão em doentes com 65 anos de idade ou mais tratados com Rasitrio. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais.

A dose inicial recomendada de aliscireno neste grupo de doentes 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.

### *Idosos (com 75 anos de idade ou mais)*

Existem muito poucos dados disponíveis sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). A utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais deve ser restringida a doentes que tenham atingido o controlo da pressão arterial com a associação livre de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas concomitantemente, sem questões de segurança associadas, particularmente hipotensão. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa estimada de filtração glomerular (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respetivamente) (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Rasitrio com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave. Em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou em doentes com doença hepática progressiva, Rasitrio deve ser administrado com precaução. Não foram determinadas recomendações de dosagem para a amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasitrio deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Rasitrio não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, outros derivados da di-hidropiridina, 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 (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 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 glicoproteína -P (gp-P) (p. ex. quinidina), é contraindicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

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

Tal como com outro medicamento antihipertensor, 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.

Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida.

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

##### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico.

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

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

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercalemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado. Se a coadministração for considerada absolutamente necessária, deverá ser efetuada uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e eletrólitos.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secção 4.3).

##### Doentes geriátricos com 65 anos de idade ou mais

Recomenda-se especial precaução ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais. Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida. Doentes com 65 anos de idade ou mais, são mais suscetíveis a reações adversas relacionadas com hipotensão após tratamento com Rasitrio (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais

Existem muito poucos dados disponíveis, de eficácia e segurança, sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais idosos. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Insuficiência cardíaca

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

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



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

#### Risco de hipotensão sintomática

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

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

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasitrio, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

#### Alterações dos eletrólitos séricos

O tratamento com Rasitrio 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 Rasitrio deve ser interrompido até correção estável do equilíbrio de potássio.

A hipocaliemia pode estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos. 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).

Por outro lado, 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. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 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 Rasitrio, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

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

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crônica. Quando Rasitrio é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se, monitorização periódica dos electrolitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Não existem dados em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  ou  $1,70 \text{ mg/dl}$  em mulheres e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  ou  $2,00 \text{ mg/dl}$  nos homens e/ou taxa de filtração glomerular calculada (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), antecedentes de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular. Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ou anúria (ver secções 4.2. e 4.3). Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, deve ter-se precaução quando Rasitrio é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p.ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Não existe experiência sobre a administração de Rasitrio em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal, pelo que se recomenda precaução com estes doentes.

### Afeção hepática

Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2). Recomenda-se precaução ao administrar Rasitrio a doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva (ver secções 4.2 e 5.2).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem.

### Estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

### 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, durante o tratamento com Rasitrio, pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Rasitrio com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3).

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio 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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

### Estenose da artéria renal

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

### Reações anafiláticas e angioedema

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

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

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

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

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

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasitrio 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.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotosensibilidade durante a terapêutica com Rasitrio 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.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda 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 do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida 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.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Informação sobre interações com Rasitrio

A análise farmacocinética populacional de doentes com hipertensão não revelou quaisquer alterações clinicamente relevantes durante a exposição no estado de equilíbrio (AUC) e  $C_{\max}$  de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida comparativamente com as terapêuticas duplas correspondentes.

*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 (p. 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 comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

*Medicamentos afetados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Rasitrio é administrado com medicamentos afetados por desequilíbrios de potássio sérico (p. ex. glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos:* tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, 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 Rasitrio com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- Duplo bloqueio do SRAA

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- Inibidores potentes da glicoproteína-P (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 toranja*

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração 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. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem 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 toranja não deve ser tomado com Rasitrio.

*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. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente em 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 cetozonazol (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 cetozonazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetozonazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetozonazol, 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.: de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a combinação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- *Furosemida e torasemida*

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

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

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

#### - *Varfarina*

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

#### - *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2).

#### *Sem interações*

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

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

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

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

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

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

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

*Precaução requerida com a utilização concomitante*

- *Inibidores do CYP3A4*

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

- *Indutores do CYP3A4*

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

- *Sumo de toranja*

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

- *Dantroleno (perfusão)*

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

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.

- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

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

Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

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

*Não recomendado*

- *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.

*Precauções com utilização concomitante*

- *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.

- *Amantadina*

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas provocadas por amantadina.

- *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.

- *Fármacos anticolinérgicos e outros medicamentos que afetam 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.

- *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 de probenecida ou da sulfinazazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- *Medicamentos que podem induzir torsades de pointes*

Devido ao risco de hipocalcemia, 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 hiponatremico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, anti-epiléticos, etc. É necessária precaução na administração prolongada destes medicamentos.

- *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.



- *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 dosagem 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.

- *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. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

- *Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes*

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

- *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.

- *Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos*

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas favorecem o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4).

- *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 rehidratados antes da administração.

- *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.

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

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

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

##### Gravidez

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

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

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.

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

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

#### Amamentação

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

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 Rasitrio durante a amamentação. Se Rasitrio for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### Fertilidade

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

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia e de hidroclorotiazida 4 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração, enquanto estiver a tomar Rasitrio.

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

#### *Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida*

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

As reações adversas mais frequentes observadas com Rasitrio são hipotensão e tonturas. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasitrio (aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida) e listadas nos respetivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio.

Tabela de reações adversas:

As reações adversas com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida são apresentadas abaixo por ordem de frequência, sendo a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Informação sobre Rasitrio

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema periférico

Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A incidência de edema periférico com Rasitrio num estudo de curta duração, duplamente controlado com fármaco ativo foi 7,1% comparativamente com 8,0% com associações duplas de aliscireno/amlodipina, 4,1% de amlodipina/hidroclorotiazida e 2,0% de aliscireno/hidroclorotiazida.

A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com hipotensão num estudo de curta duração controlado com fármaco ativo foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### *Aliscireno*

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

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

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

\*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:

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

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

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (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 comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

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

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

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

*Potássio sérico:* Foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

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

#### *Amlodipina*

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

<b>Cardiopatas</b>	
Frequentes	Palpitações
Muito raros	Enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial)
<b>Vasculopatas</b>	
Frequentes	Rubor
Muito raros	Vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia, rinite
Muito raros	Tosse
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Dor abdominal, náuseas
Pouco frequentes	Vômitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação), boca seca
Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema
Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Edema dos tornozelos
Pouco frequentes	Artralgia, mialgia, câlbras, lombalgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Distúrbios de micção, nictúria, aumento da frequência urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema, fadiga
Pouco frequentes	Dor no tórax, astenia, dor, mal-estar
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Pouco frequentes	Aumento de peso, perda de peso

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Rasitrio. As seguintes reações adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Hipocalcemia
Frequentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afeções oculares</b>	
Raros	Alterações da visão
Desconhecido	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Raros	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros	Reações de fotosensibilidade
Muito raros	Reações do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido	Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros	Glicosúria

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasitrio seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor da associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida.

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

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

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 com Rasitrio, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

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

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

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

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

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de 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: C09XA54

Rasitrio combina três substâncias ativas anti-hipertensoras com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina, amlodipina à classe dos antagonistas do cálcio e hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. Quando associados, os efeitos consolidados de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasodilatação mediada pelos canais do cálcio e da excreção do cloreto de sódio resultam numa redução da pressão arterial superior às correspondentes associações duplas.



### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Rasitrio produziu reduções clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas. A maior redução da pressão arterial para Rasitrio, em relação a cada uma das associações duplas, foi observada em todas as horas, incluindo as primeiras horas da manhã, com a monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas.

Rasitrio foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com fármaco ativo, sob dupla ocultação em 1.181 doentes dos quais 773 foram classificados com hipertensão moderada (msSBP 160-180 mmHg) e 408 com hipertensão grave (msSBP >180 mmHg) no início do estudo. Um elevado número de doentes eram obesos (49%) e mais de 14% da população total tinha diabetes. Durante as primeiras 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação, os doentes receberam associação tripla aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), ou associações duplas de aliscireno/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliscireno/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Os doentes foram sujeitos a um aumento forçado da dose após 4 semanas durante um período adicional de 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação para aliscireno/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliscireno/HCTZ 300/25 mg, aliscireno/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

Neste estudo, Rasitrio na dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias na pressão arterial estatisticamente significativas (sistólica/diastólica) face ao valor inicial de 37,9/20,6 mmHg comparativamente com 31,4/18,0 mmHg com a associação de aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 30,8/17,0 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) em doentes com hipertensão moderada a grave. Em doentes com hipertensão grave (SBP  $\geq$ 180 mmHg), a redução na pressão arterial face ao valor inicial para Rasitrio e associações duplas respetivamente foi 49,5/22,5 mmHg comparativamente com 38,1/17,6 mmHg com a associação aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 39,9/17,8 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg). Num subgrupo de 588 doentes em que doentes >65 anos de idade estiveram pouco representados e doentes com >75 anos de idade estiveram muito pouco representados, a associação de aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) resultou numa redução média da pressão arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg face aos valores iniciais, comparativamente com 31,3/18,74 mmHg para aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes, definidas como uma diferença na leitura da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$ 10 mmHg no início ou no final do estudo). O efeito de Rasitrio foi observado logo uma semana após o início do tratamento. O efeito de redução da pressão arterial em doentes com hipertensão moderada a grave foi independente da idade, género, raça, índice de massa corporal e distúrbios associados ao excesso de peso (síndrome metabólica e diabetes).

Rasitrio esteve associado a uma redução significativa da atividade da renina plasmática (ARP) (-34%) face ao valor inicial enquanto a associação dupla de amlodipina com hidroclorotiazida aumentou a ARP (+170%). As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP são atualmente desconhecidas.

Num estudo aberto de segurança de 28 a 54 semanas, a eficácia foi avaliada como objetivo secundário e Rasitrio numa dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamento. A eficácia de Rasitrio manteve-se ao longo de um ano de tratamento sem evidência de perda de efeito.

Num estudo de 36 semanas aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com fármaco ativo em doentes idosos com pressão arterial não controlada com aliscireno/HCTZ 300/25 mg (SBP  $\geq$ 140 mmHg), observaram-se reduções adicionais de PA, clinicamente significativas, no final do estudo na semana 36 nos doentes que receberam Rasitrio na dose de 300/10/25 mg (de reduções msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg na semana 22 a reduções de 30,8/14,1 mmHg no final do estudo na semana 36).

Rasitrio foi administrado a mais de 1.155 doentes em estudos clínicos finalizados, incluindo 182 doentes durante um ano ou mais. O tratamento com Rasitrio foi bem tolerado em doses até 300 mg/10 mg/25 mg com uma incidência global de acontecimentos adversos semelhante à das associações duplas correspondentes exceto a hipotensão sintomática. A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com a hipotensão num estudo controlado de curta duração foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq$ 65 anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com género, idade (com exceção da hipotensão sintomática), índice de massa corporal, raça ou etnia. Os acontecimentos adversos foram ligeiros e de natureza transitória. Existem poucos dados de segurança disponíveis em doentes com  $>$ 75 anos de idade com comorbilidades cardiovasculares importantes. A interrupção do tratamento devida a um acontecimento clínico adverso ocorreu em 3,6% dos doentes tratados com Rasitrio *versus* 2,4% com aliscireno/amlodipina, 0,7% com aliscireno/hidroclorotiazida e 2,7% com amlodipina/hidroclorotiazida.

#### Aliscireno

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

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

#### *Hipertensão*

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

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

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

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto 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 doentes geriátricos hipertensos com 65 anos de idade ou mais e doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais (30%) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

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

Num estudo de 36 semanas envolvendo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detetadas alterações na remodelação ventricular, avaliadas pelo volume final sistólico ventricular esquerdo, com aliscireno comparativamente com placebo associado a terapêutica de base.

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

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

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,11 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 1,00, 1,23, bilateral  $p=0,05$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (37,9% versus 30,2%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,0% versus 12,1%), hipercalemia (38,9% versus 28,8%), reações associadas a hipotensão (19,7% versus 16,2%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% versus 2,6%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

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

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

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

#### Amlodipina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Utilização em doentes com hipertensão*

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

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

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

### 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, 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.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Após administração oral de um comprimido da associação fixa de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida, as concentrações máximas de aliscireno foram atingidas em 1-2 horas, de amlodipina em 8 horas e de hidroclorotiazida em 2-3 horas. A taxa e a extensão da absorção de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida após administração de um comprimido da associação fixa são semelhantes às obtidas quando as dosagens são administradas em monoterapia.

Os resultados de um estudo sobre o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão com alto teor de gordura com o comprimido da associação fixa 300/10/25 mg mostraram que os alimentos reduzem a taxa e a extensão da absorção de aliscireno no comprimido de associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à de aliscireno em monoterapia. A refeição não teve efeitos sobre a farmacocinética de amlodipina ou hidroclorotiazida no comprimido de associação fixa.

## Aliscireno

### *Absorção*

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

### *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 (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

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

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos (com idade 6-17 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 dados disponíveis não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

## Amlodipina

### *Absorção*

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

### *Distribuição*

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

### *Biotransformação e eliminação*

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

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

### *Linearidade*

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

### Hidroclorotiazida

#### *Absorção*

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h).

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 eritrócitos, 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.

#### *Linearidade*

O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

#### Populações especiais

Rasitrio é um tratamento anti-hipertensor de uso diário eficaz em doentes adultos, independentemente do género, idade, índice de massa corporal e etnia.

#### *Compromisso renal*

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG) <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

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

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

Conforme seria de esperar de um composto depurado quase exclusivamente por via renal, a função renal exerce um efeito marcado sobre a cinética da hidroclorotiazida. 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.

#### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

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

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

#### *Doentes geriátricos*

Não existem dados disponíveis sobre a exposição sistémica após administração de Rasitrio em doentes geriátricos. Quando administrado isoladamente, a AUC de aliscireno em indivíduos geriátricos (>65 anos) é 50% maior do que em indivíduos jovens. O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração de amlodipina tende a ser reduzida, com conseqüentes aumentos na AUC e semivida de eliminação, em doentes geriátricos. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais, e extrema precaução em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

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 específicos sobre o efeito da hidroclorotiazida em doentes idosos.

#### *População pediátrica (idade inferior a 18 anos)*

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

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

#### Aliscireno/hidroclorotiazida e aliscireno/amlodipina

Não foram efetuados estudos toxicológicos não clínicos com Rasitrio dado que estes estudos foram efetuados com os componentes individualmente.

Os perfis toxicológicos das associações de aliscireno/hidroclorotiazida e de aliscireno/amlodipina foram bem caracterizados em estudos pré-clínicos. Ambas as associações foram bem toleradas por ratos. As observações dos estudos de toxicidade oral de 2 e 13 semanas foram consistentes com as dos componentes individualmente.



### Aliscireno

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram 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 seres humanos (300 mg).

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

### Amlodipina

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

#### *Toxicologia reprodutiva*

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

#### *Compromisso da fertilidade*

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

#### *Carcinogénese, mutagénese*

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

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

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Hidroclorotiazida

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.

Hidroclorotiazida não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratinhos e ratos de ambos os sexos em estudos onde estas espécies foram expostas, através da alimentação, a doses até 100 e 4 mg/kg/dia respetivamente, antes do acasalamento e durante a gestação. Estas doses de hidroclorotiazida em ratinhos e ratos representam 19 e 1,5 vezes, respetivamente, a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m<sup>2</sup>. (Os cálculos assumiram uma dose oral de 25 mg/dia e um doente de 60 kg.)

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

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

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

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

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

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/025-036

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2011  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 10 mg de amlodipina (como besilato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, vermelho claro, ovalóide, convexo com bordos biselados, com “UIU” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasitrio é indicado para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas em simultâneo com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasitrio é um comprimido por dia.

Os doentes a tomar aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida em comprimidos separados mas concomitantemente à mesma hora do dia podem ser transferidos para os comprimidos da associação fixa de Rasitrio contendo as mesmas doses dos componentes.

A associação fixa deve apenas ser utilizada depois de ter sido atingido um efeito estável com os componentes individualmente após a titulação da dose. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Populações especiais

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

Existem indícios de um risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com hipotensão em doentes com 65 anos de idade ou mais tratados com Rasitrio. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais.

