

Formatado: À direita

Vascase® Plus

cilazapril + hidroclorotiazida

Excluído: Roche

Formatado: Tabulações:
17,25 cm, À esquerda + Não
em 14,6 cm

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

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Vascase® Plus

Nome genérico: cilazapril + hidroclorotiazida

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

Comprimidos revestidos (ranhurados). Uso oral. Caixa com 28 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

Composição

Princípios ativos: cada comprimido revestido contém 5 mg de cilazapril + 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes: lactose, amido de milho, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio e 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® Plus** contém em sua formulação duas substâncias: o cilazapril, um agente anti-hipertensivo e a hidroclorotiazida, um diurético.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

É indicado para o tratamento da pressão alta.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

O **Vascase® Plus** só deve ser usado quando receitado pelo médico. Este medicamento é bem tolerado pela maioria dos pacientes, porém, informe seu médico:

- Se estiver tomando outros medicamentos e quais são eles. Não use e não misture remédios por conta própria;
- Caso ocorra gravidez durante o tratamento com **Vascase® Plus**, informe imediatamente a seu médico;

Precauções e Advertências

Gerais: **Vascase® Plus** não deve ser utilizado em pacientes com estenose aórtica ou obstrução de via de saída de ventrículo esquerdo.

Insuficiência hepática: Os inibidores da ECA tem sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante, e ocasionalmente a morte. O mecanismo da síndrome é desconhecido. Pacientes em uso de inibidores de ECA que

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

desenvolverem icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar a medicação e receber acompanhamento médico adequado.

Neutropenia: Neutropenia e agranulocitose foram descritas com o uso de inibidores da ECA. A monitorização periódica do leucograma de pacientes com doença vascular e renal como lupus eritematoso sistêmico e escleroderma, ou em pacientes recebendo terapêutica imunossupressora deve ser considerada particularmente naqueles com comprometimento da função renal.

Potássio Sérico: O efeito hipocalêmico da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito do cilazapril.

Em estudos clínicos, a hipercalemia foi raramente vista em pacientes em uso de **Vascase®Plus**. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus*, e o uso de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, e/ou substitutos de sal contendo potássio, os quais devem ser utilizados com cautela se o paciente estiver em uso de **Vascase®Plus**. A monitorização freqüente do potássio sérico deve ser realizada se estes fatores de risco estiverem presentes.

Efeitos Metabólicos e Endócrinos: As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem causar elevação dos níveis séricos de cálcio de modo intermitente na ausência de outros distúrbios do metabolismo do cálcio. Hipercalemia acentuada pode desvendar a presença de um hiperparatireoidismo oculto. Tiazidas devem ser interrompidas antes de serem realizados testes para a função das paratireóides.

A hidroclorotiazida tem sido associada a ataques agudos de porfiria e deve ser evitada em pacientes portadores de porfiria.

Hiperuricemia pode ocorrer e mesmo precipitar ataques de gota em pacientes em uso de tiazidas.

Diabetes: A administração de inibidores de ECA em pacientes com diabetes *mellitus* pode potencializar o efeito hipoglicemiante dos hipoglicemiantes orais ou da insulina.

Hiperglicemia pode ocorrer com o uso de diuréticos tiazídicos em pacientes diabéticos. O ajuste da dose de insulina ou do hipoglicemiante oral pode ser necessário. O diabetes *mellitus* latente pode se tornar manifesto durante o uso de diuréticos tiazídicos.

Cirurgia, anestesia: O uso de inibidores da ECA em combinação com anestésicos em cirurgia podem apresentar efeitos hipotensores e produzir hipotensão arterial. Se tal ocorrer, deve-se proceder com infusão de volume intravenoso para expansão volumétrica e se a hipotensão for resistente a tais medidas, a infusão de angiotensina II está indicada.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: Edema angioneurótico foi descrito em pacientes tratados com inibidores da ECA incluindo o **Vascase®Plus**.

As reações de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes com ou sem história prévia de alergia ou asma brônquica com o uso de tiazídicos.

