

## **RASILEZ<sup>®</sup> HCT**

alisquireno + hidroclorotiazida

### **Forma farmacêutica, via de administração e apresentações**

Comprimido revestido – via oral.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/12,5 mg: embalagens contendo 14 e 28 comprimidos.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/25 mg: embalagem contendo 28 comprimidos.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/12,5 mg: embalagens contendo 14 e 28 comprimidos.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/25 mg: embalagem contendo 28 comprimidos.

### **USO ADULTO**

#### **Composição:**

Cada comprimido revestido de Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/12,5 mg contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido revestido de Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/25 mg contém 165,75 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 150 mg de alisquireno) e 25 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido revestido de Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/12,5 mg contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Cada comprimido revestido de Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/25 mg contém 331,50 mg de hemifumarato de alisquireno (equivalente a 300 mg de alisquireno) e 25 mg de hidroclorotiazida.

*Excipientes:* celulose microcristalina, crospovidona, lactose, amido, povidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, talco, macrogol, hipromelose, dióxido de titânio, óxido férrico preto (Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/12,5 mg), óxido férrico vermelho (Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/25 mg, 300/12,5 mg e 300/25 mg) e óxido férrico amarelo (Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/25 mg e 300/25 mg).

### **INFORMAÇÕES AO PACIENTE**

#### **Como este medicamento funciona?**

Seu medicamento chama-se Rasilez<sup>®</sup> HCT e está disponível em comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém duas substâncias ativas: alisquireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg), que agem em conjunto para diminuir a pressão sanguínea.

O alisquireno pertence a uma nova classe de medicamentos chamada inibidores de renina, que auxilia na redução da pressão arterial alta. Os inibidores de renina reduzem a quantidade de angiotensina II que o corpo produz. A angiotensina II causa a redução do calibre dos vasos sanguíneos, aumentando assim a pressão arterial. A redução da quantidade de angiotensina II permite que os vasos sanguíneos relaxem, reduzindo a pressão arterial.

A hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos chamados diuréticos tiazídicos. A hidroclorotiazida causa o aumento da produção de urina, o que também reduz a pressão arterial.

A pressão arterial alta sobrecarrega o coração e as artérias. A permanência da pressão arterial em níveis elevados por um longo período pode danificar os vasos sanguíneos do cérebro, coração e rins, podendo resultar em acidente vascular cerebral (derrame), insuficiência cardíaca, ataque cardíaco e insuficiência renal. A redução da pressão arterial a níveis normais diminui o risco de desenvolvimento desses problemas.

Após administração oral dos comprimidos de Rasilez<sup>®</sup> HCT, os tempos medianos dos picos de concentração plasmática são dentro de 1 hora para alisquireno e 2,5 horas para hidroclorotiazida.

### **Por que este medicamento foi indicado?**

Rasilez<sup>®</sup> HCT é indicado para tratar a pressão alta (hipertensão arterial). A pressão arterial alta sobrecarrega o coração e as artérias. Se mantida sem tratamento, a hipertensão arterial pode prejudicar uma variedade de órgãos do corpo, principalmente os chamados órgãos-alvo (coração, cérebro, rim, vasos sanguíneos e olhos), que são especialmente vulneráveis ao dano causado pela hipertensão. A hipertensão não tratada pode resultar em acidente vascular cerebral (derrame), insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, insuficiência renal ou dano à retina dos olhos. A pressão arterial alta aumenta o risco de ataques cardíacos. A redução da pressão arterial para níveis adequados diminui o risco de desenvolvimento desses problemas.

### **Quando não devo usar este medicamento?**

**Antes de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT:**

Siga todas as instruções do seu médico cuidadosamente. Elas podem diferir das informações gerais contidas nesta bula.

Seu médico poderá solicitar um exame de sangue antes e, em intervalos regulares, durante seu tratamento para verificar os valores de potássio, magnésio, cálcio, sódio, açúcar, colesterol, ácido úrico e as quantidades de células brancas e vermelhas, assim como de plaquetas. Seu médico pode também monitorar sua função renal.

**Não tome Rasilez<sup>®</sup> HCT:**

- Se você for alérgico (hipersensível) ao alisquireno ou hidroclorotiazida ou sulfonamidas ou a qualquer outro excipiente de Rasilez<sup>®</sup> HCT listados no início desta bula.
- Se você tiver doença grave do fígado ou rim.
- Se você tiver incapacidade de produção de urina (anúria).
- Se você tiver um nível muito baixo de potássio ou sódio no seu sangue, ou se você tiver um nível muito alto de cálcio no seu sangue, apesar do tratamento.
- Se você tiver cristais de ácido úrico nas juntas (gota).
- Se você estiver grávida ou planejando engravidar.
- Se você tem diabetes tipo 2 (também chamada de diabetes *mellitus* não dependente de insulina) e se você está tomando um tipo especial de medicação chamada bloqueador dos receptores de angiotensina (BRA) ou inibidor das enzimas conversoras de angiotensina (IECA) ao mesmo tempo.

**Se algum desses casos se aplicar a você, consulte o seu médico antes de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT.**

Se você acha que pode ser alérgico, informe-se com seu médico.

**Tome cuidado especial com Rasilez<sup>®</sup> HCT:**

- Se você estiver tomando um diurético (um medicamento utilizado para aumentar a quantidade de urina produzida).
- Se você estiver tomando ciclosporina (um medicamento usado após transplantes para prevenir rejeição de órgãos ou para outras condições, por ex. artrite reumatoide ou dermatite atópica) ou itraconazol (medicamento usado para tratar infecções fúngicas).
- Se você estiver com febre, erupção facial e dor nas juntas, os quais podem indicar sinais de lúpus eritematoso (ou se você já tiver um histórico desta doença).
- Se você tiver diabetes (alto teor de açúcar no sangue).
- Se você tem diagnóstico de alto nível de colesterol ou triglicérides no sangue.

- Se você tem diagnóstico de nível baixo de potássio (com ou sem sintomas tais como fraqueza, espasmos musculares, ritmo anormal do coração) ou magnésio no sangue.
- Se seu médico diagnosticou que você tem nível baixo de sódio no seu sangue (com ou sem sintomas tais como cansaço, confusão, contraturas musculares, convulsões).
- Se você tem diagnóstico de nível alto de cálcio no sangue (com ou sem sintomas tais como náuseas, vômitos, constipação, dor de estômago, urinação frequente, sede, fraqueza muscular e contraturas).
- Se seu médico diagnosticou que você tem nível alto de ácido úrico no sangue.
- Se você tem diagnóstico de disfunção renal com sintomas como redução da eliminação de urina (ou outras condições que possam impactar na função renal) ou estreitamento ou bloqueio das artérias que fornecem sangue ao seu rim. Isso é especialmente importante se você está tomando outros medicamentos que afetem o sistema renina-angiotensina-aldosterona (vide “Não tome Rasilez<sup>®</sup> HCT”) ou certos tipos de analgésicos chamados anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) (vide “Como este medicamento funciona”). Seu médico poderá verificar seus níveis sanguíneos de eletrólitos (principalmente potássio) e também sua função renal.
- Se você tiver distúrbio do fígado.
- Se você tiver alergia ou asma.
- Se você sentir uma diminuição na visão ou dor no olho. Estes podem ser sintomas de um aumento da pressão no seu olho que pode acontecer dentro de horas até semanas após tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT. Isto pode levar a uma diminuição permanente da visão.