A dose inicial recomendada de aliscireno neste grupo de doentes 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.

### *Idosos (com 75 anos de idade ou mais)*

Existem muito poucos dados disponíveis sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). A utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais deve ser restringida a doentes que tenham atingido o controlo da pressão arterial com a associação livre de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas concomitantemente, sem questões de segurança associadas, particularmente hipotensão. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa estimada de filtração glomerular (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respetivamente) (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Rasitrio é contra-indicado em doentes com anúria e em doentes com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Rasitrio com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Afeção hepática*

Rasitrio é contra-indicado em doentes com afeção hepática grave. Em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou em doentes com doença hepática progressiva, Rasitrio deve ser administrado com precaução. Não foram determinadas recomendações de dosagem para a amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasitrio deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Rasitrio não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, outros derivados da di-hidropiridina, 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 (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 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 glicoproteína -P (gp-P) (p. ex. quinidina), é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

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

Tal como com outro medicamento antihipertensor, 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.

Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida.

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

##### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico.

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

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

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado. Se a coadministração for considerada absolutamente necessária, deverá ser efetuada uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e eletrólitos.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secção 4.3).

##### Doentes geriátricos com 65 anos de idade ou mais

Recomenda-se especial precaução ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais. Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida. Doentes com 65 anos de idade ou mais, são mais suscetíveis a reações adversas relacionadas com hipotensão após tratamento com Rasitrio (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais

Existem muito poucos dados disponíveis, de eficácia e segurança, sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais idosos. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Insuficiência cardíaca

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

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

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

#### Risco de hipotensão sintomática

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

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

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasitrio, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

#### Alterações dos eletrólitos séricos

O tratamento com Rasitrio 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 Rasitrio deve ser interrompido até correção estável do equilíbrio de potássio.

A hipocaliemia pode estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos. 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).

Por outro lado, 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. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 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 Rasitrio, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

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

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crônica. Quando Rasitrio é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se, monitorização periódica dos electrolitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Não existem dados em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  ou  $1,70 \text{ mg/dl}$  em mulheres e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  ou  $2,00 \text{ mg/dl}$  nos homens e/ou taxa de filtração glomerular calculada (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), antecedentes de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular. Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ou anúria (ver secções 4.2. e 4.3). Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, deve ter-se precaução quando Rasitrio é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p.ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Não existe experiência sobre a administração de Rasitrio em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal, pelo que se recomenda precaução com estes doentes.

### Afeção hepática

Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2). Recomenda-se precaução ao administrar Rasitrio a doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva (ver secções 4.2 e 5.2).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem.

### Estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

### 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, durante o tratamento com Rasitrio, pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Rasitrio com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3).

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio 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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.



### Estenose da artéria renal

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

### Reações anafiláticas e angioedema

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

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

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

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

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

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasitrio 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.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotosensibilidade durante a terapêutica com Rasitrio 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.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda 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 do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida 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.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Informação sobre interações com Rasitrio

A análise farmacocinética populacional de doentes com hipertensão não revelou quaisquer alterações clinicamente relevantes durante a exposição no estado de equilíbrio (AUC) e  $C_{\max}$  de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida comparativamente com as terapêuticas duplas correspondentes.

*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 (p. 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 comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

*Medicamentos afetados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Rasitrio é administrado com medicamentos afetados por desequilíbrios de potássio sérico (p. ex. glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos:* tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, 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 Rasitrio com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- *Duplo bloqueio do SRAA*

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- *Inibidores potentes da glicoproteína-P (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 toranja*

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração 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. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem 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 toranja não deve ser tomado com Rasitrio.

*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. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente em 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 cetozonazol (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 cetozonazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetozonazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetozonazol, 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.: de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a combinação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- *Furosemida e torasemida*

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

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

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

#### - *Varfarina*

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

#### - *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2).

#### *Sem interações*

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

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

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

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

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

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

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

*Precaução requerida com a utilização concomitante*

- *Inibidores do CYP3A4*

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

- *Indutores do CYP3A4*

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

- *Sumo de toranja*

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

- *Dantroleno (perfusão)*

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

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.

- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

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

Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

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

*Não recomendado*

- *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.

*Precauções com utilização concomitante*

- *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 potencializar hipotensão ortostática.

- *Amantadina*

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas provocadas por amantadina.

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

As tiazidas podem alterar a tolerância à glicose. 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.

- *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.

- *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 de probenecida ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- *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.

- *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.

- *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 dosagem 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.

- *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. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

- *Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes*

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

- *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.

- *Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos*

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas favorecem o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4).

- *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 rehidratados antes da administração.

- *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.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

##### Gravidez

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

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

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.

Rasitrio não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasitrio é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

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

#### Amamentação

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

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 Rasitrio durante a amamentação. Se Rasitrio for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### Fertilidade

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

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia e de hidroclorotiazida 4 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração, enquanto estiver a tomar Rasitrio.

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



## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

#### *Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida*

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

As reações adversas mais frequentes observadas com Rasitrio são hipotensão e tonturas. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasitrio (aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida) e listadas nos respetivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio.

Tabela de reações adversas:

As reações adversas com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida são apresentadas abaixo por ordem de frequência, sendo a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Informação sobre Rasitrio

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema periférico

Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A incidência de edema periférico com Rasitrio num estudo de curta duração, duplamente controlado com fármaco ativo foi 7,1% comparativamente com 8,0% com associações duplas de aliscireno/amlodipina, 4,1% de amlodipina/hidroclorotiazida e 2,0% de aliscireno/hidroclorotiazida.

A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com hipotensão num estudo de curta duração controlado com fármaco ativo foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### *Aliscireno*

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

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

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

\*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:

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

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

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (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 comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

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

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

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

*Potássio sérico:* Foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

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

#### *Amlodipina*

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

<b>Cardiopatas</b>	
Frequentes	Palpitações
Muito raros	Enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial)
<b>Vasculopatas</b>	
Frequentes	Rubor
Muito raros	Vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia, rinite
Muito raros	Tosse
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Dor abdominal, náuseas
Pouco frequentes	Vômitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação), boca seca
Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema
Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Edema dos tornozelos
Pouco frequentes	Artralgia, mialgia, câlbras, lombalgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Distúrbios de micção, nictúria, aumento da frequência urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema, fadiga
Pouco frequentes	Dor no tórax, astenia, dor, mal-estar
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Pouco frequentes	Aumento de peso, perda de peso

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Rasitrio. As seguintes reações adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Hipocalcemia
Frequentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros	Hipercalcemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afeções oculares</b>	
Raros	Alterações da visão
Desconhecido	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Raros	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros	Reações de fotosensibilidade
Muito raros	Reações do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido	Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros	Glicosúria

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasitrio seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor da associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida.

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

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

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 com Rasitrio, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

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

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

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

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

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de 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: C09XA54

Rasitrio combina três substâncias ativas anti-hipertensoras com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina, amlodipina à classe dos antagonistas do cálcio e hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. Quando associados, os efeitos consolidados de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasodilatação mediada pelos canais do cálcio e da excreção do cloreto de sódio resultam numa redução da pressão arterial superior às correspondentes associações duplas.

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Rasitrio produziu reduções clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas. A maior redução da pressão arterial para Rasitrio, em relação a cada uma das associações duplas, foi observada em todas as horas, incluindo as primeiras horas da manhã, com a monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas.

Rasitrio foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com fármaco ativo, sob dupla ocultação em 1.181 doentes dos quais 773 foram classificados com hipertensão moderada (msSBP 160-180 mmHg) e 408 com hipertensão grave (msSBP >180 mmHg) no início do estudo. Um elevado número de doentes eram obesos (49%) e mais de 14% da população total tinha diabetes. Durante as primeiras 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação, os doentes receberam associação tripla aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), ou associações duplas de aliscireno/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliscireno/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Os doentes foram sujeitos a um aumento forçado da dose após 4 semanas durante um período adicional de 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação para aliscireno/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliscireno/HCTZ 300/25 mg, aliscireno/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

Neste estudo, Rasitrio na dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias na pressão arterial estatisticamente significativas (sistólica/diastólica) face ao valor inicial de 37,9/20,6 mmHg comparativamente com 31,4/18,0 mmHg com a associação de aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 30,8/17,0 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) em doentes com hipertensão moderada a grave. Em doentes com hipertensão grave (SBP  $\geq$ 180 mmHg), a redução na pressão arterial face ao valor inicial para Rasitrio e associações duplas respetivamente foi 49,5/22,5 mmHg comparativamente com 38,1/17,6 mmHg com a associação aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 39,9/17,8 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg). Num subgrupo de 588 doentes em que doentes >65 anos de idade estiveram pouco representados e doentes com >75 anos de idade estiveram muito pouco representados, a associação de aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) resultou numa redução média da pressão arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg face aos valores iniciais, comparativamente com 31,3/18,74 mmHg para aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes, definidas como uma diferença na leitura da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$ 10 mmHg no início ou no final do estudo). O efeito de Rasitrio foi observado logo uma semana após o início do tratamento. O efeito de redução da pressão arterial em doentes com hipertensão moderada a grave foi independente da idade, género, raça, índice de massa corporal e distúrbios associados ao excesso de peso (síndrome metabólica e diabetes).

Rasitrio esteve associado a uma redução significativa da atividade da renina plasmática (ARP) (-34%) face ao valor inicial enquanto a associação dupla de amlodipina com hidroclorotiazida aumentou a ARP (+170%). As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP são atualmente desconhecidas.

Num estudo aberto de segurança de 28 a 54 semanas, a eficácia foi avaliada como objetivo secundário e Rasitrio numa dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamento. A eficácia de Rasitrio manteve-se ao longo de um ano de tratamento sem evidência de perda de efeito.

Num estudo de 36 semanas aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com fármaco ativo em doentes idosos com pressão arterial não controlada com aliscireno/HCTZ 300/25 mg (SBP  $\geq 140$  mmHg), observaram-se reduções adicionais de PA, clinicamente significativas, no final do estudo na semana 36 nos doentes que receberam Rasitrio na dose de 300/10/25 mg (de reduções msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg na semana 22 a reduções de 30,8/14,1 mmHg no final do estudo na semana 36).

Rasitrio foi administrado a mais de 1.155 doentes em estudos clínicos finalizados, incluindo 182 doentes durante um ano ou mais. O tratamento com Rasitrio foi bem tolerado em doses até 300 mg/10 mg/25 mg com uma incidência global de acontecimentos adversos semelhante à das associações duplas correspondentes exceto a hipotensão sintomática. A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com a hipotensão num estudo controlado de curta duração foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com género, idade (com exceção da hipotensão sintomática), índice de massa corporal, raça ou etnia. Os acontecimentos adversos foram ligeiros e de natureza transitória. Existem poucos dados de segurança disponíveis em doentes com  $>75$  anos de idade com comorbilidades cardiovasculares importantes. A interrupção do tratamento devida a um acontecimento clínico adverso ocorreu em 3,6% dos doentes tratados com Rasitrio *versus* 2,4% com aliscireno/amlodipina, 0,7% com aliscireno/hidroclorotiazida e 2,7% com amlodipina/hidroclorotiazida.

#### Aliscireno

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

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

#### *Hipertensão*

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

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

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



A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto 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 doentes geriátricos hipertensos com 65 anos de idade ou mais e doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais (30%) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

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

Num estudo de 36 semanas envolvendo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detetadas alterações na remodelação ventricular, avaliadas pelo volume final sistólico ventricular esquerdo, com aliscireno comparativamente com placebo associado a terapêutica de base.

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

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

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,11 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 1,00, 1,23, bilateral  $p=0,05$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (37,9% versus 30,2%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,0% versus 12,1%), hipercalemia (38,9% versus 28,8%), reações associadas a hipotensão (19,7% versus 16,2%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% versus 2,6%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

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

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

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

#### Amlodipina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Utilização em doentes com hipertensão*

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

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

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

### 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, 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.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Após administração oral de um comprimido da associação fixa de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida, as concentrações máximas de aliscireno foram atingidas em 1-2 horas, de amlodipina em 8 horas e de hidroclorotiazida em 2-3 horas. A taxa e a extensão da absorção de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida após administração de um comprimido da associação fixa são semelhantes às obtidas quando as dosagens são administradas em monoterapia.

Os resultados de um estudo sobre o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão com alto teor de gordura com o comprimido da associação fixa 300/10/25 mg mostraram que os alimentos reduzem a taxa e a extensão da absorção de aliscireno no comprimido de associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à de aliscireno em monoterapia. A refeição não teve efeitos sobre a farmacocinética de amlodipina ou hidroclorotiazida no comprimido de associação fixa.

## Aliscireno

### *Absorção*

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

### *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 (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

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

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos (com idade 6-17 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 dados disponíveis não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

## Amlodipina

### *Absorção*

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

### *Distribuição*

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

### *Biotransformação e eliminação*

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

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

### *Linearidade*

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

### Hidroclorotiazida

#### *Absorção*

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h).

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.

#### *Linearidade*

O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

#### Populações especiais

Rasitrio é um tratamento anti-hipertensor de uso diário eficaz em doentes adultos, independentemente do género, idade, índice de massa corporal e etnia.

#### *Compromisso renal*

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

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

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

Conforme seria de esperar de um composto depurado quase exclusivamente por via renal, a função renal exerce um efeito marcado sobre a cinética da hidroclorotiazida. 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.

#### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

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

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

#### *Doentes geriátricos*

Não existem dados disponíveis sobre a exposição sistémica após administração de Rasitrio em doentes geriátricos. Quando administrado isoladamente, a AUC de aliscireno em indivíduos geriátricos (>65 anos) é 50% maior do que em indivíduos jovens. O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração de amlodipina tende a ser reduzida, com conseqüentes aumentos na AUC e semivida de eliminação, em doentes geriátricos. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais, e extrema precaução em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

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 específicos sobre o efeito da hidroclorotiazida em doentes idosos.

#### *População pediátrica (idade inferior a 18 anos)*

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

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

#### Aliscireno/hidroclorotiazida e aliscireno/amlodipina

Não foram efetuados estudos toxicológicos não clínicos com Rasitrio dado que estes estudos foram efetuados com os componentes individualmente.

Os perfis toxicológicos das associações de aliscireno/hidroclorotiazida e de aliscireno/amlodipina foram bem caracterizados em estudos pré-clínicos. Ambas as associações foram bem toleradas por ratos. As observações dos estudos de toxicidade oral de 2 e 13 semanas foram consistentes com as dos componentes individualmente.

### Aliscireno

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram 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 seres humanos (300 mg).

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

### Amlodipina

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

#### *Toxicologia reprodutiva*

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

#### *Compromisso da fertilidade*

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

#### *Carcinogénese, mutagénese*

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

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

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Hidroclorotiazida

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.

Hidroclorotiazida não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratinhos e ratos de ambos os sexos em estudos onde estas espécies foram expostas, através da alimentação, a doses até 100 e 4 mg/kg/dia respetivamente, antes do acasalamento e durante a gestação. Estas doses de hidroclorotiazida em ratinhos e ratos representam 19 e 1,5 vezes, respetivamente, a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m<sup>2</sup>. (Os cálculos assumiram uma dose oral de 25 mg/dia e um doente de 60 kg.)

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

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

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

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

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

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



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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

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

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

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/037-048

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2011  
Data da última renovação:

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 10 mg de amlodipina (como besilato) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película, castanho, ovalóide, convexo com bordos biselados, com “VIV” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Rasitrio é indicado para tratamento da hipertensão essencial como terapêutica de substituição em doentes adultos cuja pressão arterial esteja adequadamente controlada com a associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas em simultâneo com o mesmo nível de dose da associação.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose recomendada de Rasitrio é um comprimido por dia.

Os doentes a tomar aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida em comprimidos separados mas concomitantemente à mesma hora do dia podem ser transferidos para os comprimidos da associação fixa de Rasitrio contendo as mesmas doses dos componentes.

A associação fixa deve apenas ser utilizada depois de ter sido atingido um efeito estável com os componentes individualmente após a titulação da dose. A dose deve ser individualizada e ajustada em função da resposta clínica do doente.

