

cilazapril

Anti-hipertensivo, inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA)

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Vascase®

Nome genérico: cilazapril

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações:

Uso oral.

- Comprimidos (ranhurados) 1 mg em caixas com 28 comprimidos revestidos.
- Comprimidos (ranhurados) 2,5 mg em caixas com 14 e 28 comprimidos revestidos.
- Comprimidos (ranhurados) 5,0 mg em caixas com 14 e 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO**Composição**

Princípio ativo: cada comprimido de **Vascase®** contém 1, 044 mg ou 2,610 mg ou 5,220 mg de cilazapril na forma monoidratada, que corresponde respectivamente à 1 mg, 2,5 mg e 5,0 mg de cilazapril como base livre.

Excipientes:

- Comprimidos (ranhurados) 1 mg: lactose, amido, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.
- Comprimidos (ranhurados) 2,5 mg: lactose, amido, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.
- Comprimidos (ranhurados) 5,0 mg: lactose, amido, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Solicitamos a gentileza de ler cuidadosamente as informações abaixo. Caso não esteja seguro a respeito de determinado item, favor informar ao seu médico.

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O **Vascase®** contém em sua fórmula uma substância, o cilazapril, indicado para pessoas com pressão alta. **Vascase®** é eficaz em todos os graus de hipertensão essencial bem como na hipertensão renal

É destinado ao tratamento de primeira linha. O efeito anti-hipertensivo de **Vascase®** manifesta-se, normalmente, uma hora após sua administração; seu efeito máximo é obtido entre três a sete horas após a administração. **Vascase®** está indicado também para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, usualmente em associação com digitálicos e/ou diuréticos.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Vascase® é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão arterial essencial e renal. **Vascase®** está indicado também para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, geralmente como terapia adjunta aos digitálicos e/ou diuréticos.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Você não deverá tomar **Vascase®** se for alérgico a qualquer substância contida no comprimido. Informe ao seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Advertências

Como outros inibidores da ECA, **Vascase®** deve ser usado com cautela em pacientes com estenose aórtica ou obstrução ao fluxo.

A dose inicial recomendada de 0,5 mg deve ser estritamente seguida em idosos com insuficiência cardíaca crônica em uso de altas doses de diuréticos.

Precauções

Gerais

Como outros inibidores de ECA devem ser usados com cautela em pacientes com estenose aórtica ou com obstrução de fluxo de saída.

Insuficiência Hepática: Raramente, os inibidores da ECA tem sido associados com a síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática e eventualmente morte.

O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Pacientes em uso de inibidores da ECA que desenvolvem icterícia ou elevação de transaminases devem interromper a medicação e seguir acompanhamento clínico.

Neutropenia: Neutropenia e agranulocitose foram raramente descritas com o uso de inibidores da ECA. Monitorização periódica da contagem de leucócitos deve ser considerada em pacientes com doença vascular e renal como lupus eritematoso sistêmico, escleroderma ou em pacientes recebendo terapêutica imunossupressora especialmente aqueles que apresentam também comprometimento da função renal.

Hipotensão sintomática: Ocasionalmente, tem sido relatada hipotensão sintomática associada ao uso de inibidores da ECA, particularmente em pacientes com depressão de sódio ou volume em decorrência de vômitos, diarreia, pré-tratamento com diuréticos, dieta pobre em sódio ou após diálise.

A hipotensão deve ser tratada com o paciente em repouso na posição supina com a infusão de salina ou expansores de volume. O paciente deve ser reavaliado e se os sintomas persistirem a dose do inibidor da ECA deve ser diminuída ou a medicação deve ser interrompida.

Pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar queda de pressão acentuada com o uso de inibidores da ECA. Entretanto, não foi reportado, em estudos clínicos, nenhum caso de hipotensão sintomática com o uso de 0,5 mg de Cilazapril.

Potássio sérico: A administração concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio, podem levar ao aumento do potássio sérico, particularmente em pacientes com comprometimento da função renal. Deste modo, se estes forem utilizados concomitantemente, a dose de cilazapril deve ser reduzida.