Se algum desses casos se aplicar a você, **informe o seu médico antes de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT.**

Se você sentir fraqueza e/ou tontura no início do tratamento com Rasilez<sup>®</sup> HCT, consulte o seu médico. Se você sentir algum desses sintomas, informe o seu médico **imediatamente**. Se você tiver dificuldade para respirar ou engolir, aperto no peito, urticária, erupção cutânea, inchaço, coceira, tontura, vômitos, dor abdominal (sinais de uma reação alérgica grave) ou inchaço, sobretudo da face e garganta (angioedema), **pare de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT e contate o seu médico imediatamente.**

#### **Tomando outros medicamentos:**

Informe o seu médico ou farmacêutico se você está tomando ou tomou recentemente algum outro medicamento, incluindo aqueles adquiridos sem prescrição médica. Isso inclui em particular:

- alguns medicamentos usados para tratar infecções, tais como cetoconazol, anfotericina, penicilina G;
- medicamentos utilizados em ulceração e inflamação esofágica (carbenoxolona);
- medicamentos utilizados para redução da pressão arterial;
- medicamentos poupadores de potássio, suplementos potássicos ou substitutos do sal contendo potássio;
- lítio, antidepressivos, antipsicóticos, medicamentos usados para tratar algumas condições mentais;
- antiepilépticos tais como carbamazepina (medicamento usado para tratar convulsões);
- medicamentos utilizados para aliviar a dor ou inflamação, especialmente agentes anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), incluindo inibidores seletivos da Cox-2. Seu médico também poderá verificar sua função renal;
- medicamentos como cortisona, esteroides.
- digoxina ou outros glicosídeos digitálicos (medicamentos para o coração);
- relaxantes musculares (medicamentos usados durante operações);
- alopurinol (tratamento antigota);
- amantadina (medicamento usado para o tratamento da doença de *Parkinson*, também usado para tratar certas doenças virais);
- certos medicamentos para o câncer;
- agentes anticolinérgicos (medicamentos usados para tratar uma variedade de distúrbios tais como cólicas gastrintestinais, espasmo da bexiga urinária, asma, debilidade de movimento, espasmo muscular, doença de *Parkinson* e como um auxiliar da anestesia);
- diazóxido (usado para tratar pressão arterial elevada);
- ciclosporina (um medicamento usado após transplante na prevenção da rejeição de órgãos ou em outras condições, por ex., artrite reumatoide ou dermatite atópica);
- itraconazol (um medicamento usado para tratar infecções fúngicas);
- insulina ou medicamentos antidiabéticos tomados por via oral;
- colestiramina e colestipol, resinas usadas principalmente para tratar níveis altos de lipídios no sangue;
- vitamina D e sais de cálcio;
- atorvastatina (um medicamento utilizado para tratar colesterol alto);
- verapamil (um medicamento utilizado para tratar pressão arterial alta ou doenças do coração);
- outros medicamentos usados para tratar a pressão arterial alta;
- barbitúricos, narcóticos (medicamentos com propriedades de induzir o sono) e álcool;

- aminas pressoras, tais como noradrenalina (substâncias que aumentam a pressão arterial).

**Tomando Rasilez<sup>®</sup> HCT com alimento e bebida:** não há interação com alimento e bebida, você pode tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT com ou sem alimento.

**Idosos (acima de 65 anos):** você pode tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT se você tiver 65 anos de idade ou mais.

**Crianças e adolescentes:** Rasilez<sup>®</sup> HCT comprimidos revestidos não é recomendado para uso em pacientes com menos de 18 anos de idade.

**Gravidez e amamentação:**

Você não deve tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT se estiver grávida ou estiver planejando engravidar. É importante verificar com seu médico, imediatamente, se você acha que está grávida ou se planeja engravidar. Ele discutirá com você o risco potencial de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT durante a gravidez.

Não há dados adequados sobre o uso de alisquireno em mulheres grávidas. No entanto, outras substâncias que agem diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido associadas com má formação fetal grave e óbito neonatal. Assim como para qualquer outro medicamento que age diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona, alisquireno não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que planejam engravidar.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D, portanto, Rasilez<sup>®</sup> HCT **não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

É também aconselhável não tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT durante a amamentação. Se você estiver amamentando, informe o seu médico.

Converse com seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

**Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas:** assim como muitos outros medicamentos usados para tratar pressão arterial alta, Rasilez<sup>®</sup> HCT pode causar tontura e afetar a concentração em alguns pacientes. Portanto, antes de dirigir veículo, operar máquinas, ou fazer outra atividade que requeira concentração, certifique-se de que não esteja sentindo nenhum desses sintomas quando estiver tomando Rasilez<sup>®</sup> HCT.

**Informação sobre alguns componentes de Rasilez<sup>®</sup> HCT:**

Rasilez<sup>®</sup> HCT contém lactose (açúcar do leite). Se você tiver intolerância grave à lactose, informe o seu médico antes de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT.

**Este medicamento é contraindicado para crianças e adolescentes.**

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

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.**

### **Como devo usar este medicamento?**

Pacientes com pressão arterial alta frequentemente não percebem os sinais desse problema. Muitos pacientes se sentem normais. É muito importante que você tome esse medicamento exatamente como seu médico lhe recomendou e mantenha suas consultas com o médico, mesmo se você estiver se sentindo bem.

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Não exceda a dose recomendada.

Rasilez<sup>®</sup> HCT deve ser administrado por via oral.

### **Aspecto físico**

Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/12,5 mg – comprimido revestido branco, biconvexo, ovaloide, impresso com “LCI” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/25 mg – comprimido revestido amarelo pálido, biconvexo, ovaloide, impresso com “CLL” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/12,5 mg – comprimido revestido lilás, biconvexo, ovaloide, impresso com “CVI” em uma face e “NVR” em outra.

Rasilez<sup>®</sup> HCT 300/25 mg – comprimido revestido amarelo claro, biconvexo, ovaloide, impresso com “CVV” em uma face e “NVR” em outra.

### **Quanto tomar de Rasilez<sup>®</sup> HCT?**

O seu médico lhe dirá exatamente quanto você deve tomar de Rasilez<sup>®</sup> HCT.

A dose usual é de 1 comprimido de Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/12,5 mg ou 150/25 mg ou 300/12,5 mg ou 300/25 mg, uma vez ao dia.

Não altere a dose ou interrompa o tratamento sem conversar com o seu médico.

Dependendo de como você responder ao tratamento, seu médico poderá sugerir o aumento ou redução da dose.

### **Quando e como tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT?**

Tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT sempre no mesmo horário todos os dias, irá ajudá-lo a lembrar quando tomar seu medicamento.

Você pode tomar o Rasilez<sup>®</sup> HCT com ou sem alimento. Engula o comprimido com um pouco de água.

**Por quanto tempo devo tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT?**

Continue tomando Rasilez<sup>®</sup> HCT enquanto seu médico lhe indicar.

Se você tem dúvidas sobre quanto tempo deve tomar o Rasilez<sup>®</sup> HCT, informe-se com seu médico.

**Se você esquecer de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT:** É recomendável que você tome seu medicamento todos os dias no mesmo horário, preferivelmente pela manhã. No entanto, se você esquecer de tomar uma dose deste medicamento, tome-a assim que possível. Se estiver quase na hora da sua próxima dose (por ex. dentro de 2 ou 3 horas), não tome a que foi esquecida e tome a próxima no horário habitual. Caso contrário, tome a dose assim que se lembrar e a partir do próximo comprimido, continue tomando no horário que você estava habituado a tomar. Não tome uma dose dobrada para compensar a dose perdida.

**Se você parar de tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT:** Interromper o tratamento com Rasilez<sup>®</sup> HCT pode causar a piora da sua doença. Não pare de tomar seu medicamento, a não ser que seu médico tenha solicitado.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.**

**Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico**

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

**Este medicamento não pode ser partido ou mastigado.**

**Quais os males que este medicamento pode causar?**

Como ocorre com todos os medicamentos, os pacientes tomando Rasilez<sup>®</sup> HCT podem apresentar alguns efeitos colaterais, embora nem todas as pessoas os apresentem.

A frequência dos efeitos colaterais listados abaixo é definida utilizando a seguinte estimativa:

Comum: *estes efeitos colaterais podem afetar entre 1 e 10 a cada 100 pacientes.*

Incomum: *estes efeitos colaterais podem afetar entre 1 e 10 a cada 1.000 pacientes.*

Raro: *estes efeitos colaterais podem afetar entre 1 e 10 a cada 10.000 pacientes.*

Muito raro: *estes efeitos colaterais podem afetar menos de 1 a cada 10.000 pacientes.*

**Comum:**



- diarreia.