#### Populações especiais

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

Existem indícios de um risco aumentado de acontecimentos adversos relacionados com hipotensão em doentes com 65 anos de idade ou mais tratados com Rasitrio. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais.

A dose inicial recomendada de aliscireno neste grupo de doentes 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.

### *Idosos (com 75 anos de idade ou mais)*

Existem muito poucos dados disponíveis sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secção 5.2). A utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais deve ser restringida a doentes que tenham atingido o controlo da pressão arterial com a associação livre de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida administradas concomitantemente, sem questões de segurança associadas, particularmente hipotensão. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (taxa estimada de filtração glomerular (TFG) 89-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 59-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> respetivamente) (ver secções 4.4 e 5.2). Devido ao componente hidroclorotiazida, o uso de Rasitrio é contra-indicado em doentes com anúria e em doentes com insuficiência renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de Rasitrio com Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II (ARA) ou Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECA) é contra-indicado em doentes com compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

### *Afeção hepática*

Rasitrio é contra-indicado em doentes com afeção hepática. Em doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou em doentes com doença hepática progressiva, Rasitrio deve ser administrado com precaução. Não foram determinadas recomendações de dosagem para amlodipina em doentes com afeção hepática ligeira a moderada (ver secções 4.3 e 4.4).

### *População pediátrica*

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

### Modo de administração

Via oral. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros com um pouco de água. Rasitrio deve ser tomado, com uma refeição ligeira uma vez por dia, de preferência todos os dias à mesma hora. Rasitrio não deve ser tomado com sumo de toranja (ver secção 4.5).

## **4.3 Contra-indicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, outros derivados da di-hidropiridina, 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 (TFG <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- 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 glicoproteína -P (gp-P) (p. ex. quinidina), é contra-indicado (ver secção 4.5).
- O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contra-indicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 4.4, 4.5 e 5.1).
- Hipotensão grave.
- Choque (incluindo choque cardiogénico).
- Obstrução do fluxo ventricular esquerdo (p.ex. estenose aórtica de grau elevado).
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Geral

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

Tal como com outro medicamento antihipertensor, 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.

Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida.

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

##### Lúpus eritematoso sistémico

Tem sido descrito que os diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, exacerbam ou ativam o lúpus eritematoso sistémico.

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

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

Foi notificada hipotensão, síncope, acidente vascular cerebral, hipercaliemia e alterações da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em indivíduos suscetíveis, especialmente em associação com medicamentos que afetam este sistema (ver secção 5.1). Consequentemente, o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona através da associação de aliscireno com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de um antagonista dos recetores da angiotensina II (ARA) não é recomendado. Se a coadministração for considerada absolutamente necessária, deverá ser efetuada uma monitorização rigorosa da pressão arterial, função renal e eletrólitos.

O uso de aliscireno em associação com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal ( $\text{TFG} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ver secção 4.3).

##### Doentes geriátricos com 65 anos de idade ou mais

Recomenda-se especial precaução ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais. Ocorreu mais frequentemente hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada tratada com Rasitrio do que em doentes tratados com associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida. Doentes com 65 anos de idade ou mais, são mais suscetíveis a reações adversas relacionadas com hipotensão após tratamento com Rasitrio (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais

Existem muito poucos dados disponíveis, de eficácia e segurança, sobre a utilização de Rasitrio em doentes com 75 anos de idade ou mais idosos. Recomenda-se extrema precaução, incluindo monitorização frequente da pressão arterial (ver secções 4.2, 4.8, 5.1 e 5.2).

##### Insuficiência cardíaca

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

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

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

#### Risco de hipotensão sintomática

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

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

A depleção de volume ou de sódio deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com Rasitrio, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica adequada.

#### Alterações dos eletrólitos séricos

O tratamento com Rasitrio 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 Rasitrio deve ser interrompido até correção estável do equilíbrio de potássio.

A hipocaliemia pode estar associada à utilização de diuréticos tiazídicos. 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).

Por outro lado, 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. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.2, 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 Rasitrio, o tratamento deve ser interrompido até à normalização da natremia.

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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

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

### Compromisso renal e transplante renal

Os diuréticos tiazídicos podem precipitar azotemia em doentes com doença renal crônica. Quando Rasitrio é utilizado em doentes com compromisso renal, recomenda-se, monitorização periódica dos electrolitos séricos incluindo os níveis de potássio, creatinina e ácido úrico. Não existem dados em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (creatinina sérica  $\geq 150 \mu\text{mol/l}$  ou  $1,70 \text{ mg/dl}$  em mulheres e  $\geq 177 \mu\text{mol/l}$  ou  $2,00 \text{ mg/dl}$  nos homens e/ou taxa de filtração glomerular calculada (GFR)  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), antecedentes de diálise, síndrome nefrótica ou hipertensão renovascular. Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com insuficiência renal grave (GFR  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ou anúria (ver secções 4.2. e 4.3). Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

Tal como com outros medicamentos com ação sobre o SRAA, deve ter-se precaução quando Rasitrio é administrado na presença de condições que predisponham a disfunção renal tais como hipovolemia (p.ex.: devido a hemorragia, diarreia grave ou prolongada, vômitos prolongados, etc.), doença cardíaca, doença hepática, diabetes *mellitus* ou doença renal. O uso concomitante de aliscireno com IECA ou ARA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Foi notificada insuficiência renal aguda, reversível após interrupção da terapêutica, em doentes de risco a tomar aliscireno durante a experiência após a comercialização. Caso se observem quaisquer sinais de insuficiência renal, a administração de aliscireno deve ser imediatamente interrompida.

Não existe experiência sobre a administração de Rasitrio em doentes que tenham sido recentemente submetidos a transplante renal, pelo que se recomenda precaução com estes doentes.

### Afeção hepática

Rasitrio é contraindicado em doentes hipertensos com afeção hepática grave (ver secções 4.3 e 5.2). Recomenda-se precaução ao administrar Rasitrio a doentes com afeção hepática ligeira a moderada ou doença hepática progressiva (ver secções 4.2 e 5.2).

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afeção da função hepática; não foram determinadas recomendações de dosagem.

### Estenose aórtica ou mitral ou cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva

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

### 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, durante o tratamento com Rasitrio, pode ser necessário ajuste posológico de insulina ou fármacos hipoglicemiantes orais. O uso concomitante de Rasitrio com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* (ver secção 4.3).

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio 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. Rasitrio é contraindicado em doentes com hipercalcemia e deve apenas ser utilizado após correção de alguma hipercalcemia pré-existente. Rasitrio 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.

### Estenose da artéria renal

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

### Reações anafiláticas e angioedema

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

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

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

É necessário especial cuidado em doentes com predisposição a hipersensibilidade.

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

Se ocorrer reação anafilática ou angioedema, a terapêutica com Rasitrio 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.

### Fotosensibilidade

Foram notificados casos de reação de fotosensibilidade com diuréticos tiazídicos (ver secção 4.8). Se ocorrerem reações de fotosensibilidade durante a terapêutica com Rasitrio 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.

### Glaucoma agudo de ângulo fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, tem sido associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda 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 do tratamento. O glaucoma agudo de ângulo fechado não tratado poderá originar perda de visão permanente. O tratamento primário é a descontinuação da hidroclorotiazida 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.

## 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

### Informação sobre interações com Rasitrio

A análise farmacocinética populacional de doentes com hipertensão não revelou quaisquer alterações clinicamente relevantes durante a exposição no estado de equilíbrio (AUC) e  $C_{max}$  de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida comparativamente com as terapêuticas duplas correspondentes.

*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 (p. 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 comedicação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

*Medicamentos afetados por desequilíbrios do potássio sérico:* recomenda-se a monitorização periódica do potássio sérico quando Rasitrio é administrado com medicamentos afetados por desequilíbrios de potássio sérico (p. ex. glicosídeos digitálicos, antiarrítmicos).

*Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX-2), ácido acetilsalicílico e AINEs não seletivos:* tal como com outros agentes com ação sobre o sistema renina-angiotensina, 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 Rasitrio com um AINE requer precaução sobretudo em doentes idosos.

### Informação sobre interações com aliscireno

*Contraindicado (ver secção 4.3)*

- Duplo bloqueio do SRAA

O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- Inibidores potentes da glicoproteína-P (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 toranja*

A administração de sumo de toranja com aliscireno resultou num decréscimo da AUC e  $C_{max}$  de aliscireno. A coadministração 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. Este decréscimo é provavelmente devido ao efeito que o sumo de toranja tem 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 toranja não deve ser tomado com Rasitrio.

*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. Num ensaio clínico, a rifampicina, que é um indutor da gp-P, reduziu a biodisponibilidade de aliscireno em aproximadamente em 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 cetozonazol (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 cetozonazol ou verapamilo se encontre dentro dos limites que seriam atingidos se a dose de aliscireno fosse duplicada; doses de aliscireno até 600 mg, ou duas vezes a dose terapêutica máxima recomendada, foram bem toleradas em ensaios clínicos controlados. Os estudos pré-clínicos indicam que a coadministração de aliscireno e cetozonazol aumenta a absorção gastrointestinal do aliscireno e reduz a excreção biliar. Assim, deve ter-se precaução ao administrar aliscireno com cetozonazol, 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., de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, heparina) podem levar a aumentos da caliemia. Aconselha-se prudência, caso a combinação com um agente que afete o nível de potássio sérico seja considerada necessária. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

- *Furosemida e torasemida*

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

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

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

#### - *Varfarina*

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

#### - *Interação com alimentos*

As refeições (com teor de gordura baixo ou elevado) demonstraram reduzir substancialmente a absorção de aliscireno (ver secção 4.2).

#### *Sem interações*

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

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

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

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

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

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

Informação sobre interações com amlodipina

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

*Precaução requerida com a utilização concomitante*

- *Inibidores do CYP3A4*

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

- *Indutores do CYP3A4*

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

- *Sumo de toranja*

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

- *Dantroleno (perfusão)*

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

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

- O efeito de redução da pressão arterial da amlodipina acresce ao efeito de redução da pressão arterial de outros medicamentos antihipertensores.

- A administração concomitante de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% na exposição à sinvastatina comparativamente com a sinvastatina isoladamente. Recomenda-se limitar a dose diária de sinvastatina a 20 mg em doentes a tomar amlodipina.

*Sem interações*

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

Informação adicional sobre interações com hidroclorotiazida

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

*Não recomendado*

- *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.

*Precauções com utilização concomitante*

- *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 potencializar hipotensão ortostática.

- *Amantadina*

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem aumentar o risco de reações adversas provocadas por amantadina.

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

As tiazidas podem alterar a tolerância à glicose. 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.

- *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.

- *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 de probenecida ou da sulfimpirazona. A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

- *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.

- *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.

- *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 dosagem 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.

- *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. hiperparatiroidismo, doenças mediadas pela vitamina D ou malignas) através do aumento de reabsorção tubular de cálcio.

- *Relaxantes musculares esqueléticos não-despolarizantes*

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

- *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.

- *Digoxina ou outros glicosídeos digitálicos*

A hipocaliemia ou a hipomagnesemia induzidas pelas tiazidas favorecem o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas pelos digitálicos (ver secção 4.4).

- *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 rehidratados antes da administração.

- *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.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

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

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

##### Gravidez

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

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

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.

Rasitrio não deve ser utilizado durante o primeiro trimestre de gravidez. Rasitrio é contraindicado durante o segundo e terceiro trimestres (ver secção 4.3).

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

#### Amamentação

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

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 Rasitrio durante a amamentação. Se Rasitrio for utilizado durante a amamentação, as doses devem ser mantidas o mais baixo possível.

#### Fertilidade

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

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3). A fertilidade em ratos não foi afetada com doses de aliscireno até 250 mg/kg/dia e de hidroclorotiazida 4 mg/kg/dia (ver secção 5.3).

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

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, ao conduzir veículos ou manusear máquinas há que ter em conta que, ocasionalmente, podem ocorrer tonturas ou alteração da capacidade de concentração, enquanto estiver a tomar Rasitrio.

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

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

#### *Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida*

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

As reações adversas mais frequentes observadas com Rasitrio são hipotensão e tonturas. As reações adversas anteriormente notificadas com um dos componentes individuais de Rasitrio (aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida) e listadas nos respetivos parágrafos dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio.

Tabela de reações adversas:

As reações adversas com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida são apresentadas abaixo por ordem de frequência, sendo a mais frequente em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Informação sobre Rasitrio

<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Frequentes	Tonturas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema periférico

Edema periférico é uma reação adversa conhecida da amlodipina, relacionada com a dose, e tem sido notificada em terapêutica com aliscireno na experiência após a comercialização. A incidência de edema periférico com Rasitrio num estudo de curta duração, duplamente controlado com fármaco ativo foi 7,1% comparativamente com 8,0% com associações duplas de aliscireno/amlodipina, 4,1% de amlodipina/hidroclorotiazida e 2,0% de aliscireno/hidroclorotiazida.

A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com hipotensão num estudo de curta duração controlado com fármaco ativo foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

#### Informação adicional sobre os componentes individuais

Outras reações adversas notificadas anteriormente com cada um dos componentes individuais podem ocorrer com Rasitrio mesmo se não observadas nos ensaios clínicos.

#### *Aliscireno*

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

Lista tabelada de reações adversas:

As reações adversas conhecidas de aliscireno estão incluídas na tabela abaixo utilizando a mesma convenção descrita anteriormente para a associação fixa.

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

\*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:

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

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

Foram também notificados casos de angioedema ou sintomas sugestivos de angioedema (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 comunicada artralgia na experiência após comercialização. Nalguns casos ocorreu como parte de uma reação de hipersensibilidade.

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

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

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

*Potássio sérico:* Foram observados aumentos no potássio sérico com aliscireno e estes podem ser exacerbados pelo uso concomitante de outros agentes com ação sobre o SRAA ou por AINE. De acordo com a prática médica padrão, se a coadministração for considerada necessária, aconselha-se a determinação periódica da função renal incluindo dos eletrólitos séricos. O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e não é recomendado noutros doentes (ver secções 4.3, 4.4, e 5.1).

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

#### *Amlodipina*

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

<b>Cardiopatas</b>	
Frequentes	Palpitações
Muito raros	Enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular, e fibrilhação atrial)
<b>Vasculopatas</b>	
Frequentes	Rubor
Muito raros	Vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pouco frequentes	Dispneia, rinite
Muito raros	Tosse
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Dor abdominal, náuseas
Pouco frequentes	Vômitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e obstipação), boca seca
Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Muito raros	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas (principalmente consistente com colestase)
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes	Alopécia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema
Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Frequentes	Edema dos tornozelos
Pouco frequentes	Artralgia, mialgia, câlbras, lombalgia
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Pouco frequentes	Distúrbios de micção, nictúria, aumento da frequência urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Frequentes	Edema, fadiga
Pouco frequentes	Dor no tórax, astenia, dor, mal-estar
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Pouco frequentes	Aumento de peso, perda de peso

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### *Hidroclorotiazida*

A hidroclorotiazida tem sido extensivamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses superiores às incluídas em Rasitrio. As seguintes reações adversas têm sido notificadas em doentes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo hidroclorotiazida:

<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	
Raros	Trombocitopenia, por vezes com púrpura
Muito raros	Agranulocitose, depressão da medula óssea, anemia hemolítica, leucopenia
Desconhecido	Anemia aplástica
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Muito raros	Hipersensibilidade
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Muito frequentes	Hipocalcemia
Frequentes	Hiperuricemia, hipomagnesemia, hiponatremia
Raros	Hipercalcaemia, hiperglicemia, deterioração do estado metabólico do diabético
Muito raros	Alcalose hipoclorémica
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Raros	Depressão, perturbações do sono
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Raros	Tonturas, cefaleias, parestesia
<b>Afeções oculares</b>	
Raros	Alterações da visão
Desconhecido	Glaucoma agudo do ângulo fechado
<b>Cardiopatias</b>	
Raros	Arritmias cardíacas
<b>Vasculopatias</b>	
Frequentes	Hipotensão ortostática
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Muito raros	Dificuldade respiratória (incluindo pneumonite e edema pulmonar)
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes	Perda de apetite, náuseas ligeiras e vômitos
Raros	Desconforto abdominal, obstipação, diarreia
Muito raros	Pancreatite
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Raros	Colestase intrahepática, icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Frequentes	Urticária e outras formas de erupção cutânea
Raros	Reações de fotosensibilidade
Muito raros	Reações do tipo lúpus eritematoso, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, vasculite necrotizante e necrólise epidérmica tóxica
Desconhecido	Eritema multiforme
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Desconhecido	Espasmos musculares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Desconhecido	Disfunção renal, insuficiência renal aguda
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
Frequentes	Impotência
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Desconhecido	Astenia, pirexia
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Muito frequentes	Aumento do colesterol e dos triglicéridos
Raros	Glicosúria

#### 4.9 Sobredosagem

##### Sintomas

As manifestações mais prováveis de sobredosagem com Rasitrio seriam hipotensão, relacionada com o efeito anti-hipertensor da associação de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida.