Hemodiálise/anafilaxia: Embora o mecanismo envolvido não esteja bem estabelecido, há evidências clínicas que a hemodiálise com membranas de alto fluxo de poliacrilamida metalilsulfato, hemofiltração ou aférese de LDL, se realizadas em pacientes em uso de inibidores da ECA, incluindo o cilazapril, podem ocasionar uma reação de anafilaxia ou reação anafilatóide incluindo choque, pondo em risco a vida do paciente. Nestes pacientes tais procedimentos devem ser evitados.

As reações anafiláticas também podem ocorrer em pacientes em processo de dissensibilização com veneno de cobra ou abelha que estiverem em uso de inibidores da ECA. Deste modo, o cilazapril deve ser interrompido antes do processo de dissensibilização.

Pacientes com problemas hereditários de intolerância a galactose, a deficiência de *Lapp* lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar esta medicação.

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

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 disco de toxicidade do lítio.

Outras drogas que aumentaram a toxicidade foram relatadas quando administradas com tiazídicos incluindo alopurinol e tetraciclina.

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

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

Gravidez e amamentação

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

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

Embora não haja nenhuma experiência com **Vascase® Plus**, o uso de inibidores da ECA na gravidez humana tem sido associada com oligohidrâmino, restrição de crescimento intra-uterino, hipotensão neonatal, anúria e displasia tubular renal. Ademais, a exposição fetal aos inibidores de ECA durante o primeiro trimestre da gravidez tem sido associada com o aumento do risco de malformações cardiovasculares (septo atrial e/ou ventricular, estenose pulmonar, *ductus arteriosus* patente) e sistema nervoso central (microcefalia, spina bífida) e risco aumentado de malformações renais.

Tiazidas atravessam a barreira placentária e podem ocasionar icterícia neonatal, trombocitopenia e alterações eletrolíticas após o uso materno. A redução do volume sanguíneo materno pode afetar a perfusão placentária.

Vascase® Plus não deve ser administrado a mulheres grávidas.

Mulheres que estejam amamentando devem informar o médico desta condição, antes de iniciar o tratamento com **Vascase® Plus**.

Não é conhecido se o cilazaprilato passa para o leite materno, mas estudos em ratos indicam que sim. A hidroclorotiazida passa para o leite materno. **Vascase® Plus** não deve ser usado em mulheres que estiverem amamentando.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Como ocorre com outros inibidores ECA, não se espera um prejuízo de desempenho em atividades que requeiram alerta mental completa (por exemplo, dirigir um veículo motorizado), com a administração com **Vascase® Plus**. Entretanto, pode ocorrer tontura ocasionalmente (vide Reações Adversas).

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

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. MODO DE USO

Aspecto físico

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

Os comprimidos revestidos de **Vascase® Plus** possuem um formato oval cilíndrico e uma coloração vermelha pálido.

Vascase® Plus deve ser administrado uma vez ao dia. Como a ingestão de alimentos não apresenta uma influência clinicamente significativa em sua absorção, o **Vascase® Plus** pode ser administrado antes ou após as refeições.

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido, sempre às mesmas horas, todos os dias.

Via de administração: *uso oral.*

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 o aparecimento de reações desagradáveis.

Geralmente **Vascase® Plus** é bem aceito, mas, às vezes, podem surgir durante o tratamento sintomas como: náuseas, dor de cabeça, vertigens, sensação de fraqueza, tosse, vermelhidão na pele.

Pode ocorrer hiperglicemia em pacientes diabéticos, pela presença do componente diurético hidroclorotiazida na formulação do produto. Caso isso ocorra, o médico deverá ajustar a dose de insulina ou recomendar o uso de agentes hipoglicemiantes.

Queda da pressão arterial caracterizada por tontura ou escurecimento de vista pode surgir em pacientes em tratamento com **Vascase® Plus**. Nesses casos, recomenda-se que o paciente fique deitado e logo que possível entre em contato com o seu médico.

6. CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

Não se dispõe de informações específicas sobre o tratamento de superdosagem com **Vascase® Plus**. O tratamento deve ser interrompido e o paciente deve procurar auxílio médico/hospitalar.

7. CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades e efeitos

Vascase® Plus é uma combinação de cilazapril (um inibidor da enzima conversora da angiotensina) e de hidroclorotiazida (um diurético tiazídico). Quando combinados, os efeitos anti-hipertensivos do cilazapril e da hidroclorotiazida são aditivos, resultando em melhor resposta anti-hipertensiva do que a dos dois componentes administrados isoladamente.

Vascase® Plus é altamente eficaz no tratamento da hipertensão e seu efeito se mantém durante 24 horas. O cilazapril é convertido em seu metabólito ativo, o cilazaprilato, um inibidor específico de

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

longa ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) que suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona e dessa forma a conversão da angiotensina I inativa para angiotensina II, o qual é um potente vasoconstritor. A hidroclorotiazida é um diurético que aumenta a atividade da renina plasmática e a secreção da aldosterona resultando na diminuição do potássio sérico. O cilazapril, por bloqueio do eixo angiotensina/aldosterona, atenua a perda do potássio associada com o uso do diurético.

O uso em associação de cilazapril com a hidroclorotiazida resulta em uma maior redução da pressão arterial através de mecanismos complementares.

Farmacocinética

Após administração oral do **Vascase® Plus**, o cilazapril é absorvido e rapidamente convertido em sua forma ativa, o cilazaprilato. A biodisponibilidade do cilazaprilato, baseada em dados obtidos em exames de urina, é de aproximadamente 60%. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas dentro de duas horas. O cilazaprilato é eliminado sob forma inalterada pelos rins com uma meia-vida de nove horas.

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida após administração oral de **Vascase® Plus**. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas duas horas após a administração. A biodisponibilidade da hidroclorotiazida, após administração oral, baseada em dados obtidos em exames de urina, é de aproximadamente 65%. A hidroclorotiazida é eliminada de forma inalterada pelos rins, com uma meia-vida de 7 a 11 horas.

Os valores de AUC aumentam proporcionalmente para o cilazaprilato e a hidroclorotiazida à medida em que se aumentam as doses de cilazapril e hidroclorotiazida. Os parâmetros farmacocinéticos do cilazaprilato não são alterados quando se aumentam as doses da hidroclorotiazida. A administração concomitante de cilazapril com a hidroclorotiazida não altera a biodisponibilidade do cilazaprilato, do cilazapril ou da hidroclorotiazida. A ingestão de alimentos junto com a administração de cilazapril e hidroclorotiazida retarda o $t_{m\acute{a}x}$ do cilazaprilato em 1,5 horas, reduz a $C_{m\acute{a}x}$ em 24%, retarda o $t_{m\acute{a}x}$ da hidroclorotiazida em 1,4 horas, reduz a $C_{m\acute{a}x}$ em 14%, sem afetar a biodisponibilidade de ambas as drogas como demonstrado pelo valor de AUC (0 → 24) indicando que há uma influência na taxa mas não na extensão da absorção.

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 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.

Segurança pré-clínica

Teratogenicidade

Fototoxicidade foi observado com os inibidores da ECA em animais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

Estudos realizados com **Vascase® Plus** demonstraram que a combinação de cilazapril e hidroclorotiazida, administrados uma vez ao dia em diversas doses, reduziu estatisticamente e clinicamente a pressão sanguínea sistólica e diastólica, comparado ao placebo 24 horas após a administração. A combinação em diversas doses produziu uma redução de pressão sanguínea significativamente maior, estatisticamente e clinicamente, que quaisquer dos dois componentes individuais. Em pacientes que não responderam a cilazapril 5 mg, administrado como monoterapia, a adição de hidroclorotiazida a uma dose baixa de 12,5 mg, uma vez ao dia, melhorou substancialmente a resposta ao tratamento. A combinação é eficaz independente da idade, sexo ou raça.