Se algum destes eventos **afetar você gravemente, informe o seu médico.**

**Efeitos colaterais com alisquireno ou hidroclorotiazida isolados que podem ser sérios**  
alisquireno

**Raro ou muito raro:**

- Inchaço principalmente da face e garganta (angioedema);
- Reação alérgica (hipersensibilidade) com sintomas, tais como erupções cutâneas, prurido, urticária, dificuldade em respirar ou engolir, tonturas.
- Disfunção renal com sintomas tais como redução severa da eliminação de urina (falência renal).

**Efeitos colaterais incomuns:**

- Erupção cutânea, bolhas nos lábios, olhos e boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica ou síndrome de *Stevens-Johnson*).
- Disfunção renal com sintomas tais como redução grave da eliminação de urina (insuficiência renal).

**Outros efeitos colaterais graves com frequência desconhecida**

- Dificuldade para respirar ou engolir, aperto no peito, urticária, erupção cutânea, inchaço, coceira, tontura, vômitos, dor abdominal (sinais de uma reação alérgica grave conhecida como reação anafilática).

Se você tiver qualquer um destes eventos, **informe o seu médico imediatamente.**

**hidroclorotiazida (*Raro ou muito raro*):**

- Amarelamento dos olhos ou pele (icterícia);
- Batimento cardíaco irregular (arritmia);
- Sangramento espontâneo e/ou hematomas, algumas vezes sob a pele, o que significa baixo nível de plaquetas no sangue (trombocitopenia);
- Erupção, manchas roxas ou avermelhadas, febre, coceira (sintomas de inflamação dos vasos sanguíneos, também chamado de vasculite);
- Erupção, pele avermelhada, bolhas nos lábios, olhos ou boca, descamação da pele, febre (necrólise epidérmica tóxica, eritema multiforme);
- Erupção facial, dor nas juntas, distúrbios musculares, febre (lúpus eritematoso);
- Dor intensa na parte superior do abdômen (pancreatite);

- Febre, dor na garganta ou úlceras na boca devido a infecções (leucopenia);
- Febre, dor na garganta, infecções mais frequentes (agranulocitose);
- Fraqueza, hematomas e infecções frequentes (pancitopenia, anemia aplástica);
- Pele pálida, cansaço, falta de ar, urina escura (anemia hemolítica);
- Erupção cutânea, coceira, urticária, dificuldade de respirar ou engolir, tontura (reação de hipersensibilidade);
- Dificuldade de respirar com febre, tosse, respiração ofegante, falta de ar (insuficiência respiratória incluindo pneumonite e edema pulmonar).
- Diminuição grave da produção de urina (possíveis sinais de disfunções renais ou insuficiência renal);
- Diminuição da visão ou dor nos olhos devido à pressão alta (possíveis sinais de glaucoma agudo de ângulo-fechado).

Se você sentir algum desses sintomas, **informe seu médico imediatamente.**

#### **Outros possíveis efeitos colaterais com alisquireno ou hidroclorotiazida isolados**

##### alisquireno

##### **Comum:**

- Níveis elevados de potássio no sangue (hipercalemia);
- Tontura.

##### **Incomum:**

- Erupção cutânea;
- Aumento de potássio sérico.
- Pressão sanguínea baixa.

##### **Outros efeitos colaterais com frequência desconhecida:**

- Edema com inchaço das mãos, tornozelos ou pés;
- Resultados de exame da função renal anormais.

Se algum desses sintomas **afetar você gravemente, informe o seu médico.**

##### hidroclorotiazida

##### **Comum:**

- Erupção com coceira e outras formas de erupção;
- Diminuição do apetite;
- Náusea e vômito;
- Fraqueza e/ou tontura (que podem ser agravadas pelo uso de álcool, anestésicos ou sedativos);

- Incapacidade de obter ou manter uma ereção.

**Raro:**

- Tontura;
- Aumento da sensibilidade ao sol;
- Desconforto abdominal;
- Constipação;
- Dor de cabeça;
- Distúrbio do sono;
- Depressão;
- Formigamento ou dormência;
- Distúrbio visual.

Se algum desses sintomas **afetar você gravemente, informe ao seu médico.**

**Outros efeitos colaterais com frequência desconhecida:**

- Fraqueza (astenia);
- Febre;
- Dor muscular.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

**O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Se você sentir fraqueza e/ou tontura informe seu médico assim que possível.

**Onde e como devo guardar este medicamento?**

Você deve guardar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), na embalagem original. Proteger da umidade.

Você não deve tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT após o vencimento, que está impresso na caixa.

Você não deve tomar Rasilez<sup>®</sup> HCT se a embalagem estiver danificada.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

## **Características farmacológicas**

### **Farmacodinâmica**

Classe farmacoterapêutica: combinação de inibidor de renina (alisquireno) com diurético (hidroclorotiazida). Código ATC: C09XA52

Rasilez<sup>®</sup> HCT combina dois compostos anti-hipertensivos para controlar a pressão arterial em pacientes com hipertensão: o alisquireno, que pertence à classe de inibidores diretos de renina, e a hidroclorotiazida, que pertence à classe de medicamentos diuréticos tiazídicos. A combinação destas substâncias com mecanismos de ação complementares proporciona efeito anti-hipertensivo aditivo, reduzindo a pressão arterial em maior proporção do que as substâncias isoladas.

#### alisquireno

O alisquireno é um inibidor direto seletivo e potente, não peptídico, ativo oralmente, da renina humana.

Através da inibição da enzima renina, o alisquireno inibe o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no ponto de ativação, bloqueando a conversão de angiotensinogênio em angiotensina I e reduzindo os níveis de angiotensina I e angiotensina II. Considerando que outros agentes inibidores do SRAA [inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina II (BRA)] causam uma ascensão compensatória da atividade plasmática de renina (APR), o tratamento com alisquireno diminui a APR em pacientes hipertensos por aproximadamente 50 a 80%. Reduções similares foram encontradas quando alisquireno foi combinado com outros agentes anti-hipertensivos. A APR elevada foi independentemente associada ao aumento do risco cardiovascular em pacientes hipertensos e normotensos. As implicações clínicas das diferenças no efeito sobre a APR não são conhecidas até o momento.

Em pacientes hipertensos, a administração de alisquireno uma vez ao dia em doses de 150 mg e 300 mg proporciona redução dose-dependente na pressão arterial sistólica e diastólica, que foram mantidas por tempo maior que o intervalo de 24 horas (mantendo benefício na manhã seguinte) com uma relação vale-pico para o controle da pressão diastólica de mais de 98% com a dose de 300 mg. Foi observado um efeito máximo de redução da pressão sanguínea de 85 a 90%, após 2 semanas. O efeito de redução da pressão arterial foi sustentado durante o tratamento a longo prazo (12 meses), e foi independente de idade, sexo, índice de massa corporal ou etnia.

Não houve evidência de hipotensão de primeira-dose e nem de efeito sobre a frequência cardíaca em pacientes tratados nos estudos clínicos controlados. Com o término do

tratamento, a pressão arterial retornou gradualmente aos níveis basais no período de algumas semanas, sem evidência de efeito rebote da pressão arterial ou da APR.

Estudos de tratamento combinado estão disponíveis para alisquireno com diurético (hidroclorotiazida), com IECA (ramipril), com bloqueador do canal de cálcio (anlodipino), com bloqueador do receptor de angiotensina (valsartana) e com betabloqueador (atenolol). Estas combinações foram eficazes e bem toleradas.

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

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

### hidroclorotiazida

O sítio primário de ação dos diuréticos tiazídicos está localizado no túbulo contornado distal. Foi demonstrada a existência de um receptor de alta afinidade no córtex renal, que é o sítio primário de ligação dos diuréticos tiazídicos e que leva à inibição do transporte de NaCl no túbulo contornado distal. O modo de ação dos tiazídicos é a inibição direta do cotransporte de  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ , possivelmente por competição no sítio de  $\text{Cl}^-$ , desse modo afetando os mecanismos de reabsorção de eletrólitos: - diretamente elevando a excreção de sódio e cloreto em quantidades aproximadamente equivalentes e, indiretamente, reduzindo o volume plasmático pela ação diurética, com consequente aumento da atividade plasmática de renina, aumento da secreção de aldosterona e perda urinária de potássio, e assim uma redução do potássio sérico.