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

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

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 com Rasitrio, deve iniciar-se terapêutica de suporte.

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

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

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

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

Num estudo efetuado em doentes com doença renal terminal (DRT) em hemodiálise, a eliminação de aliscireno através da diálise foi baixa (2% da eliminação oral). Assim, a diálise não é adequada para tratamento de 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: C09XA54

Rasitrio combina três substâncias ativas anti-hipertensoras com mecanismos complementares de controlo da pressão arterial em doentes com hipertensão essencial: aliscireno pertence à classe de inibidores diretos da renina, amlodipina à classe dos antagonistas do cálcio e hidroclorotiazida à classe dos diuréticos tiazídicos. Quando associados, os efeitos consolidados de inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, da vasodilatação mediada pelos canais do cálcio e da excreção do cloreto de sódio resultam numa redução da pressão arterial superior às correspondentes associações duplas.

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Em doentes hipertensos, a administração única diária de Rasitrio produziu reduções clinicamente significativas na pressão arterial sistólica e diastólica que se mantiveram durante todo o intervalo de 24 horas. A maior redução da pressão arterial para Rasitrio, em relação a cada uma das associações duplas, foi observada em todas as horas, incluindo as primeiras horas da manhã, com a monitorização ambulatória da pressão arterial durante 24 horas.

Rasitrio foi avaliado num estudo aleatorizado, controlado com fármaco ativo, sob dupla ocultação em 1.181 doentes dos quais 773 foram classificados com hipertensão moderada (msSBP 160-180 mmHg) e 408 com hipertensão grave (msSBP >180 mmHg) no início do estudo. Um elevado número de doentes eram obesos (49%) e mais de 14% da população total tinha diabetes. Durante as primeiras 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação, os doentes receberam associação tripla aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (HCTZ) 150/5/12,5 mg (N=308), ou associações duplas de aliscireno/HCTZ 150/12,5 mg (N=295), aliscireno/amlodipina 150/5 mg (N=282) e amlodipina/HCTZ 5/12,5 mg (N=295). Os doentes foram sujeitos a um aumento forçado da dose após 4 semanas durante um período adicional de 4 semanas de tratamento sob dupla ocultação para aliscireno/amlodipina/HCTZ 300/10/25 mg, aliscireno/HCTZ 300/25 mg, aliscireno/amlodipina 300/10 mg e amlodipina/HCTZ 10/25 mg.

Neste estudo, Rasitrio na dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias na pressão arterial estatisticamente significativas (sistólica/diastólica) face ao valor inicial de 37,9/20,6 mmHg comparativamente com 31,4/18,0 mmHg com a associação de aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 28,0/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 30,8/17,0 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) em doentes com hipertensão moderada a grave. Em doentes com hipertensão grave (SBP  $\geq$ 180 mmHg), a redução na pressão arterial face ao valor inicial para Rasitrio e associações duplas respetivamente foi 49,5/22,5 mmHg comparativamente com 38,1/17,6 mmHg com a associação aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 33,2/14,3 mmHg com aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 39,9/17,8 mmHg com amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg). Num subgrupo de 588 doentes em que doentes >65 anos de idade estiveram pouco representados e doentes com >75 anos de idade estiveram muito pouco representados, a associação de aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida (300/10/25 mg) resultou numa redução média da pressão arterial sistólica/diastólica de 39,7/21,1 mmHg face aos valores iniciais, comparativamente com 31,3/18,74 mmHg para aliscireno/amlodipina (300/10 mg), 25,5/12,5 mmHg para aliscireno/hidroclorotiazida (300/25 mg) e 29,2/16,4 mmHg para amlodipina/hidroclorotiazida (10/25 mg) (o subgrupo é constituído por doentes sem leituras aberrantes, definidas como uma diferença na leitura da pressão arterial sistólica (PAS)  $\geq$ 10 mmHg no início ou no final do estudo). O efeito de Rasitrio foi observado logo uma semana após o início do tratamento. O efeito de redução da pressão arterial em doentes com hipertensão moderada a grave foi independente da idade, género, raça, índice de massa corporal e distúrbios associados ao excesso de peso (síndrome metabólica e diabetes).

Rasitrio esteve associado a uma redução significativa da atividade da renina plasmática (ARP) (-34%) face ao valor inicial enquanto a associação dupla de amlodipina com hidroclorotiazida aumentou a ARP (+170%). As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a ARP são atualmente desconhecidas.

Num estudo aberto de segurança de 28 a 54 semanas, a eficácia foi avaliada como objetivo secundário e Rasitrio numa dose de 300/10/25 mg provocou reduções médias da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 37,3/21,8 mmHg durante 28 a 54 semanas de tratamento. A eficácia de Rasitrio manteve-se ao longo de um ano de tratamento sem evidência de perda de efeito.

Num estudo de 36 semanas aleatorizado, sob dupla ocultação, controlado com fármaco ativo em doentes idosos com pressão arterial não controlada com aliscireno/HCTZ 300/25 mg (SBP  $\geq 140$  mmHg), observaram-se reduções adicionais de PA, clinicamente significativas, no final do estudo na semana 36 nos doentes que receberam Rasitrio na dose de 300/10/25 mg (de reduções msSBP/msDBP de 15,0/8,6 mmHg na semana 22 a reduções de 30,8/14,1 mmHg no final do estudo na semana 36).

Rasitrio foi administrado a mais de 1.155 doentes em estudos clínicos finalizados, incluindo 182 doentes durante um ano ou mais. O tratamento com Rasitrio foi bem tolerado em doses até 300 mg/10 mg/25 mg com uma incidência global de acontecimentos adversos semelhante à das associações duplas correspondentes exceto a hipotensão sintomática. A incidência de quaisquer reações adversas potencialmente relacionadas com a hipotensão num estudo controlado de curta duração foi 4,9% com Rasitrio *versus* até 3,7% com associações duplas. Em doentes com  $\geq 65$  anos a incidência foi 10,2% com Rasitrio *versus* até 5,4% com associações duplas.

A incidência de acontecimentos adversos não revelou qualquer relação com género, idade (com exceção da hipotensão sintomática), índice de massa corporal, raça ou etnia. Os acontecimentos adversos foram ligeiros e de natureza transitória. Existem poucos dados de segurança disponíveis em doentes com  $>75$  anos de idade com comorbilidades cardiovasculares importantes. A interrupção do tratamento devida a um acontecimento clínico adverso ocorreu em 3,6% dos doentes tratados com Rasitrio *versus* 2,4% com aliscireno/amlodipina, 0,7% com aliscireno/hidroclorotiazida e 2,7% com amlodipina/hidroclorotiazida.

#### Aliscireno

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

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

#### *Hipertensão*

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

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

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

A eficácia e a segurança da terapêutica com aliscireno foram comparadas com a terapêutica com ramipril num estudo de não-inferioridade com duração de 9 meses em 901 doentes idosos ( $\geq 65$  anos) com hipertensão sistólica essencial. Foram administrados aliscireno 150 mg ou 300 mg por dia ou ramipril 5 mg e 10 mg por dia durante 36 semanas com associação opcional de hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) na semana 12 e amlodipina (5 mg ou 10 mg) na semana 22. Durante o período de 12 semanas, a monoterapia com aliscireno reduziu a pressão arterial sistólica/diastólica em 14,0/5,1 mmHg, comparativamente com 11,6/3,6 mmHg para ramipril consistente com a não-inferioridade de aliscireno face ao ramipril nas doses escolhidas e as diferenças na pressão arterial sistólica e diastólica foram estatisticamente significativas. A tolerabilidade foi comparável nos dois grupos de tratamento no entanto, a tosse foi notificada mais frequentemente com o tratamento com ramipril do que com o tratamento com aliscireno (14,2% vs 4,4%) enquanto 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 doentes geriátricos hipertensos com 65 anos de idade ou mais e doentes geriátricos com 75 anos de idade ou mais (30%) as doses de 75 mg, 150 mg e 300 mg originaram reduções superiores estatisticamente significativas na pressão arterial (tanto sistólica como diastólica) comparativamente com placebo. Não foi detetado efeito de redução adicional na pressão arterial com 300 mg de aliscireno comparativamente com 150 mg de aliscireno. As três doses foram bem toleradas pelos doentes idosos e pelos doentes muito idosos.

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

Num estudo de 36 semanas envolvendo 820 doentes com disfunção ventricular esquerda isquémica, não foram detetadas alterações na remodelação ventricular, avaliadas pelo volume final sistólico ventricular esquerdo, com aliscireno comparativamente com placebo associado a terapêutica de base.

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

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

Neste estudo, 300 mg de aliscireno foi comparado com placebo quando adicionado a terapêutica padrão que incluía um inibidor da enzima de conversão da angiotensina ou um antagonista dos recetores da angiotensina. O estudo foi interrompido antecipadamente por não ser expectável benefício do aliscireno para os participantes. Os resultados do estudo indicaram uma taxa de risco para o objetivo primário de 1,11 a favor do placebo (Intervalo de Confiança 95%: entre 1,00, 1,23, bilateral  $p=0,05$ ). Além disso, observou-se um aumento de incidência de reações adversas com aliscireno comparativamente com placebo (37,9% versus 30,2%). Em particular, aumentou a incidência de disfunção renal (14,0% versus 12,1%), hipercalemia (38,9% versus 28,8%), reações associadas a hipotensão (19,7% versus 16,2%) e indicadores de acidente vascular cerebral (3,4% versus 2,6%). O aumento da incidência de acidente vascular cerebral foi maior em doentes com compromisso renal.

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

Não existem atualmente dados disponíveis de eficácia de longa duração de aliscireno em doentes com insuficiência cardíaca (ver secção 4.4).

#### *Eletrofisiologia cardíaca*

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

#### Amlodipina

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



### *Utilização em doentes com hipertensão*

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

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

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

### 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<sup>+</sup>Cl<sup>-</sup> competindo para o local de ligação do Cl<sup>-</sup>, 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.

### População pediátrica

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

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Associação aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

Após administração oral de um comprimido da associação fixa de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida, as concentrações máximas de aliscireno foram atingidas em 1-2 horas, de amlodipina em 8 horas e de hidroclorotiazida em 2-3 horas. A taxa e a extensão da absorção de aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida após administração de um comprimido da associação fixa são semelhantes às obtidas quando as dosagens são administradas em monoterapia.

Os resultados de um estudo sobre o efeito dos alimentos utilizando uma refeição padrão com alto teor de gordura com o comprimido da associação fixa 300/10/25 mg mostraram que os alimentos reduzem a taxa e a extensão da absorção de aliscireno no comprimido de associação fixa com uma magnitude de efeito semelhante à de aliscireno em monoterapia. A refeição não teve efeitos sobre a farmacocinética de amlodipina ou hidroclorotiazida no comprimido de associação fixa.

## Aliscireno

### *Absorção*

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

### *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 (78%). Aproximadamente 1,4% da dose oral total é metabolizada. A enzima responsável por este metabolismo é a CYP3A4. Aproximadamente 0,6% da dose é recuperada na urina após administração oral. Após administração intravenosa, a depuração plasmática média é de aproximadamente 9 l/h.

### *Linearidade*

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

### *População pediátrica*

Num estudo farmacocinético de tratamento com aliscireno em 39 doentes pediátricos hipertensos (com idade 6-17 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 dados disponíveis não sugerem que a idade, peso corporal ou género tenham qualquer efeito significativo na exposição sistémica a aliscireno (ver secção 4.2).

## Amlodipina

### *Absorção*

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

### *Distribuição*

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

### *Biotransformação e eliminação*

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

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

### *Linearidade*

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

### Hidroclorotiazida

#### *Absorção*

A absorção de hidroclorotiazida, após a administração de uma dose oral, é rápida ( $T_{max}$  de aproximadamente 2 h).

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 eritrócitos, 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.

#### *Linearidade*

O aumento da AUC média é linear e proporcional à dose nos intervalos terapêuticos.

#### Populações especiais

Rasitrio é um tratamento anti-hipertensor de uso diário eficaz em doentes adultos, independentemente do género, idade, índice de massa corporal e etnia.

#### *Compromisso renal*

Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasitrio é contraindicado em doentes com anúria ou compromisso renal grave (TFG  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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).

A farmacocinética do aliscireno foi estudada em doentes com diferentes graus de compromisso renal. A AUC e  $C_{max}$  relativas de aliscireno em indivíduos com compromisso renal variaram entre 0,8 a 2 vezes relativamente aos níveis em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única e no estado estacionário. Estas alterações observadas não estiveram relacionadas com a gravidade do compromisso renal. Não é necessário ajuste da dose inicial de aliscireno em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.4). Aliscireno não é recomendado em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular (TFG)  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O uso concomitante de aliscireno com ARA ou IECA é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secção 4.3).

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

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

Conforme seria de esperar de um composto depurado quase exclusivamente por via renal, a função renal exerce um efeito marcado sobre a cinética da hidroclorotiazida. 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.

#### *Afeção hepática*

Rasitrio é contraindicado em doentes com afeção hepática grave (ver secção 4.3).

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

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

#### *Doentes geriátricos*

Não existem dados disponíveis sobre a exposição sistémica após administração de Rasitrio em doentes geriátricos. Quando administrado isoladamente, a AUC de aliscireno em indivíduos geriátricos (>65 anos) é 50% maior do que em indivíduos jovens. O tempo até às concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração de amlodipina tende a ser reduzida, com conseqüentes aumentos na AUC e semivida de eliminação, em doentes geriátricos. Assim, recomenda-se precaução especial ao administrar Rasitrio a doentes com 65 anos de idade ou mais, e extrema precaução em doentes com 75 anos de idade ou mais (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

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 específicos sobre o efeito da hidroclorotiazida em doentes idosos.

#### *População pediátrica (idade inferior a 18 anos)*

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

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

#### Aliscireno/hidroclorotiazida e aliscireno/amlodipina

Não foram efetuados estudos toxicológicos não clínicos com Rasitrio dado que estes estudos foram efetuados com os componentes individualmente.

Os perfis toxicológicos das associações de aliscireno/hidroclorotiazida e de aliscireno/amlodipina foram bem caracterizados em estudos pré-clínicos. Ambas as associações foram bem toleradas por ratos. As observações dos estudos de toxicidade oral de 2 e 13 semanas foram consistentes com as dos componentes individualmente.

### Aliscireno

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

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

Os estudos de toxicidade reprodutiva com aliscireno não revelaram qualquer evidência de toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade com doses até 600 mg/kg/dia, em ratos, ou 100 mg/kg/dia, em coelhos. A fertilidade, o desenvolvimento pré-natal e pós-natal não foram 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 seres humanos (300 mg).

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

### Amlodipina

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

#### *Toxicologia reprodutiva*

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

#### *Compromisso da fertilidade*

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

#### *Carcinogénese, mutagénese*

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

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

\*Baseado num peso de doente de 50 kg.

### Hidroclorotiazida

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.

Hidroclorotiazida não teve efeitos adversos sobre a fertilidade de ratinhos e ratos de ambos os sexos em estudos onde estas espécies foram expostas, através da alimentação, a doses até 100 e 4 mg/kg/dia respetivamente, antes do acasalamento e durante a gestação. Estas doses de hidroclorotiazida em ratinhos e ratos representam 19 e 1,5 vezes, respetivamente, a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m<sup>2</sup>. (Os cálculos assumiram uma dose oral de 25 mg/dia e um doente de 60 kg.)