Principais interações medicamentosas

Geralmente não se deve dar lítio com inibidores de ECA. Inibidores de ECA reduzem o *clearance* renal do lítio e adicionam um risco de toxicidade do lítio.

Um efeito aditivo pode ser observado quando **Vascase®** for administrado em combinação com outros agentes que diminuem a pressão arterial.

Os diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio administrados junto com **Vascase®** podem levar a aumentos do potássio sérico, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

Assim como ocorre com os demais inibidores da ECA, o uso concomitante de **Vascase®** e um anti-inflamatório não esteróide pode diminuir o efeito anti-hipertensivo de **Vascase®**. Isto parece

não ocorrer em pacientes tratados com **Vascase®** antes da administração de anti-inflamatórios não esteróides.

Não houve aumento das concentrações plasmáticas de digoxina quando **Vascase®** foi administrado concomitantemente. Não foram observadas interações clinicamente significantes quando **Vascase®** foi administrado concomitantemente a nitratos, diuréticos tiazídicos, furosemida, bloqueadores de receptores H₂ e anticoagulantes cumarínicos.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Apesar de não haver experiências específicas com **Vascase®**, o uso de inibidores da ECA durante a gravidez humana tem sido associado com oligohidrâminos, restrição de desenvolvimento intrauterino, hipotensão neonatal, anúria e displasia tubular renal.

Adicionalmente, exposição fetal a inibidores de ECA durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido associada a aumento de risco de malformações do sistema nervoso central (microcefalia e spina bifida) e cardiovascular (defeito no septo ventricular e atrial, estenose pulmonar, ducto arterioso patente) e também um aumento do risco de malformação do rim.

Pacientes grávidas devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto e não devem tomar **Vascase®** durante a gravidez.

Desconhece-se o fato de **Vascase®** passar para o leite materno, mas tendo em vista que os dados disponíveis em animais mostram a presença do cilazaprilato no leite de rata, não se deve administração de **Vascase®** a mulheres no período de amamentação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso.

Assim como outros inibidores de ECA, queda de desempenho em atividades que requerem alerta mental completo (exemplo dirigir veículo a motor) não é esperado com **Vascase®**. No entanto, nota-se que tontura pode ocorrer ocasionalmente.

Este medicamento é contra-indicado em crianças (não há estudos a respeito). Na população geriátrica, a dose inicial é de 0,5 mg e o paciente deve ser acompanhado de perto, principalmente se estiver utilizando altas doses de diurético para tratar a insuficiência cardíaca.

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.

4. Posologia

Vascase® deve ser administrado uma vez ao dia. Como a ingestão de alimentos não exerce influência clinicamente significativa em sua absorção, o **Vascase®** pode ser administrado antes ou após a refeição. A dose deve ser sempre administrada no mesmo horário.

Instruções posológicas especiais

Hipertensão essencial: A dose inicial recomendada é de 1 a 1,25 mg uma vez ao dia. A posologia deverá ser ajustada individualmente de acordo com a resposta da pressão arterial. A dose geralmente varia de 2,5 a 5,0 mg uma vez ao dia. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada com 5 mg de **Vascase®** uma vez ao dia, um diurético não poupador de potássio poderá ser administrado concomitantemente, em dose baixa, para aumentar o efeito anti-hipertensivo.

Hipertensão renal: O tratamento com **Vascase®** deve ser iniciado com dose de 0,5 mg ou menos, uma vez que os inibidores da ECA podem determinar, nesses pacientes, maior diminuição da pressão arterial do que nos pacientes com hipertensão essencial. A dose de manutenção deve ser ajustada individualmente.

Pacientes hipertensos em uso de diuréticos: O diurético deve ser suspenso 2 a 3 dias antes do início do tratamento com **Vascase®** para reduzir a possibilidade de hipotensão sintomática. Ele poderá ser reiniciado posteriormente caso seja necessário. A dose inicial recomendada de **Vascase®** nestes pacientes é de 0,5 mg uma vez ao dia.