## **Farmacocinética**

### alisquireno

O pico da concentração plasmática de alisquireno é alcançado em cerca de 1-3 horas após a dose oral. A biodisponibilidade absoluta de alisquireno é 2,6%. O alimento reduz a  $C_{\text{máx}}$  e a ASC, mas tem impacto insignificante na farmacodinâmica. Desse modo, Rasilez<sup>®</sup> HCT pode ser administrado com ou sem alimento. As concentrações plasmáticas no estado de equilíbrio são alcançadas dentro de 5-7 dias, quando seguida à administração diária, sendo os níveis no estado de equilíbrio aproximadamente 2 vezes maiores que os obtidos com a dose inicial.

O alisquireno é distribuído de maneira sistêmica e uniforme após a administração oral. Após administração intravenosa, o volume médio de distribuição no estado de equilíbrio é de aproximadamente 135 L, indicando que o alisquireno se distribui extensamente no espaço extravascular. A ligação às proteínas plasmáticas é moderada (47 a 51%) e independente de sua concentração.

A meia-vida de eliminação plasmática média é por volta de 40 horas (varia entre 34-41 horas). O alisquireno é eliminado principalmente como um composto inalterado nas fezes (recuperação da dose oral radioativa = 78%). Aproximadamente 1,4% do total da dose oral 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 (*clearance*) plasmática média é de aproximadamente 9 L/h.

O pico da concentração plasmática ( $C_{\text{máx}}$ ) e a exposição (ASC) do alisquireno aumenta linearmente com a elevação da dose no intervalo de 75 mg-600 mg.

### hidroclorotiazida

A absorção da hidroclorotiazida após administração oral é rápida ( $T_{\text{máx}}$  de aproximadamente 2h). As cinéticas de distribuição e eliminação têm sido descritas geralmente como função biexponencial da queda, com meia-vida terminal de 6-15 h.

O aumento da ASC média é linear e proporcional à dose no intervalo terapêutico. Não há alteração nas cinéticas da hidroclorotiazida em doses repetidas, e a acumulação é mínima quando administrada uma vez ao dia. O volume aparente de distribuição é 4-8 L/kg. A hidroclorotiazida circulante é ligada às proteínas plasmáticas (40-70%), principalmente à albumina. A hidroclorotiazida também se acumula em eritrócitos aproximadamente 3 vezes mais que no plasma.

A biodisponibilidade absoluta da hidroclorotiazida é de 60-80% após administração oral, com mais de 95% da dose absorvida sendo excretada na urina como composto inalterado.

Na administração concomitante com alimento, foram relatados aumento e diminuição da disponibilidade sistêmica da hidroclorotiazida comparada com o período de jejum. A magnitude desses efeitos é pequena e tem importância clínica mínima.

#### alisquireno/hidroclorotiazida

Após administração oral dos comprimidos de Rasilez<sup>®</sup> HCT, os tempos medianos dos picos de concentração plasmática são dentro de 1 hora para alisquireno e 2,5 horas para hidroclorotiazida.

A taxa e extensão de absorção do Rasilez<sup>®</sup> HCT são equivalentes à biodisponibilidade do alisquireno e hidroclorotiazida quando administrados em monoterapias individuais. O efeito do alimento para Rasilez<sup>®</sup> HCT foi similar ao observado para as monoterapias individuais.

#### **Características nos pacientes**

Rasilez<sup>®</sup> HCT consiste em um tratamento anti-hipertensivo efetivo em dose única diária em pacientes adultos, independentemente do sexo, idade, índice de massa corporal e etnia.

A farmacocinética de alisquireno e da hidroclorotiazida não são significativamente afetadas em pacientes com doença hepática leve a moderada. Consequentemente, nenhum ajuste de dose inicial é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave tratados com Rasilez<sup>®</sup> HCT. No entanto, por causa da hidroclorotiazida, Rasilez<sup>®</sup> HCT é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações”).

Não é necessário ajuste de dose inicial para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e Precauções” e “Posologia”). Não há dados disponíveis para Rasilez<sup>®</sup> HCT em pacientes com insuficiência renal grave [depuração (*clearance*) de creatinina < 30 mL/min (vide “Contraindicações”)]. A farmacocinética do alisquireno foi

avaliada em pacientes com Doença Renal em Estágio Final (DREF) submetidos à hemodiálise. Administração de uma dose oral única de 300 mg de alisquireno foi associada com pequenas alterações na farmacocinética de alisquireno (alteração no  $C_{\text{máx}}$  de menos de 1,2 vezes; aumento da ASC de até 1,6 vezes) em comparação com indivíduos saudáveis pareados. O tempo de hemodiálise não alterou significativamente a farmacocinética de alisquireno em pacientes com DREF. Portanto, nenhum ajuste da dose é justificado em pacientes com DREF submetidos à hemodiálise.

Também não é necessário ajuste da dose inicial de Rasilez<sup>®</sup> HCT em pacientes idosos. Não há dados de farmacocinética disponíveis para pacientes pediátricos.

### **Dados de segurança pré-clínicos**

Estudos farmacológicos de segurança com alisquireno não revelaram nenhum evento adverso nos sistemas nervoso central, respiratório ou cardiovascular. Achados durante estudos de toxicidade de dose repetida em animais foram consistentes com o efeito farmacológico esperado de alisquireno e a potencial irritação local conhecida. Nenhum potencial carcinogênico foi detectado em estudo de 2 anos com ratos e 6 meses com camundongos transgênicos. A ocorrência de um adenoma colônico e um adenocarcinoma cecal registrados em ratos, na dose de 1500 mg/kg/dia, não foi estatisticamente significativa. Os resultados de um estudo de toxicidade oral subsequente de 104 semanas em macacos saguis mostram a ausência de qualquer mudança histopatológica no trato gastrointestinal relacionada ao tratamento com doses de 10 e 20 mg/kg/dia. O alisquireno não mostrou nenhum potencial mutagênico, toxicidade embrio-fetal ou teratogenicidade. Fertilidade, desenvolvimentos pré e pós-natal não foram afetados em ratos.

Avaliação pré-clínica para embasar a administração de hidroclorotiazida em humanos incluiu ensaios de genotoxicidade *in vitro* e toxicidade reprodutiva e estudos de carcinogenicidade em roedores. A hidroclorotiazida não foi teratogênica e não apresentou efeitos na fertilidade e concepção. Dados clínicos abrangentes para hidroclorotiazida estão disponíveis nas seções pertinentes.

A combinação de alisquireno e hidroclorotiazida foi geralmente bem tolerada em ratos. Não houve achados toxicológicos relevantes observados em uso terapêutico humano. Os achados observados em estudos de toxicidade de 2 a 13 semanas foram atribuídos a efeitos farmacológicos exagerados de cada componente.

### **Resultados de eficácia**

#### alisquireno/hidroclorotiazida



Mais de 3.900 pacientes hipertensos receberam Rasilez<sup>®</sup> HCT em dose única diária nos ensaios clínicos.

Em pacientes hipertensos, a administração em dose única diária de Rasilez<sup>®</sup> HCT proporcionou redução dose-dependente na pressão arterial sistólica e diastólica que foram mantidas por tempo maior que o intervalo de 24 horas. O efeito anti-hipertensivo é manifestado dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente observado dentro de 4 semanas. O efeito da redução da pressão arterial foi sustentado durante o tratamento de longa duração, e foi independente da idade, sexo, índice de massa corporal e etnia. O efeito anti-hipertensivo de uma dose da combinação persistiu por 24 horas. Na retirada do tratamento com alisquireno (alisquireno com ou sem adição da hidroclorotiazida), o retorno da pressão sanguínea ao nível basal foi gradual (3-4 semanas) sem evidência de efeito rebote.