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina  
Crospovidona  
Povidona  
Estearato de magnésio  
Sílica coloidal anidra

#### Revestimento

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

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

Blisters calendário de PVC/policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

Blisters de PVC/ policlorotrifluoroetileno (PCTFE) - Alu:  
2 anos

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

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

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

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

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

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

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

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

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

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/049-060

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

Data da primeira autorização: 22 de novembro de 2011  
Data da última renovação:

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado



## A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

## B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

## C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

### • **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

### • **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### • **Obrigações de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
O titular da AIM deve submeter o relatório final de estudo do estudo ALTITUDE, incluindo a fase de extensão de segurança de 1 ano, abrangendo os resultados da fase de tratamento ativo relevantes para as duas diferentes datas limites.	31 outubro 2013

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

*Medicamento já não autorizado*

**A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/001	14 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/009	14 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/002	28 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/010	28 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/003	30 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/004	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/011	56 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/007	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)
EU/1/11/730/005	90 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/006	98 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimidos.

Não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/012

98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)

EU/1/11/730/008

98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - COM *BLUE BOX***

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

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

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/012	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/008	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

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

**BLISTERS (CALENDARÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/013	14 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/021	14 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/014	28 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/022	28 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/015	30 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/016	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/023	56 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/019	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)
EU/1/11/730/017	90 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/018	98 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimidos.

Não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/024	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - COM *BLUE BOX***

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

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

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/024	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/020	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

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

**BLISTERS (CALENDARÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/025	14 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/033	14 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/026	28 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/034	28 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/027	30 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/028	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/035	56 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/031	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)
EU/1/11/730/029	90 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/030	98 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimidos.

Não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/036	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - COM *BLUE BOX***

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 5 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 25 mg de hidroclorotiazida.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/036	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/032	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

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

**BLISTERS (CALENDARÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/037	14 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/045	14 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/038	28 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/046	28 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/039	30 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/040	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/047	56 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/043	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)
EU/1/11/730/041	90 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/042	98 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimidos.

Não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/048	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - COM *BLUE BOX***

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/048	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/044	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

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

**BLISTERS (CALENDARÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR INDIVIDUAL/ EMBALAGEM EXTERIOR DA DOSE UNITÁRIA (blister destacável para dose unitária)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

14 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
56 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/049	14 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/057	14 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/050	28 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/058	28 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/051	30 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/052	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/059	56 comprimidos (Blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/055	56 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)
EU/1/11/730/053	90 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)
EU/1/11/730/054	98 comprimidos (Blisters de PVC/PCTFE)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM INTERMÉDIA DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - SEM BLUE BOX**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 25 mg de hidroclorotiazida.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película

Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49 comprimidos.  
Componente de uma embalagem múltipla contendo 2 embalagens, cada contendo 49x1 comprimidos.

Não pode ser vendida separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/060	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CAIXA EXTERIOR DAS EMBALAGENS MÚLTIPLAS DE 98 (2 embalagens de 49 comprimidos revestidos por película) - COM *BLUE BOX***

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

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

Cada comprimido contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato de aliscireno), 10 mg de amlodipina (como besilato de amlodipina) e 25 mg de hidroclorotiazida.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.  
Embalagens múltiplas contendo 98 (2 embalagens de 49) comprimidos.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Para mais informações consultar o folheto informativo.  
Via oral

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

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



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

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

EU/1/11/730/060	98 comprimidos (2x49, blisters de PA/Alu/PVC)
EU/1/11/730/056	98 comprimidos (2x49x1, blisters de PVC/PCTFE de dose unitária)

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg

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

**BLISTERS (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

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

**BLISTERS (CALENDARÁRIO) (PVC/PCTFE OU PA/Alu/PVC)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/hidroclorotiazida

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Novartis Europharm Limited

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTRAS**

Segunda-feira  
Terça-feira  
Quarta-feira  
Quinta-feira  
Sexta-feira  
Sábado  
Domingo

Medicamento já não autorizado

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/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.

### O que contém este folheto

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

### 1. O que é Rasitrio e para que é utilizado

#### O que é Rasitrio

Rasitrio contém três substâncias ativas, chamadas aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida. As três substâncias ajudam a controlar a tensão arterial alta (hipertensão).

- Aliscireno é uma substância que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da renina. Estes diminuem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca contração dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Diminuindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que diminui a tensão arterial.
- Amlodipina pertence a um grupo de medicamentos denominados bloqueadores da entrada do cálcio, que ajudam a controlar a tensão arterial alta. A amlodipina provoca a dilatação e relaxamento dos vasos sanguíneos; isto baixa a tensão arterial.
- Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos chamada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também diminui a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a carga sobre o coração e artérias. Se for mantida durante um período prolongado, pode causar problemas nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência dos rins. Diminuir a tensão arterial para valores normais diminui o risco de desenvolvimento destas doenças.

#### Para que é utilizado Rasitrio

Rasitrio é utilizado no tratamento da tensão arterial alta em adultos que tenham a tensão arterial já controlada com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida tomados individualmente ao mesmo tempo. Estes doentes podem assim beneficiar tomando um comprimido contendo as três substâncias.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Rasitrio

### Não tome Rasitrio

- se tem alergia ao aliscireno, à amlodipina, ou a outros medicamentos derivados da dihidropiridina (conhecidos como bloqueadores da entrada do cálcio), 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 pensa que pode ser alérgico, não tome Rasitrio e consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
  - angioedema quando tomou aliscireno,
  - angioedema hereditário,
  - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Rasitrio no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem problemas graves no fígado.
- se tem problemas graves nos rins.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se o nível de potássio no sangue for ainda demasiado baixo apesar do tratamento.
- se o nível de sódio no sangue for ainda 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 algum dos seguintes medicamentos:
  - ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica),
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos),
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.ou
  - um “antagonista dos receptores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tem tensão arterial muito baixa.
- se se encontra em choque, incluindo choque cardiogénico.
- se tem estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se tem insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio.

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasitrio:

- se estiver com vômitos ou diarreia ou se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se tiver apresentado angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Rasitrio e contacte o seu médico.
- se sofrer de doença no coração (cardíaca).
- se tiver uma dieta pobre em sal.
- se o seu fluxo de urina diminuiu bastante durante 24 horas ou mais e/ou se sofrer de doença grave nos rins (i.e. necessite de diálise), incluindo se teve um transplante renal ou estreitamento das vias urinárias ou um estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Rasitrio é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se sofrer de doença no fígado (compromisso da função hepática).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).

- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se sofrer de uma doença chamada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
- se sofrer de alergia ou asma.
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tiver 65 anos de idade ou mais (ver secção Idosos (com 65 anos de idade ou mais) abaixo).
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, agitação, dor nos músculos ou cãibras, fraqueza, tensão arterial baixa, redução da quantidade de urina, náuseas, vômitos, ou ritmo do coração anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida (presente em Rasitrio).
- se tiver reações cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a semanas após ter tomado Rasitrio. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.
- 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).

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Rasitrio 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 sobre Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de Rasitrio em crianças e adolescentes até aos 18 anos.

### **Idosos**

Deve informar o seu médico se tem 65 anos de idade ou mais porque pode ser mais suscetível a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa (ver secção 4 em efeitos secundários possíveis). O seu médico vai considerar cuidadosamente se Rasitrio é adequado para si. Se tem 75 anos de idade ou mais, o seu médico poderá querer monitorizar a sua pressão arterial mais frequentemente.

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 Rasitrio**

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

**Não tome Rasitrio e informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição dos órgãos ou outras situações, i.e. artrite reumatoide ou dermatite atópica).
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar as infeções por fungos).
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial se tiver diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

**Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- 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.
  - medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa.
  - medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
  - 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.
  - cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções por fungos.
  - verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
  - claritromicina, telitomicina, eritromicina, antibióticos utilizados para tratamento de infeções.
  - amiodarona, um medicamento utilizado para corrigir o ritmo do coração.
  - atorvastatina, um medicamento para tratamento do colesterol elevado.
  - furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são utilizados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados no tratamento de certos tipos de problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço).
  - medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, anti-epiléticos (carbamazepina).
  - rifampicina, um medicamento utilizado para evitar ou tratar infeções.
  - hipericão (*hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para melhorar o humor.
  - medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2) (especialmente utilizados em doentes com mais de 65 anos de idade).
  - diltiazem um medicamento utilizado no tratamento de doenças no coração.
  - ritonavir, um medicamento utilizado no tratamento de infeções por vírus.
  - lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
  - alguns laxantes.
  - medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
  - digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
  - vitamina D e sais de cálcio.
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.



- medicamentos para controlo do ritmo do coração.
- 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.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- medicamentos para a artrite.
- medicamentos utilizados no tratamento da inflamação ou úlcera no esófago (p. ex. carbenoxolona).
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- 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).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).

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

- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados para tratar certos tipos de doença no coração (insuficiência cardíaca ou edema (inchaço)).
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de infeções, tais como cetoconazol, anfotericina ou penicilina G.

### **Rasitrio com alimentos e bebidas**

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Devido ao componente hidroclorotiazida de Rasitrio, se beber álcool durante o tratamento com este medicamento, pode ter uma maior sensação de tontura quando está de pé, especialmente quando se levanta.

### **Gravidez**

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasitrio). Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Rasitrio antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Rasitrio. Rasitrio não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Rasitrio não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Rasitrio**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico e não exceda a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Rasitrio é de um comprimido por dia.

#### **Modo de administração**

Engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

#### **Se tomar mais Rasitrio do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Rasitrio**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. Se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Não pare de tomar este medicamento**, mesmo se se estiver a sentir bem (a menos que o seu médico lhe diga para o fazer). Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e diminuir 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.

Os efeitos secundários comunicados com Rasitrio são:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- tensão arterial baixa
- inchaço das mãos, tornozelos e pés (edema periférico).

**Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos no início do tratamento:**

Podem acontecer desmaios e sensação de cabeça leve relacionados com tensão arterial baixa no início do tratamento com Rasitrio. Doentes com 65 anos de idade ou mais são mais suscetíveis a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa. Em ensaios clínicos ocorreu mais frequentemente pressão arterial baixa em doentes tomando Rasitrio do que nos doentes tomando apenas associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida (ver secção 2).

Os seguintes, possíveis efeitos secundários graves, foram comunicados com medicamentos contendo aliscireno, amlodipina ou hidroclorotiazida isoladamente.

Aliscireno

**Alguns efeitos secundários podem ser graves (frequência desconhecida):**

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (sinais de afeção hepática).

*Efeitos secundários possíveis*

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- diarreia
- dor nas articulações (artralgia)
- nível alto de potássio no sangue
- tonturas.

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

- erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo)
- problemas renais (nos rins) incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina)
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- reações na pele graves (necrose epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre)
- tensão arterial baixa
- palpitações
- tosse
- comichão com erupção na pele (urticária)
- aumento das enzimas hepáticas.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- reações alérgicas graves (reação anafilática)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas)
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- pele vermelha (eritema).

### Amlodipina

Foram comunicados os seguintes efeitos secundários em doentes a tomar amlodipina isoladamente:

#### **Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- sonolência (sentir sono)
- tonturas
- dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)
- afrontamentos
- dor abdominal
- náuseas
- inchaço dos tornozelos
- inchaço
- cansaço
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco).

#### **Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- insónia
- alterações de humor (incluindo ansiedade)
- depressão
- tremores
- alterações do paladar
- perda súbita e temporária de consciência
- diminuição da sensibilidade na pele
- zumbidos ou dormência
- problemas visuais (incluindo visão dupla)
- ruídos nos ouvidos
- tensão arterial baixa
- falta de ar
- corrimento nasal
- vômitos
- desconforto do estômago depois das refeições
- alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e prisão de ventre)
- boca seca
- queda de cabelo
- nódoas negras
- descoloração da pele
- transpiração aumentada
- comichão; erupção na pele
- erupção na pele generalizada
- dor nas articulações
- dores nos músculos
- câibras
- dor nas costas
- problemas urinários
- urinar durante a noite
- urinar mais que o habitual
- impotência
- aumento do peito nos homens
- dor no peito
- fraqueza
- dor
- sensação de mal-estar
- aumento de peso
- perda de peso.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- confusão.

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

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas
- nível de açúcar elevado no sangue
- aumento de rigidez muscular e incapacidade de alongar
- sensação de entorpecimento ou formigamento com sensação de ardor nos dedos das mãos e dos pés
- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular
- inflamação dos vasos sanguíneos
- tosse
- dor de estômago forte
- inflamação da parede do estômago
- hemorragia (sangramento), gengivas sensíveis ou inchadas
- inflamação do fígado
- alterações no fígado que podem acontecer juntamente com coloração amarela da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- alterações dos resultados das análises da função hepática
- angioedema (dificuldades em respirar ou engolir ou inchaço da face, mãos, olhos, lábios e/ou língua)
- reação na pele com vermelhidão da pele e descamação, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca; pele seca, erupção na pele, erupção na pele com comichão
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, vermelhidão da pele; formação de bolhas nos lábios; olhos ou boca, descamação da pele, febre
- inchaço sobretudo da face e garganta
- sensibilidade aumentada da pele ao sol.

Hidroclorotiazida

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isoladamente, foi notificado o seguinte, contudo a frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis:

**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)

- 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.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- 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
- tonturas.
- dor de cabeça
- sensação de formigueiro ou dormência
- alterações da visão
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- diarreia
- 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, sibilância, 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)

- fraqueza
- nódos negros e infeções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do 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.

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

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 5. Como conservar Rasitrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar Rasitrio comprimidos na embalagem de origem para proteger da humidade e da luz.

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 Rasitrio

- Cada Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimido revestido por película contém 150 mg de aliscireno (como hemifumarato), 5 mg de amlodipina (como besilato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).

### Qual o aspeto de Rasitrio e o conteúdo da embalagem

- Rasitrio 150 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos brancos-violetas, ovais, com “YIY” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos em blisters calendário. Também está disponível em embalagens múltiplas de 98 comprimidos (2 embalagens de 49) em blisters calendário.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos em blisters.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 56x1 comprimidos em blisters perfurados com dose unitária.

Também está disponível em embalagens múltiplas de 98x1 comprimidos (2 embalagens de 49x1) em blister perfurado com dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 821 11

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200



**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/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.

### O que contém este folheto

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

### 1. O que é Rasitrio e para que é utilizado

#### O que é Rasitrio

Rasitrio contém três substâncias ativas, chamadas aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida. As três substâncias ajudam a controlar a tensão arterial alta (hipertensão).

- Aliscireno é uma substância que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da renina. Estes diminuem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca contração dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Diminuindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que diminui a tensão arterial.
- Amlodipina pertence a um grupo de medicamentos denominados bloqueadores da entrada do cálcio, que ajudam a controlar a tensão arterial alta. A amlodipina provoca a dilatação e relaxamento dos vasos sanguíneos; isto baixa a tensão arterial.
- Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos chamada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também diminui a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a carga sobre o coração e artérias. Se for mantida durante um período prolongado, pode causar problemas nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência dos rins. Diminuir a tensão arterial para valores normais diminui o risco de desenvolvimento destas doenças.

#### Para que é utilizado Rasitrio

Rasitrio é utilizado no tratamento da tensão arterial alta em adultos que tenham a tensão arterial já controlada com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida tomados individualmente ao mesmo tempo. Estes doentes podem assim beneficiar tomando um comprimido contendo as três substâncias.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Rasitrio

### Não tome Rasitrio

- se tem alergia ao aliscireno, à amlodipina, ou a outros medicamentos derivados da dihidropiridina (conhecidos como bloqueadores da entrada do cálcio), 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 pensa que pode ser alérgico, não tome Rasitrio e consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
  - angioedema quando tomou aliscireno,
  - angioedema hereditário,
  - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Rasitrio no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem problemas graves no fígado.
- se tem problemas graves nos rins.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se o nível de potássio no sangue for ainda demasiado baixo apesar do tratamento.
- se o nível de sódio no sangue for ainda 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 algum dos seguintes medicamentos:
  - ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica),
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos),
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.ou
  - um “antagonista dos receptores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tem tensão arterial muito baixa.
- se se encontra em choque, incluindo choque cardiogénico.
- se tem estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se tem insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio.