Insuficiência cardíaca congestiva: **Vascase®** pode ser usado como tratamento adjunto ao digital e/ou diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg uma vez ao dia, sob supervisão médica. A dose deverá ser aumentada para a menor dose de manutenção, 1 mg ao dia, dependendo da tolerabilidade e estado clínico. Novos ajustes de dose devem ser realizados até o alcance da dose de manutenção entre 1 a 2,5 mg dia, de acordo com a tolerabilidade e a resposta clínica do paciente. A dose máxima em geral é de 5 mg uma vez ao dia.

Estudos clínicos mostraram que o *clearance* de cilazaprilato estava correlacionado com o *clearance* de creatinina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A recomendação de dose especial deve, portanto ser seguida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e com insuficiência na função .

Insuficiência renal: Doses reduzidas podem ser necessárias em pacientes com disfunção renal, dependendo do *clearance* de creatinina.

Tabela 1: Programa de dosagem recomendado para pacientes com insuficiência renal

<i>Clearance</i> de creatinina	Dose inicial de Vascase® (cilazapril)	Dose máxima de Vascase® (cilazapril)
> 40 ml/min	1 mg uma vez ao dia	5 mg uma vez ao dia
10-40 ml/min	0,5 mg uma vez ao dia	2,5 mg uma vez ao dia
< 10 ml/min	0,25 - 0,5 mg uma ou duas vezes por semana, de acordo com a pressão arterial	-----

Cirrose hepática: Em casos incomuns de pacientes com cirrose hepática que requerem tratamento com cilazapril, este deve ser iniciado com cautela na dose máxima de 0,5 mg ao dia, devido ao risco de hipotensão.

Pacientes idosos com hipertensão: O tratamento com **Vascase®** deve ser iniciado com 0,5 a 1,25 mg uma vez ao dia. Em seguida, a dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a tolerância individual, estado e resposta clínica.

Pacientes idosos com insuficiência cardíaca crônica: A dose inicial recomendada de 0,5 mg deve ser acompanhada com cautela em pacientes idosos com insuficiência cardíaca crônica que recebem altas doses de diuréticos.

Crianças: Segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Portanto, a administração de cilazapril não é recomendada em crianças.

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 mastigado.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. **Vascase®** é, em geral, bem tolerado. Na maioria dos casos os efeitos adversos são transitórios, em grau leve ou moderado, não sendo necessária a interrupção do tratamento. Cefaléia e vertigens foram as reações mais freqüentemente relatadas pelos pacientes em tratamento com **Vascase®**. Outras reações adversas que ocorreram em menos de 2% dos pacientes tratados foram fadiga, hipotensão, dispepsia, náuseas, eritema e tosse. Esses efeitos foram observados, no mesmo grau de incidência, durante tratamento com outros inibidores da ECA.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A administração de **Vascase®** até 160 mg em doses únicas a voluntários sadios não demonstrou efeitos indesejáveis sobre a pressão arterial, sendo os dados relativos à superdosagem escassos em pacientes. As manifestações mais prováveis são hipotensão, a qual pode ser grave, hipercalemia, hiponatremia e insuficiência renal com acidose metabólica. O tratamento deve ser principalmente de suporte e sintomático. Se necessário, cilazaprilato, a forma ativa do **Vascase®** pode ser parcialmente eliminada do organismo através da hemodiálise. Terapia específica com angiotensinamida pode ser considerada se a terapia convencional não for efetiva.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Vascase® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Prazo de validade:

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Vascase® é um inibidor específico da enzima conversora da angiotensina (ECA), de ação prolongada, que suprime a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e portanto a conversão da angiotensina I em angiotensina II, que é um potente vasoconstritor.¹ Nas doses recomendadas, o efeito de **Vascase®** em pacientes hipertensos ou pacientes com insuficiência cardíaca crônica é mantido por mais de 24 horas.