Rasilez<sup>®</sup> HCT foi estudado em ensaios placebo-controlados incluindo 2.762 pacientes hipertensos com pressão arterial diastólica  $\geq 95$  mmHg e  $< 110$  mmHg (pressão arterial basal média de 153,6/99,2 mmHg). Neste estudo, Rasilez<sup>®</sup> HCT em doses de 150/12,5 mg a 300/25 mg produziu reduções de pressão arterial dose-dependentes (sistólica/diastólica) de 17,6/11,9 mmHg a 21,2/14,3 mmHg, respectivamente, comparada com as reduções de 7,5/6,9 mmHg obtidas com placebo. As maiores reduções da pressão arterial obtidas com estas combinações de doses foram significativamente superiores às reduções obtidas com as mesmas doses de alisquireno e hidroclorotiazida administrados isoladamente. A combinação de alisquireno e hidroclorotiazida neutralizou o aumento reativo de APR causado pela hidroclorotiazida.

Em um estudo controlado com placebo em pacientes hipertensos com baixa probabilidade de controle da pressão arterial (não controlados com as monoterapias), Rasilez<sup>®</sup> HCT, em doses de 150/12,5 mg a 300/25 mg, apresentou taxas de controle da pressão arterial sistólica/diastólica ( $< 140/90$  mmHg) significativamente maiores quando comparadas às respectivas monoterapias. Nesta população, Rasilez<sup>®</sup> HCT 150/12,5 mg a 300/25 mg proporcionou redução da pressão arterial sistólica/diastólica de maneira dose-dependente de 20,6/12,4 mmHg a 24,8/14,5 mmHg; essas reduções foram significativamente superiores às respectivas monoterapias. Houve também uma tendência para taxas maiores de redução da pressão arterial e controle da pressão arterial com Rasilez<sup>®</sup> HCT do que nas respectivas monoterapias em pacientes com risco cardiovascular adicional (diabetes, insuficiência renal ou histórico de doença cardiovascular). A segurança da terapia combinada foi similar às respectivas monoterapias, independentemente da gravidade da hipertensão ou da presença ou ausência de risco cardiovascular adicional. Hipotensão ou eventos adversos relacionados foram incomuns com a terapia combinada e, sem aumento da incidência em pacientes

idosos. Em um estudo randomizado com 880 pacientes não controlados com alisquireno 300 mg, a combinação de alisquireno/hidroclorotiazida 300/25 mg produziu reduções da pressão arterial sistólica/diastólica de 15,8/11,0 mmHg, as quais foram significativamente maiores que as da monoterapia de alisquireno 300 mg. Em outro estudo randomizado com 722 pacientes não controlados com hidroclorotiazida 25 mg, a combinação de alisquireno/hidroclorotiazida 300/25 mg produziu reduções de pressão arterial sistólica/diastólica de 16,7/10,7 mmHg, que foram significativamente maiores que as reduções obtidas com hidroclorotiazida 25 mg.

Em outro estudo clínico, a eficácia e segurança de Rasilez<sup>®</sup> HCT foram avaliadas em 489 pacientes hipertensos obesos que não responderam à hidroclorotiazida 25 mg (pressão arterial sistólica/diastólica basal de 149,4/96,8 mmHg). Nesta população de difícil tratamento, Rasilez<sup>®</sup> HCT proporcionou uma redução da pressão arterial (sistólica/diastólica) de 15,8/11,9 mmHg comparado a 15,4/11,3 mmHg para irbesartana/hidroclorotiazida, 13,6/10,3 mmHg para anlodipino/hidroclorotiazida e 8,6/7,9 mmHg para monoterapia de hidroclorotiazida, com segurança similar a da monoterapia de hidroclorotiazida.

Em um estudo randomizado com 183 pacientes com hipertensão estágio 3 (pressão arterial diastólica  $\geq 105$  e  $< 120$  mmHg), o regime de tratamento com alisquireno com adição opcional de hidroclorotiazida se mostrou seguro e eficaz na redução da pressão arterial.

## **Indicações**

Tratamento da hipertensão.

Rasilez<sup>®</sup> HCT é indicado para o tratamento inicial de pacientes hipertensos com baixa probabilidade de atingir o controle da pressão arterial com monoterapia.

Rasilez<sup>®</sup> HCT é indicado em pacientes cuja pressão arterial não foi controlada com a monoterapia.

Rasilez<sup>®</sup> HCT é indicado para substituição da terapia de pacientes que já estejam recebendo alisquireno e hidroclorotiazida isoladamente na mesma dosagem.

## **Contraindicações**

Hipersensibilidade ao alisquireno, hidroclorotiazida, outras sulfonamidas ou a qualquer excipiente de Rasilez<sup>®</sup> HCT.

Por causa da hidroclorotiazida, Rasilez<sup>®</sup> HCT é contraindicado na gravidez (vide “Gravidez e lactação”), insuficiência hepática grave, insuficiência renal grave [*clearance* (depuração) de creatinina  $< 30$  mL/min], anúria, hipocalcemia refratária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática.

Uso concomitante de alisquireno com BRAs ou IECAs em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

### **Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto**

Rasilez<sup>®</sup> HCT é administrado por via oral. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) e protegido da umidade.

### **Posologia**

A dose recomendada é de um comprimido em dose única diária.

O efeito anti-hipertensivo é manifestado dentro de 1 semana e o efeito máximo é geralmente observado dentro de 4 semanas.

Não deve ser utilizado em combinação com inibidores das enzimas conversoras de angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA) em pacientes com diabetes *mellitus* tipo 2.

Rasilez<sup>®</sup> HCT pode ser administrado com ou sem alimento.

### Tratamento inicial de pacientes hipertensos

Para o tratamento inicial de pacientes hipertensos com baixa probabilidade de controlar a pressão arterial com a monoterapia, a dose inicial recomendada usualmente é de 150/12,5 mg em dose única diária. Se a pressão arterial permanecer não controlada após 2-4 semanas de tratamento, a dose pode ser aumentada para no máximo 300/25 mg de alisquireno/hidroclorotiazida. A dose deve ser individualizada e ajustada de acordo com a resposta clínica do paciente.

### Pacientes não controlados com monoterapia

Um paciente cuja pressão arterial não é controlada com monoterapia pode ter sua medicação trocada para a terapia combinada com Rasilez<sup>®</sup> HCT. Quando clinicamente apropriada, a mudança direta da monoterapia para a combinação fixa de Rasilez<sup>®</sup> HCT pode ser considerada.

### Pacientes tratados adequadamente com comprimidos separados de alisquireno e hidroclorotiazida

Por conveniência, pacientes já recebendo alisquireno e hidroclorotiazida em comprimidos separados podem realizar seu tratamento com um único comprimido de Rasilez<sup>®</sup> HCT contendo as mesmas doses dos componentes.

---

### Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada (vide “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”). Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasilez<sup>®</sup> HCT é contraindicado para pacientes com anúria (vide “Contraindicações”). Rasilez<sup>®</sup> HCT não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min) (vide “Advertências e Precauções” e “Farmacocinética”).

### Insuficiência hepática

Não é necessário nenhum ajuste de dose inicial para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Farmacocinética”). Devido ao componente hidroclorotiazida, Rasilez<sup>®</sup> HCT é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações”).

### Idosos (acima de 65 anos)

Não é necessário nenhum ajuste de dose inicial para pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais (vide “Farmacocinética”).

### Pacientes pediátricos (abaixo de 18 anos)

Rasilez<sup>®</sup> HCT não é recomendado para uso em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos de idade por insuficiência de dados de segurança e eficácia (vide “Farmacocinética”).

## **Advertências e Precauções**

### Risco para disfunção renal / Alterações eletrolíticas séricas

Baseado em experiência com o uso de outras substâncias que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), o alisquireno pode aumentar o potássio, creatinina sérica e ureia no sangue. Aumentos no potássio sérico podem ser exacerbados pelo uso concomitante com outros agentes que atuam no SRAA ou uso com AINEs.