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasitrio:

- se estiver com vômitos ou diarreia ou se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se tiver apresentado angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Rasitrio e contacte o seu médico.
- se sofrer de doença no coração (cardíaca).
- se tiver uma dieta pobre em sal.
- se o seu fluxo de urina diminuiu bastante durante 24 horas ou mais e/ou se sofrer de doença grave nos rins (i.e. necessite de diálise), incluindo se teve um transplante renal ou estreitamento das vias urinárias ou um estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Rasitrio é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se sofrer de doença no fígado (compromisso da função hepática).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).

- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se sofrer de uma doença chamada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
- se sofrer de alergia ou asma.
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tiver 65 anos de idade ou mais (ver secção Idosos (com 65 anos de idade ou mais) abaixo).
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, agitação, dor nos músculos ou cãibras, fraqueza, tensão arterial baixa, redução da quantidade de urina, náuseas, vômitos, ou ritmo do coração anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida (presente em Rasitrio).
- se tiver reações cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a semanas após ter tomado Rasitrio. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.
- 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).

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Rasitrio 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 sobre Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de Rasitrio em crianças e adolescentes até aos 18 anos.

### **Idosos**

Deve informar o seu médico se tem 65 anos de idade ou mais porque pode ser mais suscetível a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa (ver secção 4 em efeitos secundários possíveis). O seu médico vai considerar cuidadosamente se Rasitrio é adequado para si. Se tem 75 anos de idade ou mais, o seu médico poderá querer monitorizar a sua pressão arterial mais frequentemente.

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 Rasitrio**

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

**Não tome Rasitrio e informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição dos órgãos ou outras situações, i.e. artrite reumatoide ou dermatite atópica).
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar as infeções por fungos).
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial se tiver diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

**Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- 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.
  - medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa.
  - medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
  - 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.
  - cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções por fungos.
  - verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
  - claritromicina, telitomicina, eritromicina, antibióticos utilizados para tratamento de infeções.
  - amiodarona, um medicamento utilizado para corrigir o ritmo do coração.
  - atorvastatina, um medicamento para tratamento do colesterol elevado.
  - furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são utilizados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados no tratamento de certos tipos de problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço).
  - medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, anti-epiléticos (carbamazepina).
  - rifampicina, um medicamento utilizado para evitar ou tratar infeções.
  - hipericão (*hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para melhorar o humor.
  - medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2) (especialmente utilizados em doentes com mais de 65 anos de idade).
  - diltiazem um medicamento utilizado no tratamento de doenças no coração.
  - ritonavir, um medicamento utilizado no tratamento de infeções por vírus.
  - lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
  - alguns laxantes.
  - medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
  - digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
  - vitamina D e sais de cálcio.
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

- medicamentos para controlo do ritmo do coração.
- 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.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- medicamentos para a artrite.
- medicamentos utilizados no tratamento da inflamação ou úlcera no esófago (p. ex. carbenoxolona).
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- 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).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).

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

- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados para tratar certos tipos de doença no coração (insuficiência cardíaca ou edema (inchaço)).
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de infeções, tais como cetoconazol, anfotericina ou penicilina G.

### **Rasitrio com alimentos e bebidas**

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Devido ao componente hidroclorotiazida de Rasitrio, se beber álcool durante o tratamento com este medicamento, pode ter uma maior sensação de tontura quando está de pé, especialmente quando se levanta.

### **Gravidez**

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasitrio). Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Rasitrio antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Rasitrio. Rasitrio não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Rasitrio não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Rasitrio**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico e não exceda a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Rasitrio é de um comprimido por dia.

#### **Modo de administração**

Engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

#### **Se tomar mais Rasitrio do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Rasitrio**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. Se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Não pare de tomar este medicamento**, mesmo se se estiver a sentir bem (a menos que o seu médico lhe diga para o fazer). Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e diminuir 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.

Os efeitos secundários comunicados com Rasitrio são:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- tensão arterial baixa
- inchaço das mãos, tornozelos e pés (edema periférico).

**Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos no início do tratamento:**

Podem acontecer desmaios e sensação de cabeça leve relacionados com tensão arterial baixa no início do tratamento com Rasitrio. Doentes com 65 anos de idade ou mais são mais suscetíveis a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa. Em ensaios clínicos ocorreu mais frequentemente pressão arterial baixa em doentes tomando Rasitrio do que nos doentes tomando apenas associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida (ver secção 2).

Os seguintes, possíveis efeitos secundários graves, foram comunicados com medicamentos contendo aliscireno, amlodipina ou hidroclorotiazida isoladamente.

Aliscireno

**Alguns efeitos secundários podem ser graves (frequência desconhecida):**

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (sinais de afeção hepática).

*Efeitos secundários possíveis*

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- diarreia
- dor nas articulações (artralgia)
- nível alto de potássio no sangue
- tonturas.

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

- erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo)
- problemas renais (nos rins) incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina)
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- reações na pele graves (necrose epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre)
- tensão arterial baixa
- palpitações
- tosse
- comichão com erupção na pele (urticária)
- aumento das enzimas hepáticas.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- reações alérgicas graves (reação anafilática)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas)
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- pele vermelha (eritema).



### Amlodipina

Foram comunicados os seguintes efeitos secundários em doentes a tomar amlodipina isoladamente:

#### **Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- sonolência (sentir sono)
- tonturas
- dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)
- afrontamentos
- dor abdominal
- náuseas
- inchaço dos tornozelos
- inchaço
- cansaço
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco).

#### **Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- insónia
- alterações de humor (incluindo ansiedade)
- depressão
- tremores
- alterações do paladar
- perda súbita e temporária de consciência
- diminuição da sensibilidade na pele
- zumbidos ou dormência
- problemas visuais (incluindo visão dupla)
- ruídos nos ouvidos
- tensão arterial baixa
- falta de ar
- corrimento nasal
- vômitos
- desconforto do estômago depois das refeições
- alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e prisão de ventre)
- boca seca
- queda de cabelo
- nódos negros
- descoloração da pele
- transpiração aumentada
- comichão; erupção na pele
- erupção na pele generalizada
- dor nas articulações
- dores nos músculos
- câibras
- dor nas costas
- problemas urinários
- urinar durante a noite
- urinar mais que o habitual
- impotência
- aumento do peito nos homens
- dor no peito
- fraqueza
- dor
- sensação de mal-estar
- aumento de peso
- perda de peso.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- confusão.

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

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas
- nível de açúcar elevado no sangue
- aumento de rigidez muscular e incapacidade de alongar
- sensação de entorpecimento ou formigamento com sensação de ardor nos dedos das mãos e dos pés
- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular
- inflamação dos vasos sanguíneos
- tosse
- dor de estômago forte
- inflamação da parede do estômago
- hemorragia (sangramento), gengivas sensíveis ou inchadas
- inflamação do fígado
- alterações no fígado que podem acontecer juntamente com coloração amarela da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- alterações dos resultados das análises da função hepática
- angioedema (dificuldades em respirar ou engolir ou inchaço da face, mãos, olhos, lábios e/ou língua)
- reação na pele com vermelhidão da pele e descamação, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca; pele seca, erupção na pele, erupção na pele com comichão
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, vermelhidão da pele; formação de bolhas nos lábios; olhos ou boca, descamação da pele, febre
- inchaço sobretudo da face e garganta
- sensibilidade aumentada da pele ao sol.

Hidroclorotiazida

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isoladamente, foi notificado o seguinte, contudo a frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis:

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

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da glicose no sangue.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- 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.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- nível elevado de cálcio no sangue
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- distúrbios do sono
- tonturas.
- dor de cabeça
- sensação de formigueiro ou dormência
- alterações da visão
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- diarreia
- 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, sibilância, 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*)

- fraqueza
- nódoas negras e infeções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do 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.

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

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 5. Como conservar Rasitrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar Rasitrio comprimidos 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 Rasitrio

- Cada Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 5 mg de amlodipina (como besilato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).

### Qual o aspeto de Rasitrio e o conteúdo da embalagem

- Rasitrio 300 mg/5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-rosa claros, ovais, com “LIL” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos em blisters calendário. Também está disponível em embalagens múltiplas de 98 comprimidos (2 embalagens de 49) em blisters calendário.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos em blisters.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 56x1 comprimidos em blisters perfurados com dose unitária.

Também está disponível em embalagens múltiplas de 98x1 comprimidos (2 embalagens de 49x1) em blister perfurado com dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 821 11

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/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.

### O que contém este folheto

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

### 1. O que é Rasitrio e para que é utilizado

#### O que é Rasitrio

Rasitrio contém três substâncias ativas, chamadas aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida. As três substâncias ajudam a controlar a tensão arterial alta (hipertensão).

- Aliscireno é uma substância que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da renina. Estes diminuem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca contração dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Diminuindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que diminui a tensão arterial.
- Amlodipina pertence a um grupo de medicamentos denominados bloqueadores da entrada do cálcio, que ajudam a controlar a tensão arterial alta. A amlodipina provoca a dilatação e relaxamento dos vasos sanguíneos; isto baixa a tensão arterial.
- Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos chamada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também diminui a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a carga sobre o coração e artérias. Se for mantida durante um período prolongado, pode causar problemas nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência dos rins. Diminuir a tensão arterial para valores normais diminui o risco de desenvolvimento destas doenças.

#### Para que é utilizado Rasitrio

Rasitrio é utilizado no tratamento da tensão arterial alta em adultos que tenham a tensão arterial já controlada com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida tomados individualmente ao mesmo tempo. Estes doentes podem assim beneficiar tomando um comprimido contendo as três substâncias.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Rasitrio

### Não tome Rasitrio

- se tem alergia ao aliscireno, à amlodipina, ou a outros medicamentos derivados da dihidropiridina (conhecidos como bloqueadores da entrada do cálcio), 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 pensa que pode ser alérgico, não tome Rasitrio e consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
  - angioedema quando tomou aliscireno,
  - angioedema hereditário,
  - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Rasitrio no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem problemas graves no fígado.
- se tem problemas graves nos rins.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se o nível de potássio no sangue for ainda demasiado baixo apesar do tratamento.
- se o nível de sódio no sangue for ainda 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 algum dos seguintes medicamentos:
  - ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica),
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos),
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
  - ou
  - um “antagonista dos receptores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tem tensão arterial muito baixa.
- se se encontra em choque, incluindo choque cardiogénico.
- se tem estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se tem insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio.

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasitrio:

- se estiver com vômitos ou diarreia ou se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se tiver apresentado angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Rasitrio e contacte o seu médico.
- se sofrer de doença no coração (cardíaca).
- se tiver uma dieta pobre em sal.
- se o seu fluxo de urina diminuiu bastante durante 24 horas ou mais e/ou se sofrer de doença grave nos rins (i.e. necessite de diálise), incluindo se teve um transplante renal ou estreitamento das vias urinárias ou um estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Rasitrio é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se sofrer de doença no fígado (compromisso da função hepática).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).



- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se sofrer de uma doença chamada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
- se sofrer de alergia ou asma.
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tiver 65 anos de idade ou mais (ver secção Idosos (com 65 anos de idade ou mais) abaixo).
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, agitação, dor nos músculos ou cãibras, fraqueza, tensão arterial baixa, redução da quantidade de urina, náuseas, vômitos, ou ritmo do coração anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida (presente em Rasitrio).
- se tiver reações cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a semanas após ter tomado Rasitrio. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.
- 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).

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Rasitrio 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 sobre Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de Rasitrio em crianças e adolescentes até aos 18 anos.

### **Idosos**

Deve informar o seu médico se tem 65 anos de idade ou mais porque pode ser mais suscetível a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa (ver secção 4 em efeitos secundários possíveis). O seu médico vai considerar cuidadosamente se Rasitrio é adequado para si. Se tem 75 anos de idade ou mais, o seu médico poderá querer monitorizar a sua pressão arterial mais frequentemente.

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 Rasitrio**

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

**Não tome Rasitrio e informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição dos órgãos ou outras situações, i.e. artrite reumatoide ou dermatite atópica).
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar as infeções por fungos).
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial se tiver diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

**Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- 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.
  - medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa.
  - medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
  - 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.
  - cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções por fungos.
  - verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
  - claritromicina, telitomicina, eritromicina, antibióticos utilizados para tratamento de infeções.
  - amiodarona, um medicamento utilizado para corrigir o ritmo do coração.
  - atorvastatina, um medicamento para tratamento do colesterol elevado.
  - furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são utilizados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados no tratamento de certos tipos de problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço).
  - medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, anti-epiléticos (carbamazepina).
  - rifampicina, um medicamento utilizado para evitar ou tratar infeções.
  - hiperião (*hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para melhorar o humor.
  - medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2) (especialmente utilizados em doentes com mais de 65 anos de idade).
  - diltiazem um medicamento utilizado no tratamento de doenças no coração.
  - ritonavir, um medicamento utilizado no tratamento de infeções por vírus.
  - lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
  - alguns laxantes.
  - medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
  - digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
  - vitamina D e sais de cálcio.
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

- medicamentos para controlo do ritmo do coração.
- 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.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- medicamentos para a artrite.
- medicamentos utilizados no tratamento da inflamação ou úlcera no esófago (p. ex. carbenoxolona).
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- 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).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).

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

- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados para tratar certos tipos de doença no coração (insuficiência cardíaca ou edema (inchaço)).
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de infeções, tais como cetoconazol, anfotericina ou penicilina G.

**Rasitrio com alimentos e bebidas**

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Devido ao componente hidroclorotiazida de Rasitrio, se beber álcool durante o tratamento com este medicamento, pode ter uma maior sensação de tontura quando está de pé, especialmente quando se levanta.

**Gravidez**

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasitrio). Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Rasitrio antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Rasitrio. Rasitrio não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

**Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Rasitrio não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Rasitrio**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico e não exceda a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Rasitrio é de um comprimido por dia.

#### **Modo de administração**

Engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

#### **Se tomar mais Rasitrio do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Rasitrio**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. Se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Não pare de tomar este medicamento**, mesmo se se estiver a sentir bem (a menos que o seu médico lhe diga para o fazer). Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e diminuir 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.

Os efeitos secundários comunicados com Rasitrio são:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- tensão arterial baixa
- inchaço das mãos, tornozelos e pés (edema periférico).

**Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos no início do tratamento:**

Podem acontecer desmaios e sensação de cabeça leve relacionados com tensão arterial baixa no início do tratamento com Rasitrio. Doentes com 65 anos de idade ou mais são mais suscetíveis a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa. Em ensaios clínicos ocorreu mais frequentemente pressão arterial baixa em doentes tomando Rasitrio do que nos doentes tomando apenas associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida (ver secção 2).

Os seguintes, possíveis efeitos secundários graves, foram comunicados com medicamentos contendo aliscireno, amlodipina ou hidroclorotiazida isoladamente.

Aliscireno

**Alguns efeitos secundários podem ser graves (frequência desconhecida):**

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (sinais de afeção hepática).

*Efeitos secundários possíveis*

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- diarreia
- dor nas articulações (artralgia)
- nível alto de potássio no sangue
- tonturas.

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

- erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo)
- problemas renais (nos rins) incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina)
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- reações na pele graves (necrose epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre)
- tensão arterial baixa
- palpitações
- tosse
- comichão com erupção na pele (urticária)
- aumento das enzimas hepáticas.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- reações alérgicas graves (reação anafilática)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas)
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- pele vermelha (eritema).

### Amlodipina

Foram comunicados os seguintes efeitos secundários em doentes a tomar amlodipina isoladamente:

#### **Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- sonolência (sentir sono)
- tonturas
- dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)
- afrontamentos
- dor abdominal
- náuseas
- inchaço dos tornozelos
- inchaço
- cansaço
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco).