Em pacientes com função renal normal, o potássio sérico geralmente permanece dentro do limite da normalidade durante o tratamento com **Vascase®**. Nos pacientes em uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio, o potássio sérico pode aumentar. ²

Farmacocinética

O cilazapril, após absorvido, é rapidamente convertido em sua forma ativa, o cilazaprilato. A ingestão de alimentos imediatamente antes da administração de **Vascase®** retarda e reduz ligeiramente sua absorção, porém, isto é clinicamente irrelevante. A biodisponibilidade do cilazaprilato oral, baseado em dados obtidos em exames de urina, é de aproximadamente 60%. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de duas horas após administração e estão diretamente relacionadas à dose. O cilazaprilato inalterado é eliminado pelos rins, sua meia-vida é de nove horas após uma única dose diária.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal: Em pacientes com disfunção renal, as concentrações plasmáticas do cilazaprilato são mais elevadas do que nos pacientes com função renal normal, porque seu *clearance* diminui quando o *clearance* da creatinina é baixo. Não há eliminação em pacientes com insuficiência renal grave, mas hemodiálise reduz as concentrações de cilazapril e cilazaprilato até um certo limite.

Pacientes idosos: Em pacientes idosos, cujas funções renais forem normais para a idade, as concentrações de cilazaprilato no plasma podem ser até 40% mais altas e o *clearance* até 20% mais baixo em comparação com pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática: Em pacientes com cirrose no fígado concentrações plasmáticas aumentadas e redução do *clearance* renal e plasmático foram observados, com um importante efeito no cilazapril em vez de seu metabólito ativo, cilazaprilato.

Insuficiência cardíaca crônica: Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, o *clearance* de cilazaprilato está correlacionado com o *clearance* de creatinina. Portanto, os ajustes de dose além dos recomendados para pacientes com insuficiência renal não são necessários.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão

Vascase® induz a redução da pressão diastólica e sistólica tanto em posição supina como em pé, geralmente sem provocar hipotensão ortostática. **Vascase®** é eficaz em todos os graus de hipertensão essencial assim como na hipertensão renal. Seu efeito anti-hipertensivo manifesta-se, normalmente, uma hora após sua administração, com efeito máximo observado entre três a sete horas após sua administração. Em geral, o ritmo cardíaco mantém-se estável. **Vascase®** não ocasiona taquicardia reflexa, embora possam ocorrer pequenas alterações do ritmo cardíaco clinicamente insignificantes. Em alguns pacientes, a redução da pressão arterial pode se atenuar ao final do período de intervalo entre as dosagens. O efeito anti-hipertensivo de **Vascase®** é mantido estável mesmo durante tratamento a longo prazo. Não foi observada elevação rápida da pressão arterial após interrupção abrupta do medicamento³

Em pacientes hipertensos com disfunção renal moderada a grave, a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal normalmente permanecem inalterados com **Vascase®**, apesar da diminuição, clinicamente significativa, da pressão arterial. ⁴

Como ocorre com outros inibidores da ECA, os efeitos redutores da pressão arterial determinados pelo **Vascase®** podem ser menos pronunciados em pacientes da raça negra do que em outras raças. Entretanto, estas diferentes respostas, em função da raça, não são evidentes quando o **Vascase®** é administrado em combinação com a hidroclorotiazida. ⁵

Insuficiência Cardíaca Crônica

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, o sistema simpático e renina-angiotensina-aldosterona geralmente estão ativados, levando ao aumento da vasoconstrição sistêmica e retenção de sódio e água. Ao suprimir o sistema renina-angiotensina-aldosterona, **Vascase®** melhora a insuficiência cardíaca reduzindo a resistência vascular sistêmica (pós-carga) e a pressão do leito capilar pulmonar (pré-carga) em pacientes em uso de diuréticos e/ou digital. Além disso, a tolerância ao exercício destes pacientes aumenta significativamente, demonstrando melhora na qualidade de vida. Os efeitos hemodinâmicos e clínicos ocorrem imediatamente e são persistentes.⁶

Referências bibliográficas

1. Natoff IL, Nixon JS, Francis RJ, et al.

Biological properties of the angiotensin-converting enzyme inhibitor cilazapril

J Cardiovasc Pharmacol 1985;7:569-80

2. Deget F, Brogden RN

Cilazapril: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in cardiovascular disease