Pacientes com diabetes *mellitus* estão em risco aumentado de apresentarem hipercalemia durante a terapia com alisquireno.

A piora da função renal pode ocorrer em pacientes recebendo alisquireno e outros agentes SRAA ou AINEs concomitantemente, ou naqueles com doença renal pré-existente, diabetes *mellitus* ou outras condições com pré-disposição à disfunção renal tais como hipovolemia, falência cardíaca ou doença hepática.

Consistentemente com os padrões de práticas médicas, recomenda-se monitoramento rigoroso dos eletrólitos séricos para detectar possíveis desequilíbrios eletrolíticos (potássio) no início do tratamento com Rasilez<sup>®</sup> HCT e monitoramento periódico subsequentemente.

O uso concomitante com suplementos de potássio, diuréticos, poupadores de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou outros medicamentos que podem aumentar os níveis de potássio deve ser realizado com cautela.

Diuréticos tiazídicos podem desencadear um novo início de hipocalemia ou a exacerbação pré-existente de hipocalemia. Diuréticos tiazídicos devem ser administrados com cautela em pacientes com condições envolvendo aumento da perda de potássio, por exemplo nefropatias com perda de sal e comprometimento pré-renal (cardiogênico) da função renal. Se a hipocalemia for acompanhada por sinais clínicos (por exemplo fraquezas, parestesia, ou alterações no eletrocardiograma), Rasilez<sup>®</sup> HCT deve ser descontinuado. A correção da hipocalemia e de qualquer hipomagnesemia é recomendada antes de iniciar com tiazidas. As concentrações de potássio e magnésio séricos devem ser verificadas periodicamente. Todos os pacientes que tomam diuréticos tiazídicos devem ser monitorados com relação às alterações nos eletrólitos, particularmente potássio.

A redução do potássio sérico é menos pronunciada com a coadministração de alisquireno do que a observada sob monoterapia com hidroclorotiazida, uma vez que ligação renina-aldosterona é mediada pela angiotensina II (vide “Interações medicamentosas” e “Reações adversas a medicamentos”).

Diuréticos tiazídicos podem precipitar um início de hiponatremia e alcalose hipoclorêmica ou exacerbar a hiponatremia pré-existente. Hiponatremia, acompanhada por sintomas neurológicos (náusea, desorientação progressiva, apatia) foram observados em casos isolados. É recomendado o monitoramento regular da concentração sérica de sódio.

#### Pacientes com insuficiência renal pré-existente

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência renal leve a moderada [*clearance* (depuração) de creatinina > 30 mL/min]. O uso de Rasilez<sup>®</sup> HCT isoladamente ou concomitantemente com outro agente que atua no SRAA não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (*clearance* < 30 mL/min).

#### Pacientes com estenose da artéria renal

Não há dados disponíveis sobre o uso de Rasilez<sup>®</sup> HCT em pacientes com estenose de artéria renal unilateral ou bilateral ou estenose de artéria para pacientes com rim único.

Uma vez que outras drogas que afetam o SRAA podem aumentar a ureia e creatinina séricas em pacientes com estenose da artéria renal bilateral ou unilateral, cautela nestes pacientes deve ser exercida.

#### Pacientes com depleção de sódio e/ou volume

Em pacientes com intensa depleção de sódio e/ou volume (por ex.: aqueles recebendo altas doses de diuréticos), a hipotensão sintomática pode ocorrer após início do tratamento com Rasilez<sup>®</sup> HCT. Esta condição deve ser corrigida antes da administração de Rasilez<sup>®</sup> HCT, ou o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica estrita.

#### Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose inicial é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (vide “Farmacocinética”). Por causa da hidroclorotiazida, Rasilez<sup>®</sup> HCT é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Contraindicações”).

#### Lúpus eritematoso sistêmico

Foi relatado que diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, causam exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico.

#### Outros distúrbios metabólicos

Diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, podem alterar a tolerância à glicose e aumentar os níveis séricos de colesterol, triglicérides e ácido úrico.

Como outros diuréticos, a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico sérico devido ao reduzido *clearance* de ácido úrico e pode provocar ou exacerbar a hiperuricemia, e precipitar gota em pacientes susceptíveis.

As tiazidas diminuem a excreção do cálcio urinário e podem levar a uma leve elevação do cálcio sérico na ausência de desordens conhecidas do metabolismo do cálcio. Considerando que a hidroclorotiazida pode aumentar as concentrações de cálcio, deve ser usado com cautela em pacientes com hipercalcemia. A hipercalcemia marcada não responsiva à retirada da tiazida ou  $\geq 12$  mg/dL, pode ser evidência de um processo de hipercalcemia subjacente independente de tiazida.

Mudanças patológicas na glândula paratireoide de pacientes com hipercalcemia e hipofosfatemia foram observadas em alguns pacientes em terapia prolongada com tiazidas. Se hipercalcemia ocorrer, maiores esclarecimentos de diagnóstico serão necessários.

#### Geral

Reações de hipersensibilidade à hidroclorotiazida são mais prováveis em pacientes com alergia e asma.

#### ciclosporina ou itraconazol

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

#### Reações anafiláticas e angioedema

Reações de hipersensibilidade tais como reações anafiláticas e angioedema foram relatadas durante o tratamento com alisquireno (vide “Reações Adversas a medicamentos”). Em ensaios clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante a terapia com alisquireno com taxas comparáveis às do tratamento com placebo ou hidroclorotiazida. Reações anafiláticas foram relatadas com a experiência pós-comercialização com frequência desconhecida. É necessário especial precaução em pacientes com predisposição a hipersensibilidade. Os pacientes deverão interromper o tratamento imediatamente e devem ser orientados a comunicar ao médico todos os sinais sugestivos de reações alérgicas (em particular, dificuldades em respirar ou engolir, inchaço da face, extremidades, olhos, lábios ou língua). Devem ser iniciadas a terapia apropriada e medidas de monitoramento.

#### Glaucoma Agudo de Ângulo Fechado

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, foi associada com uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e, tipicamente ocorrem dentro de horas até semanas do início do medicamento. O glaucoma agudo de ângulo não tratado pode levar a perda de visão permanente.

O tratamento primário é descontinuar a hidroclorotiazida rapidamente. Tratamento médico ou cirúrgico deve ser considerado se a pressão intraocular permanecer descontrolada. Os fatores de risco para desenvolvimento do glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir histórico de alergia a sulfonamidas ou penicilinas.

#### Gravidez

Não há dados adequados sobre o uso de alisquireno em mulheres grávidas. O alisquireno não foi teratogênico em ratos ou coelhos. No entanto, outras substâncias que agem diretamente no sistema renina-angiotensina-aldosterona têm sido associadas com má-formação fetal grave e óbito neonatal. Assim como para qualquer outro medicamento que age diretamente no SRAA, alisquireno não deve ser usado durante a gravidez ou em mulheres que planejam engravidar. Os médicos que prescrevem qualquer agente que atua no SRAA devem aconselhar mulheres que possam engravidar sobre o risco potencial destes agentes durante a gravidez.



A hidroclorotiazida atravessa a placenta. A exposição intrauterina aos diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, é associada à trombocitopenia ou icterícia neonatais ou fetais, e pode ser associada a outras reações adversas que ocorreram em adultos.

Como não há estudos específicos realizados com esta combinação, Rasilez<sup>®</sup> HCT é contraindicado durante a gravidez ou em mulheres que planejam engravidar (vide “Contraindicações”). Se a gravidez for detectada durante o tratamento, Rasilez<sup>®</sup> HCT deve ser interrompido assim que possível.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez D, portanto, **Rasilez<sup>®</sup> HCT não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### Lactação

Rasilez<sup>®</sup> HCT não é recomendado durante a lactação. A hidroclorotiazida é excretada no leite materno. Não se sabe se o alisquireno é excretado no leite humano. O alisquireno foi secretado no leite de ratas lactantes.