Referência bibliográfica

1. Vascase Plus Clinical Expert Report from EU-NDA, 1º de Dezembro, 1992; Parte I - Volume 1 de 29, pag. 316 – 402.
2. Beute R, et al.
Cilazapril/Hydrochlorothiazide Integrated Efficacy Summary
Research Report N-130679, June 26, 1992
3. Hart C, et al.
Cilazapril/Hydrochlorothiazide Integrated Safety Summary
Research Report N-130678, June 29, 1992
4. Eichler DA, Poole LJS
A summary of preclinical drug safety studies with cilazapril (Ro 31-2848)
Research Report W-141005, April 14, 1988
5. Eichler DA, Waterfall JF, Holmes SW, et al.
Cilazapril (VASCACE/ INHIBACE): Expert report on the pharmacotoxicological documentation of the application for marketing authorisation of cilazapril (Preclinical Expert Report)
Research Report W-141106, October 20, 1988
6. Minsker DH, Bagdon WJ, MacDonald JS, et al.
Maternotoxicity and fetotoxicity of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril, in rabbits
Fundam Appl Toxicol 1990;14:461-70

3. INDICAÇÕES

Tratamento da hipertensão arterial essencial em pacientes que não estabilizaram sua pressão com o uso individual das duas drogas (cilazapril e hidroclorotiazida).

4. CONTRA INDICAÇÕES

O **Vascase® Plus** está contra-indicado em pacientes hipersensíveis ao cilazapril ou a quaisquer inibidores da ECA, a diuréticos tiazídicos ou outras drogas derivadas da sulfonamida, em pacientes com antecedentes de edema angioneurótico relacionado a qualquer inibidor da ECA e pacientes com anúria.

O **Vascase® Plus** está contra-indicado durante a gravidez e lactação.

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

Cuidados de conservação:

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

Como a ingestão de alimentos não apresenta uma influência clinicamente significativa em sua absorção, o **Vascase® Plus** pode ser administrado antes ou após as refeições.

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido, sempre às mesmas horas, todos os dias.

Via de administração: *uso oral.*

6. POSOLOGIA

Posologia padrão para adultos: **Vascase® Plus** deve ser administrado uma vez ao dia. Como a ingestão de alimentos não apresenta uma influência clinicamente significativa em sua absorção, o **Vascase® Plus** pode ser administrado antes ou após as refeições. A dose deve ser tomada sempre à mesma hora do dia.

Instruções posológicas especiais

Pacientes com insuficiência renal: quando se faz necessária terapia diurética concomitante em pacientes com insuficiência renal grave, é preferível usar um diurético de alça, ao invés de tiazídicos, associado ao cilazapril; portanto, o uso de **Vascase® Plus** não é recomendado para pacientes portadores de insuficiência renal severa.

Cirrose de fígado: Não foram realizados estudos farmacocinéticos com **Vascase® Plus** em pacientes com cirrose de fígado. Porque hipotensão significativa pode ocorrer em pacientes com cirrose de fígado tratados com doses padrão dos inibidores da ECA, deve-se ter cautela em eventos indesejáveis que pacientes com cirrose de fígado exigem tratamento com **Vascase® Plus**.

Pacientes sob terapia com diuréticos: em pacientes que vêm sendo tratados com diuréticos, ocasionalmente pode ocorrer hipotensão sintomática após a dose inicial de cilazapril. Para reduzir a possibilidade de hipotensão os diuréticos devem, se possível, ser descontinuados 2 ou 3 dias antes do início do tratamento com cilazapril. Se a descontinuação do diurético não for possível, o paciente deve ser monitorado por várias horas após a tomada, até a estabilização da pressão arterial.

Pacientes idosos: os estudos clínicos demonstraram que a eficácia e a tolerabilidade da associação cilazapril e hidroclorotiazida, administrada concomitantemente, é similar em pacientes jovens ou idosos.

Uso em pediatria: não é recomendável o uso de **Vascase® Plus** em crianças, uma vez que a segurança e a eficácia do produto não foram estabelecidas em crianças.

7. ADVERTÊNCIAS

Gerais:

Vascase® Plus não deve ser utilizado em pacientes com estenose aórtica ou obstrução de via de saída de ventrículo esquerdo.

Insuficiência hepática: Os inibidores da ECA tem sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante, e ocasionalmente a morte. O mecanismo da síndrome é desconhecido. Pacientes em uso de inibidores de ECA que desenvolverem icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar a medicação e receber acompanhamento médico adequado.