Drugs 1991;41:799-820

3. Kleinbloesem CH

Cilazapril clinical pharmacology summary

Research Report B-113363, July 6, 1988

4. Bailey J, Kovacs JL, Marcus N, et al.

Multicenter study evaluating the short-term and long-term efficacy and safety of cilazapril (Inhibace®) therapy in patients with severe hypertension Protocol N 3121 D/K 11416

Research Report M-130488, August 1988

5. Sánchez RA, Traballi CA, Marcó EJ, et al.

Long-term evaluation of cilazapril in severe hypertension

Am J Med 1989;87:56S-60S.

6. Doessegger L, Nielsen T, Preston C, Arabatzis N

Heart failure therapy with cilazapril: an overview

J Cardiovasc Pharmacol 1994;24(3):S38-S41

3. INDICAÇÕES

Vascase® é indicado para o tratamento de todos os graus de hipertensão arterial essencial e renal. **Vascase®** está indicado também para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, geralmente como terapia adjunta aos digitálicos e/ou diuréticos.

4. CONTRA INDICAÇÕES

Vascase® está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade ao cilazapril ou a outros inibidores da ECA e em pacientes com história prévia de angioedema causado por inibidores da ECA.

Vascase®, como outros inibidores da ECA, é contra-indicado durante a gravidez e lactação.

5. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Vascase® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Prazo de validade:

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa).

6. POSOLOGIA

Vascase® deve ser administrado uma vez ao dia. Como a ingestão de alimentos não exerce influência clinicamente significativa em sua absorção, o **Vascase®** pode ser administrado antes ou após a refeição. A dose deve ser sempre administrada no mesmo horário.

Instruções posológicas especiais

Hipertensão essencial: A dose inicial recomendada é de 1 a 1,25 mg uma vez ao dia. A posologia deverá ser ajustada individualmente de acordo com a resposta da pressão arterial. A dose geralmente varia de 2,5 a 5,0 mg uma vez ao dia. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada com 5 mg de **Vascase®** uma vez ao dia, um diurético não poupador de potássio poderá ser administrado concomitantemente, em dose baixa, para aumentar o efeito anti-hipertensivo.

Hipertensão renal: O tratamento com **Vascase®** deve ser iniciado com dose de 0,5 mg ou menos, uma vez que os inibidores da ECA podem determinar, nesses pacientes, maior diminuição da pressão arterial do que nos pacientes com hipertensão essencial. A dose de manutenção deve ser ajustada individualmente.

Pacientes hipertensos em uso de diuréticos: O diurético deve ser suspenso 2 a 3 dias antes do início do tratamento com **Vascase®** para reduzir a possibilidade de hipotensão sintomática. Ele poderá ser reiniciado posteriormente caso seja necessário. A dose inicial recomendada de **Vascase®** nestes pacientes é de 0,5 mg uma vez ao dia.

Insuficiência cardíaca congestiva: **Vascase®** pode ser usado como tratamento adjunto ao digital e/ou diuréticos em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg uma vez ao dia, sob supervisão médica. A dose deverá ser aumentada para a menor dose de manutenção, 1 mg ao dia, dependendo da tolerabilidade e estado clínico. Ajustes de dose adicionais devem ser realizados de acordo com a tolerabilidade e a resposta clínica do paciente. A dose máxima em geral é de 5 mg uma vez ao dia.

Estudos clínicos mostraram que o *clearance* de cilazaprilato estava correlacionado com o *clearance* de creatinina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A recomendação de dose especial deve, portanto ser seguida em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e com insuficiência na função renal.

Insuficiência renal: Doses reduzidas podem ser necessárias em pacientes com disfunção renal, dependendo do *clearance* de creatinina.