#### Efeito na habilidade de dirigir e operar máquinas

Assim como outros agentes anti-hipertensivos, é aconselhável ter cuidado ao dirigir e operar máquinas.

### **Interações medicamentosas**

#### Rasilez<sup>®</sup> HCT

A coadministração de alisquireno e hidroclorotiazida não causa alterações significativas na exposição farmacocinética (ASC) do estado de equilíbrio ou na concentração máxima ( $C_{máx}$ ) dos dois componentes em voluntários sadios.

- **anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs):** Em pacientes idosos com depleção de volume (incluindo aqueles em tratamento com diuréticos), ou com função renal comprometida, a coadministração de AINEs com os agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona e diuréticos tiazídicos pode resultar na deterioração da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda, que geralmente é reversível. A administração concomitante com AINEs pode atenuar o efeito anti-hipertensivo dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo o alisquireno.

A administração concomitante com AINEs pode enfraquecer as atividades diuréticas e anti-hipertensivas do composto tiazídico de Rasilez<sup>®</sup> HCT. Hipovolemia concomitante pode induzir à falência renal aguda.



O efeito anti-hipertensivo dos agentes que atuam no sistema renina-angiotensina-aldosterona, incluindo o alisquireno, pode ser atenuado por AINEs.

### alisquireno

O alisquireno possui um baixo potencial de interação com outros medicamentos.

Os compostos que foram investigados nos estudos clínicos farmacocinéticos incluíram acenocumarol, atenolol, celecoxibe, fenofibrato, pioglitazona, alopurinol, mononitrato de isossorbida-5, irbesartana, digoxina, ramipril, valsartana, metformina, anlodipino, atorvastatina, cimetidina e hidroclorotiazida, e nenhuma interação clinicamente relevante foi identificada. Como resultado, não é necessário nenhum ajuste de dose para alisquireno ou para esses medicamentos coadministrados.

- **interações com a CYP450:** o alisquireno não inibe as isoenzimas CYP450 (CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e CYP3A4). O alisquireno não induz a CYP3A4. O alisquireno é minimamente metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, portanto não é esperado que o alisquireno afete a exposição sistêmica de substâncias que inibam, induzam ou sejam metabolizadas por essas enzimas.

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

- **substratos Pgp ou inibidores fracos:** nenhuma interação relevante com atenolol, digoxina, anlodipino e cimetidina foi observada. Quando administrado com atorvastatina (80 mg), a ASC e a  $C_{\text{máx}}$  de alisquireno (300 mg) no estado de equilíbrio aumentou por volta de 50%.

- **inibidores moderados de Pgp:** A coadministração de cetoconazol (200 mg) com alisquireno (300 mg) resultou em um aumento de 80% dos níveis plasmáticos de alisquireno (ASC e  $C_{\text{máx}}$ ). Estudos pré-clínicos indicaram que a coadministração de alisquireno e cetoconazol intensifica a absorção gastrointestinal de alisquireno e diminui a excreção biliar. A coadministração de uma dose oral única de 300 mg de alisquireno com 240 mg de verapamil aumentou a ASC e a  $C_{\text{máx}}$  do alisquireno por aproximadamente 2 vezes. Espera-se que a alteração nos níveis plasmáticos de alisquireno na presença de cetoconazol ou verapamil seja dentro da faixa que seria atingida se a dose de alisquireno fosse dobrada; doses de alisquireno até 600 mg, ou duas vezes a maior dose terapêutica recomendada, têm sido relatada como bem tolerada em estudos clínicos controlados. Como resultado, o ajuste de dose do alisquireno não é necessário.

- ***inibidores potentes de Pgp***: um estudo de interação medicamentosa com dose única em sujeitos saudáveis tem mostrado que a ciclosporina (200 e 600 mg) aumenta em aproximadamente 2,5 vezes a  $C_{\text{máx}}$  e em aproximadamente 5 vezes a ASC de alisquireno 75 mg. Em indivíduos saudáveis, itraconazol (100 mg) aumenta a ASC e  $C_{\text{máx}}$  de alisquireno (150 mg) em 6,5 e 5,8 vezes, respectivamente. Portanto, o uso concomitante desses medicamentos com alisquireno não é recomendado (vide “Advertências e Precauções”).

- ***furosemida***: quando alisquireno foi coadministrado com furosemida, a ASC e a  $C_{\text{máx}}$  da furosemida foram reduzidas em 28% e 49% respectivamente. Portanto, é recomendado que estes efeitos sejam monitorados quando iniciar e ajustar a terapia com furosemida para evitar uma possível subutilização.

- ***potássio e diuréticos poupadores de potássio***: baseado na experiência com o uso de outros medicamentos que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o uso concomitante de alisquireno com os seguintes medicamentos pode levar a um aumento do potássio sérico: diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos de sal contendo potássio. Se a coadministração desses medicamentos e suplementos for necessária, recomenda-se cautela (vide “Reações adversas a medicamentos”).

#### hidroclorotiazida

- ***lítio***: aumentos reversíveis nas concentrações séricas do lítio e toxicidade foram relatados durante o uso de inibidores da ECA e tiazídicos. Não há experiência com o uso concomitante de alisquireno e lítio. Portanto, o monitoramento das concentrações séricas de lítio é recomendado durante o uso concomitante.

- ***outros medicamentos anti-hipertensivos***: tiazídicos que potencializam a ação dos medicamentos anti-hipertensivos (por exemplo, guanetidina, metildopa, betabloqueadores, vasodiladores, bloqueadores do canal de cálcio, inibidores da ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) e inibidores diretos de renina).

- ***relaxantes musculoesqueléticos***: tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, potencializam a ação dos relaxantes musculoesqueléticos tais como derivados de curare.

- ***medicamentos que afetam os níveis séricos de potássio***: a hipocalemia provocada pelos tiazídicos pode ser aumentada por administração concomitante de diuréticos caluréticos, corticosteroides, ACTH, anfotericina, carbenoxolona, penicilina G e derivados do ácido salicílico ou antiarrítmicos (vide “Advertências e Precauções”).

- ***medicamentos que afetam os níveis séricos de sódio***: o efeito hiponatrêmico dos diuréticos pode ser intensificado através da administração concomitante de medicamentos tais como antidepressivos, antipsicóticos, antiepilépticos, entre outros. É aconselhável cautela no uso prolongado destes medicamentos (vide “Advertências e Precauções”).

- **medicamentos antidiabéticos:** tiazídicos podem alterar a tolerância à glicose. Pode ser necessário o ajuste de dose de insulina e agentes antidiabéticos orais.
- **glicosídeos digitálicos:** hipocalemia ou hipomagnesemia induzida por tiazídicos pode ocorrer como efeito indesejável, favorecendo o aparecimento de arritmias cardíacas induzidas por digitálicos.
- **alopurinol:** A coadministração de diuréticos tiazídicos (incluindo hidroclorotiazida) pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.
- **amantadina:** A coadministração de diuréticos tiazídicos (incluindo hidroclorotiazida) pode aumentar o risco de reações adversas provocadas pela amantadina.
- **agentes antineoplásicos** (por exemplo, ciclofosfamida, metrotexato): o uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode reduzir a excreção renal de agentes citotóxicos e aumenta os efeitos mielossupressores.
- **agentes anticolinérgicos:** a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos pode ser aumentada pelos agentes anticolinérgicos (por ex.: atropina, biperideno), aparentemente causado pela diminuição da motilidade gastrointestinal e da taxa de esvaziamento do estômago. Reciprocamente, os medicamentos pró-cinéticos tais como cisaprida podem diminuir a biodisponibilidade dos diuréticos tiazídicos.
- **resinas de troca iônica:** a absorção de diuréticos tiazídicos, incluindo hidroclorotiazida, é diminuída pela colestiramina ou colestipol. No entanto, escalonando a dosagem de hidroclorotiazida e resina, tal como hidroclorotiazida no mínimo 4 horas antes ou de 4 – 6 horas após administração de resinas, potencialmente reduzem a interação.
- **vitamina D:** a administração de diuréticos tiazídicos, incluindo a hidroclorotiazida, com vitamina D ou com sais de cálcio podem potencializar o aumento do cálcio sérico.
- **ciclosporina:** tratamento concomitante com ciclosporina pode aumentar o risco de complicações de hiperuricemia e gota.
- **sais de cálcio:** o uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode levar a hipercalcemia pelo aumento da reabsorção tubular de cálcio.
- **diazóxido:** os diuréticos tiazídicos podem aumentar os efeitos hiperglicêmicos do diazóxido.
- **metildopa:** existem relatos na literatura de ocorrência de anemia hemolítica com uso concomitante de hidroclorotiazida e metildopa.
- **álcool, barbitúricos ou narcóticos:** a administração concomitante dos diuréticos tiazídicos com álcool, barbitúricos ou narcóticos podem potencializar a hipotensão ortostática.
- **aminas pressoras:** a hidroclorotiazida pode reduzir a resposta das aminas pressoras tais como, noradrenalina, porém a significância clínica desses efeitos não é suficiente para excluir o uso delas.