Neutropenia: Neutropenia e agranulocitose foram descritas com o uso de inibidores da ECA. A monitorização periódica do leucograma de pacientes com doença vascular e renal como lupus eritematoso sistêmico e escleroderma, ou em pacientes recebendo terapêutica imunossupressora deve ser considerada particularmente naqueles com comprometimento da função renal.

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

Potássio Sérico: O efeito hipocalêmico da hidroclorotiazida é atenuado pelo efeito do cilazapril.

Em estudos clínicos, a hipercalemia foi raramente vista em pacientes em uso de **Vascase®Plus**. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus*, e o uso de diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, e/ou substitutos de sal contendo potássio, os quais devem ser utilizados com cautela se o paciente estiver em uso de **Vascase®Plus**. A monitorização freqüente do potássio sérico deve ser realizada se estes fatores de risco estiverem presentes.

Efeitos Metabólicos e Endócrinos: As tiazidas reduzem a excreção urinária de cálcio e podem causar elevação dos níveis séricos de cálcio de modo intermitente na ausência de outros distúrbios do metabolismo do cálcio. Hipercalemia acentuada pode desvendar a presença de um hiperparatireoidismo oculto. Tiazidas devem ser interrompidas antes de serem realizados testes para a função das paratireóides.

A hidroclorotiazida tem sido associada a ataques agudos de porfíria e deve ser evitada em pacientes portadores de porfíria.

Hiperuricemia pode ocorrer e mesmo precipitar ataques de gota em pacientes em uso de tiazidas.

Diabetes: A administração de inibidores de ECA em pacientes com diabetes *mellitus* pode potencializar o efeito hipoglicemiante dos hipoglicemiantes orais ou da insulina.

Hiperglicemia pode ocorrer com o uso de diuréticos tiazídicos em pacientes diabéticos. O ajuste da dose de insulina ou do hipoglicemiante oral pode ser necessário. O diabetes *mellitus* latente pode se tornar manifesto durante o uso de diuréticos tiazídicos.

Cirurgia, anestesia: O uso de inibidores da ECA em combinação com anestésicos em cirurgia podem apresentar efeitos hipotensores e produzir hipotensão arterial. Se tal ocorrer, deve-se proceder com infusão de volume intravenoso para expansão volumétrica e se a hipotensão for resistente a tais medidas, a infusão de angiotensina II está indicada.

Hipersensibilidade/edema angioneurótico: Edema angioneurótico foi descrito em pacientes tratados com inibidores da ECA incluindo o **Vascase®Plus**.

As reações de hipersensibilidade podem ocorrer em pacientes com ou sem história prévia de alergia ou asma brônquica com o uso de tiazídicos.

Hemodiálise/anafilaxia: Embora o mecanismo envolvido não esteja bem estabelecido, há evidências clínicas que a hemodiálise com membranas de alto fluxo de poliacrilamida metalilsulfato, hemofiltração ou aférese de LDL, se realizadas em pacientes em uso de inibidores da ECA, incluindo o cilazapril, podem ocasionar uma reação de anafilaxia ou reação anafilatóide incluindo choque, pondo em risco a vida do paciente. Nestes pacientes tais procedimentos devem ser evitados.

As reações anafiláticas também podem ocorrer em pacientes em processo de dissensibilização com veneno de cobra ou abelha que estiverem em uso de inibidores da ECA. Deste modo, o cilazapril deve ser interrompido antes do processo de dissensibilização.

Pacientes com problemas hereditários de intolerância a galactose, a deficiência de *Lapp* lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar esta medicação.

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.

Embora não haja nenhuma experiência com **Vascase® Plus**, o uso de inibidores da ECA na gravidez humana tem sido associada com oligohidrâmino, restrição de crescimento intrauterino, hipotensão neonatal, anúria e displasia tubular renal. Ademais, a exposição fetal aos inibidores de ECA durante o primeiro trimestre da gravidez tem sido associada com o aumento do risco de

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

malformações cardiovasculares (septo atrial e/ou ventricular, estenose pulmonar, *ductus arteriosus* patente) e sistema nervoso central (microcefalia, spina bífida) e risco aumentado de malformações renais.