Tabela 1: Programa de dosagem recomendado para pacientes com insuficiência renal

Clearance de creatinina	Dose inicial de Vascase® (cilazapril)	Dose máxima de Vascase® (cilazapril)
> 40 ml/min	1 mg uma vez ao dia	5 mg uma vez ao dia
10-40 ml/min	0,5 mg uma vez ao dia	2,5 mg uma vez ao dia
< 10 ml/min	0,25 - 0,5 mg uma ou duas vezes por semana, de acordo com a pressão arterial	-----

Cirrose hepática: Em casos incomuns de pacientes com cirrose hepática que requerem tratamento com cilazapril, este deve ser iniciado com cautela na dose máxima de 0,5 mg ao dia, devido ao risco de hipotensão.

Pacientes idosos com hipertensão: O tratamento com **Vascase®** deve ser iniciado com 0,5 a 1,25 mg uma vez ao dia. Em seguida, a dose de manutenção deve ser ajustada de acordo com a tolerância individual, estado e resposta clínica.

Pacientes idosos com insuficiência cardíaca crônica: A dose inicial recomendada de 0,5 mg deve ser acompanhada com cautela em pacientes idosos com insuficiência cardíaca crônica que recebem altas doses de diuréticos.

Crianças: Segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Portanto, a administração de cilazapril não é recomendada em crianças.

7. ADVERTÊNCIAS

Como outros inibidores da ECA, **Vascase®** deve ser usado com cautela em pacientes com estenose aórtica ou obstrução ao fluxo.

Insuficiência Hepática: Raramente, os inibidores da ECA tem sido associados com a síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática e eventualmente morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Pacientes em uso de inibidores da ECA que desenvolvem icterícia ou elevação de transaminases devem interromper a medicação e seguir acompanhamento clínico.

Neutropenia: Agranulocitose e neutropenia foram raramente reportados com inibidores da ECA. Monitoramento periódico da contagem de leucócitos deve ser considerado em pacientes com

doença vascular de colágeno e doença renal como lúpus eritematoso sistêmico e escleroderma, ou em pacientes recebendo terapia imunossupressora, especialmente quando eles também possuem função renal comprometida.

Hipotensão sintomática: Ocasionalmente, tem sido relatada hipotensão sintomática associada ao uso de inibidores da ECA, particularmente em pacientes com depleção de sódio ou volume em decorrência de vômitos, diarreia, pré-tratamento com diuréticos, dieta pobre em sódio ou após diálise.

Hipotensão aguda deve ser tratada colocando-se o paciente em posição supina, podendo ser necessária infusão de solução salina ou expansores de volume. Após restauração do volume, o tratamento com **Vascase®** pode ser mantido. Entretanto, se os sintomas persistirem, a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva podem apresentar diminuição acentuada na pressão arterial em resposta aos inibidores da ECA. Entretanto, não foi observada hipotensão sintomática em estudos clínicos de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva que iniciaram o tratamento com 0,5 mg de **Vascase®**.

Insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal, pode ser necessária a redução da posologia em função do *clearance* de creatinina. Tratamento com inibidores da ECA pode levar ao aumento da uréia e/ou creatinina sérica. Apesar destas alterações serem normalmente reversíveis após descontinuação de **Vascase®** e/ou diuréticos, casos de disfunção renal grave e, raramente, insuficiência renal aguda têm sido relatados. Nestes pacientes, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento.

Potássio sérico: A administração concomitante de diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio pode levar ao aumento de potássio sérico, principalmente em pacientes com insuficiência renal. Portanto, se o uso concomitante destes agentes estiver indicado, a dose deve ser reduzida quando **Vascase®** for iniciado, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorados cuidadosamente.

Cirurgia/anestesia: O uso de inibidores da ECA em combinação com drogas anestésicas que também têm efeitos na diminuição da pressão arterial, pode ocasionar hipotensão. Se isto ocorrer, está indicada expansão de volume por infusão intravenosa e, se essas medidas não forem suficientes, infusão de angiotensina II.

Hipersensibilidade / edema angioneurótico: edema angioneurótico foi relatado em pacientes sendo tratados com enzimas inibidoras de conversão de angiotensina.