#### **Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- insónia
- alterações de humor (incluindo ansiedade)
- depressão
- tremores
- alterações do paladar
- perda súbita e temporária de consciência
- diminuição da sensibilidade na pele
- zumbidos ou dormência
- problemas visuais (incluindo visão dupla)
- ruídos nos ouvidos
- tensão arterial baixa
- falta de ar
- corrimento nasal
- vômitos
- desconforto do estômago depois das refeições
- alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e prisão de ventre)
- boca seca
- queda de cabelo
- nódoas negras
- descoloração da pele
- transpiração aumentada
- comichão; erupção na pele
- erupção na pele generalizada
- dor nas articulações
- dores nos músculos
- câibras
- dor nas costas
- problemas urinários
- urinar durante a noite
- urinar mais que o habitual
- impotência
- aumento do peito nos homens
- dor no peito
- fraqueza
- dor
- sensação de mal-estar
- aumento de peso
- perda de peso.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- confusão.

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

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas
- nível de açúcar elevado no sangue
- aumento de rigidez muscular e incapacidade de alongar
- sensação de entorpecimento ou formigamento com sensação de ardor nos dedos das mãos e dos pés
- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular
- inflamação dos vasos sanguíneos
- tosse
- dor de estômago forte
- inflamação da parede do estômago
- hemorragia (sangramento), gengivas sensíveis ou inchadas
- inflamação do fígado
- alterações no fígado que podem acontecer juntamente com coloração amarela da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- alterações dos resultados das análises da função hepática
- angioedema (dificuldades em respirar ou engolir ou inchaço da face, mãos, olhos, lábios e/ou língua)
- reação na pele com vermelhidão da pele e descamação, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca; pele seca, erupção na pele, erupção na pele com comichão
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, vermelhidão da pele; formação de bolhas nos lábios; olhos ou boca, descamação da pele, febre
- inchaço sobretudo da face e garganta
- sensibilidade aumentada da pele ao sol.

Hidroclorotiazida

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isoladamente, foi notificado o seguinte, contudo a frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis:

**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)

- 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.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- nível elevado de cálcio no sangue
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- distúrbios do sono
- tonturas.
- dor de cabeça
- sensação de formigueiro ou dormência
- alterações da visão
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- diarreia
- 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, sibilância, 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)

- fraqueza
- nódoas negras e infeções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do 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.

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

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.



## 5. Como conservar Rasitrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar Rasitrio comprimidos 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 Rasitrio

- Cada Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 5 mg de amlodipina (como besilato) e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina, croscopovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Rasitrio e o conteúdo da embalagem

- Rasitrio 300 mg/5 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos castanhos-alaranjados claros, ovais, com “OIO” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos em blisters calendário. Também está disponível em embalagens múltiplas de 98 comprimidos (2 embalagens de 49) em blisters calendário.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos em blisters.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 56x1 comprimidos em blisters perfurados com dose unitária.

Também está disponível em embalagens múltiplas de 98x1 comprimidos (2 embalagens de 49x1) em blister perfurado com dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 821 11

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/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.

### O que contém este folheto

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

### 1. O que é Rasitrio e para que é utilizado

#### O que é Rasitrio

Rasitrio contém três substâncias ativas, chamadas aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida. As três substâncias ajudam a controlar a tensão arterial alta (hipertensão).

- Aliscireno é uma substância que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da renina. Estes diminuem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca contração dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Diminuindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que diminui a tensão arterial.
- Amlodipina pertence a um grupo de medicamentos denominados bloqueadores da entrada do cálcio, que ajudam a controlar a tensão arterial alta. A amlodipina provoca a dilatação e relaxamento dos vasos sanguíneos; isto baixa a tensão arterial.
- Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos chamada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também diminui a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a carga sobre o coração e artérias. Se for mantida durante um período prolongado, pode causar problemas nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência dos rins. Diminuir a tensão arterial para valores normais diminui o risco de desenvolvimento destas doenças.

#### Para que é utilizado Rasitrio

Rasitrio é utilizado no tratamento da tensão arterial alta em adultos que tenham a tensão arterial já controlada com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida tomados individualmente ao mesmo tempo. Estes doentes podem assim beneficiar tomando um comprimido contendo as três substâncias.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Rasitrio

### Não tome Rasitrio

- se tem alergia ao aliscireno, à amlodipina, ou a outros medicamentos derivados da dihidropiridina (conhecidos como bloqueadores da entrada do cálcio), 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 pensa que pode ser alérgico, não tome Rasitrio e consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
  - angioedema quando tomou aliscireno,
  - angioedema hereditário,
  - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Rasitrio no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem problemas graves no fígado.
- se tem problemas graves nos rins.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se o nível de potássio no sangue for ainda demasiado baixo apesar do tratamento.
- se o nível de sódio no sangue for ainda 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 algum dos seguintes medicamentos:
  - ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica),
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos),
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.ou
  - um “antagonista dos receptores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tem tensão arterial muito baixa.
- se se encontra em choque, incluindo choque cardiogénico.
- se tem estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se tem insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio.

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasitrio:

- se estiver com vômitos ou diarreia ou se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se tiver apresentado angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Rasitrio e contacte o seu médico.
- se sofrer de doença no coração (cardíaca).
- se tiver uma dieta pobre em sal.
- se o seu fluxo de urina diminuiu bastante durante 24 horas ou mais e/ou se sofrer de doença grave nos rins (i.e. necessite de diálise), incluindo se teve um transplante renal ou estreitamento das vias urinárias ou um estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Rasitrio é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se sofrer de doença no fígado (compromisso da função hepática).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).

- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se sofrer de uma doença chamada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
- se sofrer de alergia ou asma.
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tiver 65 anos de idade ou mais (ver secção Idosos (com 65 anos de idade ou mais) abaixo).
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, agitação, dor nos músculos ou cãibras, fraqueza, tensão arterial baixa, redução da quantidade de urina, náuseas, vômitos, ou ritmo do coração anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida (presente em Rasitrio).
- se tiver reações cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a semanas após ter tomado Rasitrio. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.
- 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).

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Rasitrio 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 sobre Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de Rasitrio em crianças e adolescentes até aos 18 anos.

### **Idosos**

Deve informar o seu médico se tem 65 anos de idade ou mais porque pode ser mais suscetível a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa (ver secção 4 em efeitos secundários possíveis). O seu médico vai considerar cuidadosamente se Rasitrio é adequado para si. Se tem 75 anos de idade ou mais, o seu médico poderá querer monitorizar a sua pressão arterial mais frequentemente.

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 Rasitrio**

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

**Não tome Rasitrio e informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição dos órgãos ou outras situações, i.e. artrite reumatoide ou dermatite atópica).
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar as infeções por fungos).
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial se tiver diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

**Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- 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.
  - medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa.
  - medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
  - 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.
  - cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções por fungos.
  - verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
  - claritromicina, telitomicina, eritromicina, antibióticos utilizados para tratamento de infeções.
  - amiodarona, um medicamento utilizado para corrigir o ritmo do coração.
  - atorvastatina, um medicamento para tratamento do colesterol elevado.
  - furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são utilizados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados no tratamento de certos tipos de problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço).
  - medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, anti-epiléticos (carbamazepina).
  - rifampicina, um medicamento utilizado para evitar ou tratar infeções.
  - hipericão (*hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para melhorar o humor.
  - medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2) (especialmente utilizados em doentes com mais de 65 anos de idade).
  - diltiazem um medicamento utilizado no tratamento de doenças no coração.
  - ritonavir, um medicamento utilizado no tratamento de infeções por vírus.
  - lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
  - alguns laxantes.
  - medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
  - digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
  - vitamina D e sais de cálcio.
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

- medicamentos para controlo do ritmo do coração.
- 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.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- medicamentos para a artrite.
- medicamentos utilizados no tratamento da inflamação ou úlcera no esófago (p. ex. carbenoxolona).
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- 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).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).

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

- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados para tratar certos tipos de doença no coração (insuficiência cardíaca ou edema (inchaço)).
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de infeções, tais como cetoconazol, anfotericina ou penicilina G.

### **Rasitrio com alimentos e bebidas**

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Devido ao componente hidroclorotiazida de Rasitrio, se beber álcool durante o tratamento com este medicamento, pode ter uma maior sensação de tontura quando está de pé, especialmente quando se levanta.

### **Gravidez**

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasitrio). Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Rasitrio antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Rasitrio. Rasitrio não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Rasitrio não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.



### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Rasitrio**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico e não exceda a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Rasitrio é de um comprimido por dia.

#### **Modo de administração**

Engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

#### **Se tomar mais Rasitrio do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Rasitrio**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. Se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Não pare de tomar este medicamento**, mesmo se se estiver a sentir bem (a menos que o seu médico lhe diga para o fazer). Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e diminuir 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.

Os efeitos secundários comunicados com Rasitrio são:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- tensão arterial baixa
- inchaço das mãos, tornozelos e pés (edema periférico).

**Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos no início do tratamento:**

Podem acontecer desmaios e sensação de cabeça leve relacionados com tensão arterial baixa no início do tratamento com Rasitrio. Doentes com 65 anos de idade ou mais são mais suscetíveis a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa. Em ensaios clínicos ocorreu mais frequentemente pressão arterial baixa em doentes tomando Rasitrio do que nos doentes tomando apenas associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida (ver secção 2).

Os seguintes, possíveis efeitos secundários graves, foram comunicados com medicamentos contendo aliscireno, amlodipina ou hidroclorotiazida isoladamente.

Aliscireno

**Alguns efeitos secundários podem ser graves (frequência desconhecida):**

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (sinais de afeção hepática).

*Efeitos secundários possíveis*

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- diarreia
- dor nas articulações (artralgia)
- nível alto de potássio no sangue
- tonturas.

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

- erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo)
- problemas renais (nos rins) incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina)
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- reações na pele graves (necrose epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre)
- tensão arterial baixa
- palpitações
- tosse
- comichão com erupção na pele (urticária)
- aumento das enzimas hepáticas.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- reações alérgicas graves (reação anafilática)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas)
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- pele vermelha (eritema).

### Amlodipina

Foram comunicados os seguintes efeitos secundários em doentes a tomar amlodipina isoladamente:

#### **Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- sonolência (sentir sono)
- tonturas
- dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)
- afrontamentos
- dor abdominal
- náuseas
- inchaço dos tornozelos
- inchaço
- cansaço
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco).

#### **Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- insónia
- alterações de humor (incluindo ansiedade)
- depressão
- tremores
- alterações do paladar
- perda súbita e temporária de consciência
- diminuição da sensibilidade na pele
- zumbidos ou dormência
- problemas visuais (incluindo visão dupla)
- ruídos nos ouvidos
- tensão arterial baixa
- falta de ar
- corrimento nasal
- vômitos
- desconforto do estômago depois das refeições
- alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e prisão de ventre)
- boca seca
- queda de cabelo
- nódoas negras
- descoloração da pele
- transpiração aumentada
- comichão; erupção na pele
- erupção na pele generalizada
- dor nas articulações
- dores nos músculos
- câibras
- dor nas costas
- problemas urinários
- urinar durante a noite
- urinar mais que o habitual
- impotência
- aumento do peito nos homens
- dor no peito
- fraqueza
- dor
- sensação de mal-estar
- aumento de peso
- perda de peso.

**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- confusão.

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

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas
- nível de açúcar elevado no sangue
- aumento de rigidez muscular e incapacidade de alongar
- sensação de entorpecimento ou formigamento com sensação de ardor nos dedos das mãos e dos pés
- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular
- inflamação dos vasos sanguíneos
- tosse
- dor de estômago forte
- inflamação da parede do estômago
- hemorragia (sangramento), gengivas sensíveis ou inchadas
- inflamação do fígado
- alterações no fígado que podem acontecer juntamente com coloração amarela da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- alterações dos resultados das análises da função hepática
- angioedema (dificuldades em respirar ou engolir ou inchaço da face, mãos, olhos, lábios e/ou língua)
- reação na pele com vermelhidão da pele e descamação, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca; pele seca, erupção na pele, erupção na pele com comichão
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, vermelhidão da pele; formação de bolhas nos lábios; olhos ou boca, descamação da pele, febre
- inchaço sobretudo da face e garganta
- sensibilidade aumentada da pele ao sol.

Hidroclorotiazida

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isoladamente, foi notificado o seguinte, contudo a frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis:

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

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da glicose no sangue.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- 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.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- nível elevado de cálcio no sangue
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- distúrbios do sono
- tonturas.
- dor de cabeça
- sensação de formigueiro ou dormência
- alterações da visão
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- diarreia
- 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, sibilância, 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*)

- fraqueza
- nódoas negras e infeções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do 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.

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

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 5. Como conservar Rasitrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar Rasitrio comprimidos 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 Rasitrio

- Cada Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 10 mg de amlodipina (como besilato) e 12,5 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro negro (E172).

### Qual o aspeto de Rasitrio e o conteúdo da embalagem

- Rasitrio 300 mg/10 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos vermelhos claros, ovais, com “UIU” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos em blisters calendário. Também está disponível em embalagens múltiplas de 98 comprimidos (2 embalagens de 49) em blisters calendário.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos em blisters.

Rasitrio está disponível em embalagem contendo 56x1 comprimidos em blisters perfurados com dose unitária.

Também está disponível em embalagens múltiplas de 98x1 comprimidos (2 embalagens de 49x1) em blister perfurado com dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 821111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

Medicamento já não autorizado



## Folheto informativo: Informação para o utilizador

Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película  
Aliscireno/amlodipina/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.

### O que contém este folheto

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

### 1. O que é Rasitrio e para que é utilizado

#### O que é Rasitrio

Rasitrio contém três substâncias ativas, chamadas aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida. As três substâncias ajudam a controlar a tensão arterial alta (hipertensão).

- Aliscireno é uma substância que pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da renina. Estes diminuem a quantidade de angiotensina II que o organismo pode produzir. A angiotensina II provoca contração dos vasos sanguíneos, o que aumenta a tensão arterial. Diminuindo a quantidade de angiotensina II facilita-se o relaxamento dos vasos sanguíneos o que diminui a tensão arterial.
- Amlodipina pertence a um grupo de medicamentos denominados bloqueadores da entrada do cálcio, que ajudam a controlar a tensão arterial alta. A amlodipina provoca a dilatação e relaxamento dos vasos sanguíneos; isto baixa a tensão arterial.
- Hidroclorotiazida pertence a uma classe de medicamentos chamada diuréticos tiazídicos. Hidroclorotiazida aumenta a produção de urina, o que também diminui a tensão arterial.

A hipertensão arterial aumenta a carga sobre o coração e artérias. Se for mantida durante um período prolongado, pode causar problemas nos vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, e pode resultar em acidente vascular cerebral (AVC), insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou insuficiência dos rins. Diminuir a tensão arterial para valores normais diminui o risco de desenvolvimento destas doenças.

#### Para que é utilizado Rasitrio

Rasitrio é utilizado no tratamento da tensão arterial alta em adultos que tenham a tensão arterial já controlada com aliscireno, amlodipina e hidroclorotiazida tomados individualmente ao mesmo tempo. Estes doentes podem assim beneficiar tomando um comprimido contendo as três substâncias.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar Rasitrio

### Não tome Rasitrio

- se tem alergia ao aliscireno, à amlodipina, ou a outros medicamentos derivados da dihidropiridina (conhecidos como bloqueadores da entrada do cálcio), 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 pensa que pode ser alérgico, não tome Rasitrio e consulte o seu médico.
- se apresentou as seguintes formas de angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua):
  - angioedema quando tomou aliscireno,
  - angioedema hereditário,
  - angioedema sem qualquer causa conhecida.
- se tiver mais do que três meses de gravidez. (Também é preferível não tomar Rasitrio no início da gravidez – Ver secção Gravidez).
- se tem problemas graves no fígado.
- se tem problemas graves nos rins.
- se é incapaz de produzir urina (anúria).
- se o nível de potássio no sangue for ainda demasiado baixo apesar do tratamento.
- se o nível de sódio no sangue for ainda 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 algum dos seguintes medicamentos:
  - ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição do órgão ou noutras situações, p. ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica),
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos),
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
- se tem diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal e estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos receptores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tem tensão arterial muito baixa.
- se se encontra em choque, incluindo choque cardiogénico.
- se tem estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se tem insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio.