### **Reações adversas a medicamentos**

A segurança de Rasilez<sup>®</sup> HCT foi avaliada em 9 estudos clínicos com mais de 3.900 pacientes, incluindo mais de 700 tratados por 6 meses, e 190 por um ano. A incidência de eventos adversos não apresentou associação com sexo, idade, índice de massa corporal ou etnia. O tratamento com Rasilez<sup>®</sup> HCT teve uma incidência geral de experiências adversas nas doses de até 300/25 mg, similar ao placebo. Os eventos adversos foram geralmente moderados e de natureza transitória, e raramente requereram descontinuação da terapia. A reação adversa mais comum é a diarreia.

As reações adversas (Tabela 1) estão listadas de acordo com a frequência, da mais frequente primeiro, utilizando a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); muito raro ( $< 1/10000$ ), incluindo casos isolados.

Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade.

#### Informação adicional da combinação

*Diarreia:* é uma reação adversa dose-relacionada do alisquireno. Em estudos clínicos controlados, a incidência de diarreia em pacientes tratados com Rasilez<sup>®</sup> HCT foi baixa e não maior que em pacientes tratados com alisquireno ou hidroclorotiazida isolados.

*Potássio sérico:* em estudo clínico placebo-controlado, os efeitos opostos de alisquireno (150 mg ou 300 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg ou 25 mg) sobre potássio sérico foram aproximadamente equilibrados na maioria dos pacientes.

Monitoramento rigoroso de potássio sérico para detectar possível desequilíbrio eletrolítico deve ser realizado no início da terapia com Rasilez<sup>®</sup> HCT e monitoramento periódico subsequentemente.

#### Informação adicional dos componentes individuais

Reações adversas previamente relatadas com um dos componentes isoladamente podem ocorrer com Rasilez<sup>®</sup> HCT, mesmo se não observados em ensaios clínicos.

#### *alisquireno*

O tratamento com alisquireno em doses de até 300 mg foi bem tolerado com uma incidência geral de eventos adversos similar ao placebo. Os eventos adversos foram geralmente moderados e de natureza transitória e raramente requereram descontinuação da terapia. A reação adversa mais comum é a diarreia. Outras reações adversas que ocorreram durante

o tratamento com alisquireno incluíram erupção cutânea e angioedema. Em estudos clínicos controlados, o angioedema ocorreu raramente durante tratamento com alisquireno (0,3%) com taxas comparáveis ao tratamento com placebo (0,4%) ou hidroclorotiazida (0,2%). A incidência de tosse foi similar em pacientes tratados com placebo (0,6%) e alisquireno (0,9%).

**Tabela 1**

<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Comum:	Diarreia
<b>Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo</b>	
Incomum:	Erupção cutânea Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> e necrólise epidérmica tóxica
<b>Distúrbios do sistema imune</b>	
Rara:	Hipersensibilidade
<b>Investigações</b>	
Comum:	Hipercalcemia
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Comum:	Tontura
<b>Distúrbios renais e urinários</b>	
Incomum:	Insuficiência renal
Rara:	Falência renal
<b>Distúrbios vasculares</b>	
Incomum:	Hipotensão

**Hemoglobina e hematócrito:** pequenas diminuições de hemoglobina e hematócrito (reduções médias de aproximadamente 0,05 mmol/L e 0,16 percentual do volume, respectivamente) foram observadas. Nenhum paciente descontinuou o tratamento por causa da anemia. Este efeito é também visto com outros agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona, tais como inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores do receptor de angiotensina II.

**Potássio sérico:** aumentos do potássio sérico foram leves e raros em pacientes com hipertensão essencial, tratados apenas com alisquireno. No entanto, em um estudo onde alisquireno foi usado em combinação com inibidor da enzima conversora de angiotensina

(IECA) em uma população diabética, aumentos do potássio sérico foram mais frequentes (5,5%) (vide “Contraindicações”).

Monitoramento de eletrólitos e função renal é indicado durante a utilização de alisquireno (vide “Advertências e Precauções”).

**Experiência pós-comercialização (frequência desconhecida):** reações anafiláticas (vide “Advertências e Precauções”); edema periférico; aumento da creatinina sanguínea.

#### hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida tem sido extensamente prescrita há muitos anos, frequentemente em doses mais altas do que as contidas no Rasilez® HCT. As seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes tratados com diuréticos tiazídicos isoladamente, incluindo a hidroclorotiazida:

*Muito comum:* principalmente em altas doses, hipocalemia, aumento de lipídeos no sangue.

*Comum:* urticária e outras formas de erupções, diminuição do apetite, náusea leve e vômito, hipotensão ortostática, que pode ser agravada por álcool, anestésicos ou sedativos, impotência, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia.

*Rara:* reação de fotossensibilidade, desconforto abdominal, constipação, diarreia, colestase ou icterícia, arritmias, dor de cabeça, tontura, distúrbio do sono, depressão, parestesia, diminuição visual, trombocitopenia, algumas vezes com púrpura, hipercalcemia, hiperglicemia, glicosúria e agravamento do estado metabólico do diabetes.

*Muito rara:* vasculite com necrose e necrólise epidérmica tóxica, reações do tipo lúpus eritematoso cutâneo, reativação do lúpus eritematoso cutâneo, pancreatite, leucopenia, agranulocitose, falência da medula óssea, anemia hemolítica, reações de hipersensibilidade, insuficiência respiratória incluindo pneumonite e edema pulmonar, alcalose hiperclorêmica.

#### **Reações adversas do medicamento obtidas através da experiência pós-comercialização**

As seguintes reações adversas foram identificadas baseadas na experiência pós-comercialização. Considerando que estas reações são relatos espontâneos de uma população de tamanho desconhecido, nem sempre é possível estimar com certeza as suas frequências. Portanto, a frequência denominada é “não-conhecida”.

*Frequência não-conhecida:* Insuficiência renal aguda, distúrbios renais, anemia aplástica, eritema multiforme, febre, espasmos musculares, astenia, glaucoma agudo de ângulo fechado.

### **Superdose**

Não há dados relatados disponíveis sobre superdose em humanos. As manifestações mais prováveis de superdose devem ser hipotensão, relacionada ao efeito anti-hipertensivo de alisquireno e hidroclorotiazida. Caso a hipotensão sintomática ocorra, tratamento de suporte deve ser iniciado.

Em um estudo realizado em pacientes com Doença Renal em Estágio Final submetidos à hemodiálise, o *clearance* de diálise de alisquireno foi baixo (< 2% do *clearance* oral). Portanto, a diálise não é adequada para tratar superexposição ao alisquireno.

### **Armazenagem**

Manter o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) em sua embalagem original. Proteger da umidade.

### **TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS – 1.0068.1062

Farm. Resp.: Virginia da Silva Giraldi - CRF-SP 15.779



**Importado por:** Novartis Biociências S.A.

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

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Novartis Farma S.p.A., Torre Annunziata, Itália.

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

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

BPI 19.07.12

2012-PSB/GLC-0559-e