Hemodiálise / anafilaxia: Embora seu mecanismo não esteja ainda estabelecido, existem evidências clínicas de que a hemodiálise ou hemofiltração com membranas de alto fluxo de

poliacrilonitrato metalil sulfato ou LDL aferese, em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o **Vascase®**, pode causar anafilaxia ou reações anafilactóides incluindo choque. Portanto, estes procedimentos devem ser evitados nestes pacientes.

Reações anafilactóides podem ocorrer também em pacientes que se submetem à dissensibilização enquanto recebem inibidores da ECA. Cilazapril deve ser suspenso antes do início da dissensibilização. Além disso, cilazapril não deve ser substituído por um beta bloqueador nesta situação.

Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a deficiência *Lapp* de lactose ou má absorção de galactose-glucose não devem tomar este medicamento.

Diabetes: A administração de inibidores da ECA em pacientes diabéticos pode potencializar o efeito de agentes hipoglicemiantes orais e insulina.

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Apesar de não haver experiências específicas com **Vascase®**, o uso de inibidores da ECA durante a gravidez humana tem sido associado com oligohidrâminos, restrição de desenvolvimento intrauterino, hipotensão neonatal, anúria e displasia tubular renal.

Adicionalmente, exposição fetal a inibidores de ECA durante o primeiro trimestre de gravidez tem sido associados a aumento do risco de malformações dos sistema nervosos central (microcefalia e spina bifida) e cardiovascular (defeito no sépto ventricular e atrial, estenose pulmonar, persistência do ducto arterioso) e também um aumento do risco de malformação do rim.

Pacientes grávidas devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto e não devem tomar **Vascase®** durante a gravidez.

Desconhece-se o fato de **Vascase®** passar para o leite materno, mas tendo em vista que os dados disponíveis em animais mostram a presença do cilazaprilato no leite de rata, não se deve administração de **Vascase®** a mulheres no período de amamentação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas, quando for o caso

Assim como outros inibidores de ECA, queda da performance em atividades que requerem alerta mental completo (exemplo dirigir veículo a motor) não é esperado com **Vascase®**. No entanto, nota-se que tontura pode ocorrer ocasionalmente.

8. USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso em idosos

A dose inicial recomendada de 0,5 mg deve ser estritamente seguida em idosos com insuficiência cardíaca crônica em uso de altas doses de diuréticos.

Uso em pediatria

A segurança e a eficácia do **Vascase®** não foram ainda estabelecidas em crianças.

Há poucos estudos na literatura ainda sobre o uso de **Vascase®** na infância mas os estudos disponíveis demonstraram eficácia na insuficiência cardíaca congestiva.

9. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Geralmente não se deve dar lítio com inibidores de ECA. Inibidores de eca reduzem o *clearance* renal do lítio e adicionam um disco de toxicidade do lítio.

Um efeito aditivo pode ser observado quando **Vascase®** for administrado em combinação com outros agentes que diminuem a pressão arterial.

Os diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio administrados junto com **Vascase®** podem levar a aumentos do potássio sérico, particularmente em pacientes com insuficiência renal.

Assim como ocorre com os demais inibidores da ECA, o uso concomitante de **Vascase®** e um anti-inflamatório não esteróide pode diminuir o efeito anti-hipertensivo de **Vascase®**. Isto parece não ocorrer em pacientes tratados com **Vascase®** antes da administração de anti-inflamatórios não esteróides.

Não houve aumento das concentrações plasmáticas de digoxina quando **Vascase®** foi administrado concomitantemente. Não foram observadas interações clinicamente significantes quando **Vascase®** foi administrado concomitantemente a nitratos, diuréticos tiazídicos, furosemida, bloqueadores de receptores H₂ e anticoagulantes cumarínicos.

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Vascase® é, em geral, bem tolerado. Cefaléia e vertigens foram as reações mais freqüentemente relatadas pelos pacientes em tratamento com **Vascase®**.

Experiência pós comercialização

Vascase® é usualmente bem tolerado. Na maioria dos casos, efeitos colaterais são transitórios, de grau leve a moderado, e não requerem descontinuação da terapia. Os eventos adversos

mais comuns incluem tosse seca, vermelhidão da pele, hipotensão, vertigem, fadiga, dor de cabeça, e náusea, dispepsia e outros distúrbios gastrintestinais.