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

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar Rasitrio:

- se estiver com vômitos ou diarreia ou se estiver a tomar um diurético (um medicamento que aumenta a quantidade de urina produzida).
- se tiver apresentado angioedema (dificuldade em respirar ou engolir, ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua). Se isto acontecer, pare de tomar Rasitrio e contacte o seu médico.
- se sofrer de doença no coração (cardíaca).
- se tiver uma dieta pobre em sal.
- se o seu fluxo de urina diminuiu bastante durante 24 horas ou mais e/ou se sofrer de doença grave nos rins (i.e. necessite de diálise), incluindo se teve um transplante renal ou estreitamento das vias urinárias ou um estreitamento das artérias que fornecem sangue aos rins.
- se sofrer de doença renal o seu médico irá avaliar cuidadosamente se o Rasitrio é adequado a si e pode querer monitorizá-lo cuidadosamente.
- se sofrer de doença no fígado (compromisso da função hepática).
- se tiver diabetes (nível elevado de açúcar no sangue).

- se tiver níveis elevados de colesterol ou triglicéridos no sangue.
- se sofrer de uma doença chamada lúpus eritematoso (também conhecida por “lúpus” ou “LES”).
- se sofrer de alergia ou asma.
- se estiver a ser tratado com alguma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
  - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.
- se tiver 65 anos de idade ou mais (ver secção Idosos (com 65 anos de idade ou mais) abaixo).
- se tiver sinais ou sintomas tais como sede anormal, boca seca, fraqueza geral, sonolência, agitação, dor nos músculos ou cãibras, fraqueza, tensão arterial baixa, redução da quantidade de urina, náuseas, vômitos, ou ritmo do coração anormalmente acelerado que podem ser indicativos de um efeito excessivo da hidroclorotiazida (presente em Rasitrio).
- se tiver reações cutâneas tais como erupção cutânea após exposição solar.
- se tiver visão diminuída ou dor ocular. Estes podem ser sintomas do aumento da pressão nos seus olhos e podem ocorrer horas a semanas após ter tomado Rasitrio. Se não for tratado poderá originar perda permanente da visão.
- 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).

Deve informar o seu médico se pensa que pode estar (ou que pode vir a estar) grávida. Rasitrio 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 sobre Gravidez).

### **Crianças e adolescentes**

Não é recomendada a utilização de Rasitrio em crianças e adolescentes até aos 18 anos.

### **Idosos**

Deve informar o seu médico se tem 65 anos de idade ou mais porque pode ser mais suscetível a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa (ver secção 4 em efeitos secundários possíveis). O seu médico vai considerar cuidadosamente se Rasitrio é adequado para si. Se tem 75 anos de idade ou mais, o seu médico poderá querer monitorizar a sua pressão arterial mais frequentemente.

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 Rasitrio**

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

**Não tome Rasitrio e informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- ciclosporina (um medicamento utilizado no transplante para evitar a rejeição dos órgãos ou outras situações, i.e. artrite reumatoide ou dermatite atópica).
  - itraconazol (um medicamento utilizado para tratar as infeções por fungos).
  - quinidina (um medicamento para corrigir o ritmo do coração).
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial se tiver diabetes *mellitus* ou compromisso da função renal:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

**Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

- 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.
  - medicamentos para reduzir a pressão arterial, incluindo metildopa.
  - medicamentos para aumentar a pressão arterial tais como noradrenalina ou adrenalina.
  - 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.
  - cetoconazol, um medicamento utilizado para tratamento de infeções por fungos.
  - verapamilo, um medicamento utilizado para baixar a tensão arterial, corrigir o ritmo cardíaco ou tratar a angina de peito.
  - claritromicina, telitomicina, eritromicina, antibióticos utilizados para tratamento de infeções.
  - amiodarona, um medicamento utilizado para corrigir o ritmo do coração.
  - atorvastatina, um medicamento para tratamento do colesterol elevado.
  - furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são utilizados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados no tratamento de certos tipos de problemas cardíacos (insuficiência cardíaca) ou edema (inchaço).
  - medicamentos que podem reduzir a quantidade de sódio no sangue, tais como antidepressivos, antipsicóticos, anti-epiléticos (carbamazepina).
  - rifampicina, um medicamento utilizado para evitar ou tratar infeções.
  - hipericão (*hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas utilizado para melhorar o humor.
  - medicamentos usados para alívio da dor, especialmente medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINES), incluindo inibidores seletivos da cicloxigenase-2 (inibidores Cox-2) (especialmente utilizados em doentes com mais de 65 anos de idade).
  - diltiazem um medicamento utilizado no tratamento de doenças no coração.
  - ritonavir, um medicamento utilizado no tratamento de infeções por vírus.
  - lítio (um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de depressão).
  - alguns laxantes.
  - medicamentos para o tratamento da gota, tais como alopurinol.
  - digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos utilizados para o tratamento de problemas do coração).
  - vitamina D e sais de cálcio.
  - uma das seguintes classes de medicamentos utilizados para tratar a tensão arterial:
    - um “inibidor da enzima conversora da angiotensina” tal como enalapril, lisinopril, ramipril, etc.
- ou
- um “antagonista dos recetores da angiotensina II” tal como valsartan, telmisartan, irbesartan, etc.

- medicamentos para controlo do ritmo do coração.
- 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.
- esteroides.
- medicamentos citotóxicos (usados para tratamento de cancro), tais como metotrexato ou ciclofosfamida.
- medicamentos para a artrite.
- medicamentos utilizados no tratamento da inflamação ou úlcera no esófago (p. ex. carbenoxolona).
- relaxantes musculares (medicamentos utilizados para relaxar os músculos que são utilizados durante operações).
- amantadina (um medicamento utilizado para tratamento da doença de Parkinson, também utilizado para tratar ou prevenir algumas doenças causadas por vírus).
- 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).
- colestiramina, colestipol ou outras resinas (substâncias usadas sobretudo para tratamento de níveis elevados de gorduras no sangue).
- álcool, comprimidos para dormir e anestésicos (fármacos utilizados durante a cirurgia ou outros procedimentos).
- meios de contraste iodados (agentes utilizados em exames radiológicos).

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

- furosemida ou torasemida, medicamentos pertencentes ao grupo dos diuréticos, que são usados para aumentar a quantidade de urina produzida e são também utilizados para tratar certos tipos de doença no coração (insuficiência cardíaca ou edema (inchaço)).
- alguns medicamentos utilizados no tratamento de infeções, tais como cetoconazol, anfotericina ou penicilina G.

### **Rasitrio com alimentos e bebidas**

Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

Devido ao componente hidroclorotiazida de Rasitrio, se beber álcool durante o tratamento com este medicamento, pode ter uma maior sensação de tontura quando está de pé, especialmente quando se levanta.

### **Gravidez**

Não tome este medicamento se estiver grávida (ver secção Não tome Rasitrio). Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, pare de o tomar imediatamente e fale com o seu médico. Se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Rasitrio antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Rasitrio. Rasitrio não é recomendado no início da gravidez e não pode ser tomado após o terceiro mês de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o bebé se utilizado a partir desta altura.

### **Amamentação**

Deverá informar o seu médico de que se encontra a amamentar ou que está prestes a iniciar o aleitamento. Rasitrio não está recomendado em mães a amamentar, especialmente se o bebé for recém-nascido ou prematuro; nestes casos o seu médico poderá indicar outro tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Este medicamento pode fazê-lo sentir tonturas. Se tiver este sintoma não conduza ou utilize ferramentas ou máquinas.

### **3. Como tomar Rasitrio**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico e não exceda a dose recomendada. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Rasitrio é de um comprimido por dia.

#### **Modo de administração**

Engolir o comprimido inteiro com um pouco de água. Deve tomar este medicamento uma vez por dia, com uma refeição ligeira, de preferência todos os dias à mesma hora. Não deve tomar este medicamento com sumo de toranja.

#### **Se tomar mais Rasitrio do que deveria**

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

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Rasitrio**

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que se lembrar e a dose seguinte à hora a que a deveria tomar. Se se lembrar quase à hora em que deveria tomar a dose seguinte tome apenas essa. **Não tome** uma dose a dobrar (dois comprimidos de uma só vez) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

**Não pare de tomar este medicamento**, mesmo se se estiver a sentir bem (a menos que o seu médico lhe diga para o fazer). Os doentes com hipertensão arterial, na maioria dos casos, não sentem quaisquer sintomas da doença. Muitos podem sentir-se bem. É muito importante que tome este medicamento exatamente como o seu médico lhe recomenda, de modo a obter os melhores resultados e diminuir 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.

Os efeitos secundários comunicados com Rasitrio são:

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tonturas
- tensão arterial baixa
- inchaço das mãos, tornozelos e pés (edema periférico).

**Informe imediatamente o seu médico se detetar algum dos seguintes efeitos no início do tratamento:**

Podem acontecer desmaios e sensação de cabeça leve relacionados com tensão arterial baixa no início do tratamento com Rasitrio. Doentes com 65 anos de idade ou mais são mais suscetíveis a efeitos secundários relacionados com pressão arterial baixa. Em ensaios clínicos ocorreu mais frequentemente pressão arterial baixa em doentes tomando Rasitrio do que nos doentes tomando apenas associações duplas de aliscireno/amlodipina, aliscireno/hidroclorotiazida ou amlodipina/hidroclorotiazida (ver secção 2).

Os seguintes, possíveis efeitos secundários graves, foram comunicados com medicamentos contendo aliscireno, amlodipina ou hidroclorotiazida isoladamente.

Aliscireno

**Alguns efeitos secundários podem ser graves (frequência desconhecida):**

Alguns doentes tiveram estes efeitos secundários graves (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*). **Se tiver algum dos efeitos seguintes, consulte imediatamente o seu médico:**

- Reação alérgica grave com sintomas tais como erupção na pele, comichão, inchaço da face ou lábios ou língua, dificuldade em respirar, tonturas.
- Náuseas, perda de apetite, urina escura ou coloração amarelada da pele e olhos (sinais de afeção hepática).

*Efeitos secundários possíveis*

**Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- diarreia
- dor nas articulações (artralgia)
- nível alto de potássio no sangue
- tonturas.

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

- erupção na pele (isto pode também ser um sinal de reações alérgicas ou angioedema – ver efeitos secundários “Raros” abaixo)
- problemas renais (nos rins) incluindo insuficiência renal aguda (redução significativa na urina)
- inchaço das mãos, tornozelos ou pés (edema periférico)
- reações na pele graves (necrose epidérmica tóxica e reações da mucosa oral – vermelhidão da pele, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre)
- tensão arterial baixa
- palpitações
- tosse
- comichão com erupção na pele (urticária)
- aumento das enzimas hepáticas.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- reações alérgicas graves (reação anafilática)
- reações alérgicas (hipersensibilidade)
- angioedema (os sintomas que podem incluir dificuldade em respirar ou engolir, erupção na pele, comichão, urticária ou inchaço da face, mãos e pés, olhos, lábios e/ou língua, tonturas)
- aumento dos níveis de creatinina no sangue
- pele vermelha (eritema).

### Amlodipina

Foram comunicados os seguintes efeitos secundários em doentes a tomar amlodipina isoladamente:

#### **Frequentes** (*podem afetar até 1 em 10 pessoas*)

- sonolência (sentir sono)
- tonturas
- dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)
- afrontamentos
- dor abdominal
- náuseas
- inchaço dos tornozelos
- inchaço
- cansaço
- palpitações (consciência do seu batimento cardíaco).

#### **Pouco frequentes** (*podem afetar até 1 em 100 pessoas*)

- insónia
- alterações de humor (incluindo ansiedade)
- depressão
- tremores
- alterações do paladar
- perda súbita e temporária de consciência
- diminuição da sensibilidade na pele
- zumbidos ou dormência
- problemas visuais (incluindo visão dupla)
- ruídos nos ouvidos
- tensão arterial baixa
- falta de ar
- corrimento nasal
- vômitos
- desconforto do estômago depois das refeições
- alterações do trânsito intestinal (incluindo diarreia e prisão de ventre)
- boca seca
- queda de cabelo
- nódoas negras
- descoloração da pele
- transpiração aumentada
- comichão; erupção na pele
- erupção na pele generalizada
- dor nas articulações
- dores nos músculos
- câibras
- dor nas costas
- problemas urinários
- urinar durante a noite
- urinar mais que o habitual
- impotência
- aumento do peito nos homens
- dor no peito
- fraqueza
- dor
- sensação de mal-estar
- aumento de peso
- perda de peso.



**Raros** (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas)

- confusão.

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

- nível baixo de glóbulos brancos e plaquetas
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas
- nível de açúcar elevado no sangue
- aumento de rigidez muscular e incapacidade de alongar
- sensação de entorpecimento ou formigamento com sensação de ardor nos dedos das mãos e dos pés
- ataque cardíaco
- batimento cardíaco irregular
- inflamação dos vasos sanguíneos
- tosse
- dor de estômago forte
- inflamação da parede do estômago
- hemorragia (sangramento), gengivas sensíveis ou inchadas
- inflamação do fígado
- alterações no fígado que podem acontecer juntamente com coloração amarela da pele e dos olhos, ou urina de cor escura
- alterações dos resultados das análises da função hepática
- angioedema (dificuldades em respirar ou engolir ou inchaço da face, mãos, olhos, lábios e/ou língua)
- reação na pele com vermelhidão da pele e descamação, formação de bolhas nos lábios, olhos ou boca; pele seca, erupção na pele, erupção na pele com comichão
- reação alérgica com sintomas tais como erupção na pele, comichão, vermelhidão da pele; formação de bolhas nos lábios; olhos ou boca, descamação da pele, febre
- inchaço sobretudo da face e garganta
- sensibilidade aumentada da pele ao sol.

Hidroclorotiazida

Em doentes a tomar hidroclorotiazida isoladamente, foi notificado o seguinte, contudo a frequência não pode ser estimada pelos dados disponíveis:

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

- nível baixo de potássio no sangue
- aumento da glicose no sangue.

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- 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.

**Raros** (*podem afetar até 1 em 1.000 pessoas*)

- nível baixo de plaquetas no sangue (por vezes com sangramento ou nódoas negras)
- nível elevado de cálcio no sangue
- nível elevado de açúcar no sangue
- agravamento do estado metabólico do diabético
- tristeza (depressão)
- distúrbios do sono
- tonturas.
- dor de cabeça
- sensação de formigueiro ou dormência
- alterações da visão
- batimento cardíaco irregular
- desconforto abdominal
- prisão de ventre
- diarreia
- 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, sibilância, 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*)

- fraqueza
- nódoas negras e infeções frequentes (anemia aplástica)
- visão diminuída ou dor nos olhos devido a pressão elevada (sinais possíveis do 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.

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

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 5. Como conservar Rasitrio

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Conservar Rasitrio comprimidos 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 Rasitrio

- Cada Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimido revestido por película contém 300 mg de aliscireno (como hemifumarato), 10 mg de amlodipina (como besilato) e 25 mg de hidroclorotiazida. Os outros componentes são celulose microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol, talco, óxido de ferro negro (E172), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

### Qual o aspeto de Rasitrio e o conteúdo da embalagem

- Rasitrio 300 mg/10 mg/25 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos castanhos, ovais, com “VIV” gravado em baixo relevo numa face e “NVR” na outra face.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 14, 28, 56, 98 comprimidos em blisters calendário. Também está disponível em embalagens múltiplas de 98 comprimidos (2 embalagens de 49) em blisters calendário.

Rasitrio está disponível em embalagens contendo 30 ou 90 comprimidos em blisters.

Rasitrio está disponível em embalagem contendo 56x1 comprimidos em blisters perfurados com dose unitária.

Também está disponível em embalagens múltiplas de 98x1 comprimidos (2 embalagens de 49x1) em blister perfurado com dose unitária.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Novartis Europharm Limited  
Wimblehurst Road  
Horsham  
West Sussex, RH12 5AB  
Reino Unido

### Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел.: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 821 11

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

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

Medicamento já não autorizado