Desordens do sistema linfático e sangue: Desordens do sangue foram reportadas com inibidores de ECA e incluem neutropenia e agranulocitose (especialmente em pacientes com deficiência renal e aqueles com desordens vasculares de colágeno como lupus eritromatoso sistêmico e escleroderma), trombocitopenia e anemia.

Desordens cardíacas: Hipotensão pronunciada pode ocorrer no início da terapia com inibidores de ECA, particularmente em pacientes com insuficiência cardíaca e em pacientes com volume ou sódio depletados. Infarto do miocárdio e derrame foram reportados e podem relacionar-se com quedas na pressão sanguínea em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou doença cérebro vascular. Outro efeito cardiovascular que ocorreu inclui taquicardia, palpitação, e dor no peito.

Desordens gastrintestinais: Como outros inibidores da ECA, casos isolados de pancreatite, em alguns casos fatais, foram reportados em pacientes em uso de **Vascase®**.

Desordens hepatobiliares: Casos únicos de desordens da função do fígado, como testes da função do fígado aumentada (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, GT gama) e hepatite colestática com ou sem necrose, foram relatados.

Em estudos clínicos sobre insuficiência cardíaca crônica, tonteira e tosse foram os sintomas mais freqüentemente relatados em pacientes usando **Vascase®**.

Desordens do sistema imune: Assim como ocorre com outros inibidores da ECA, angioedema foi relatado, embora raramente, nos pacientes usando **Vascase®**. Uma vez que esta síndrome pode estar associada ao edema de laringe, o uso de **Vascase®** deve ser interrompido e imediatamente instituído tratamento apropriado, quando ocorrer envolvimento da face, lábios, língua, glote e/ou laringe.

Desordens dos tecidos subcutâneos e pele: Vermelhidão da pele (incluindo eritema multiforme e necrose de toxicidade epidérmica) podem ocorrer, fotosensibilidade, alopecia e outras reações de hipersensibilidade também foram reportadas.

Desordens urinárias e renais: Casos isolados de insuficiência renal aguda têm sido relatados em pacientes com insuficiência cardíaca grave, estenose de artéria renal ou distúrbios renais.

Achados laboratoriais:

Alterações clinicamente relevantes nos valores dos testes laboratoriais possíveis ou provavelmente relacionados ao tratamento com **Vascase®** raramente têm sido observadas. Aumentos insignificantes e na maioria dos casos reversíveis da uréia e creatinina têm sido observados nos pacientes usando **Vascase®**. Tais alterações são mais prováveis de ocorrer em

pacientes com estenose da artéria renal ou insuficiência renal, mas elas também foram ocasionalmente observadas em pacientes com funções renais normais, particularmente naqueles que fazem uso concomitante de diuréticos.

11. SUPERDOSE

A administração de **Vascase®** até 160 mg em doses únicas a voluntários sadios não demonstrou efeitos indesejáveis sobre a pressão arterial, sendo os dados relativos à superdosagem escassos em pacientes. As manifestações mais prováveis são hipotensão, a qual pode ser grave, hipercalemia, hiponatremia e insuficiência renal com acidose metabólica. O tratamento deve ser principalmente de suporte e sintomático. Se necessário, cilazaprilato, a forma ativa do **Vascase®** pode ser parcialmente eliminada do organismo através da hemodiálise. Terapia específica com angiotensinamida pode ser considerada se a terapia convencional não for efetiva.

12. ARMAZENAGEM

Vascase® deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Prazo de validade

Este medicamento possui prazo de validade a partir da data de fabricação (vide embalagem externa).

MS-1.0100.0181

Farm. Resp.: Guilherme N. Ferreira - CRF-RJ nº 4288

Fabricado por **Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.**

Est. dos Bandeirantes, 2020 CEP 22710-104 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.009.945/0023-39

Indústria Brasileira

Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº do lote, data de fabricação, prazo de validade: vide cartucho.

CDS 2.0