Tiazidas atravessam a barreira placentária e podem ocasionar icterícia neonatal, trombocitopenia e alterações eletrolíticas após o uso materno. A redução do volume sanguíneo materno pode afetar a perfusão placentária.

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

Lactação

Desconhece-se se o cilazaprilato passa para o leite materno, porém, estudos em animais indicam a presença de cilazaprilato no leite da rata. A hidroclorotiazida passa para o leite materno. **Vascase® Plus** não deve ser administrado no período de amamentação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Como ocorre com outros inibidores ECA, não se espera um prejuízo do desempenho em atividades que requeiram alerta mental completa (por exemplo, dirigir um veículo motorizado), com a administração com **Vascase® Plus**. Entretanto, pode ocorrer tontura ocasionalmente (vide Reações Adversas).

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

Idosos: Os estudos clínicos de segurança, eficácia e tolerabilidade do **Vascase® Plus** foram similares em hipertensos idosos e em jovens.

Crianças: Critérios de segurança e eficácia nas crianças não estão bem estabelecidos. Deste modo, **Vascase® Plus** não é recomendado na infância.

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.

Outras drogas que aumentaram a toxicidade foram relatados quando administrados com tiazídicos incluindo alopurinol e tetraciclina.

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

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

10. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Experiência pós-marketing

O **Vascase® Plus** é, em geral, bem tolerado. Na maioria dos casos, os efeitos adversos foram transitórios, em grau moderado ou leve, não sendo necessária a interrupção do tratamento.

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 severas falhas na pressão sanguínea em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou doença

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 F.R
EG.004.03

cérebro vascular. Outro efeito cardiovascular que ocorreu inclui taquicardia, palpitação, e dor no peito.

Desordens Gastrointestinais: Casos isolados de pancreatite, em alguns casos fatais, foram reportados com os inibidores da ECA incluindo **Vascase® Plus**.

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.

Desordens do sistema imune: Assim como ocorre com outros inibidores da ECA, angioedema foi relatado, embora raramente, nos pacientes usando **Vascase® Plus**. Uma vez que esta síndrome pode estar associada ao edema de laringe, o uso de **Vascase® Plus** 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 de múltiplas formas e necrose de toxidade epidérmica) pode ocorrer com inibidores da ECA; 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.

Desordens do mediastino, torácica e respiratória: Pneumonites intersticiais agudas e edema pulmonar agudo são raros, mas complicações potencialmente perigosas podem ocorrer em pacientes recebendo tiazídicos devido a uma reação de hipersensibilidade.

Achados laboratoriais

Alterações clinicamente relevantes nos valores dos testes laboratoriais possíveis ou provavelmente relacionadas ao tratamento com **Vascase® Plus** muito raramente têm sido observadas. Foram relatadas incidência aumentada de neutropenia/leucopenia, elevação das enzimas hepáticas e diminuição do sódio sérico. Entretanto, em estudos clínicos controlados observou-se uma menor incidência global de anormalidades clínicas laboratoriais com o uso de **Vascase® Plus** em relação ao placebo. Nenhum dos pacientes tratados com **Vascase® Plus** necessitou descontinuar o tratamento devido a anormalidades laboratoriais.

11. SUPERDOSE

Não se dispõe de informações específicas sobre o tratamento de superdosagem com **Vascase® Plus**. As possíveis manifestações são hipotensão, o qual pode ser severo, hiperpotassemia, hiponatremia e insuficiência renal com acidoses metabólicas. O tratamento deve ser principalmente sintomático e auxiliar. Se indicado, cilazapril pode ser parcialmente removido do corpo por hemodiálise. Terapia específica com angiotensina pode ser considerado se a terapia convencional for ineficaz.

12. ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C).

MS-1.0100.0537

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

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 **F.R**
EG.004.03

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 1.0

Excluído: ¶
Vascase Plus (cilazapril +
hidroclorotiazida)¶
MEDICAMENTO NOVO –
Notificação de alteração de
texto de bula / CDS 1.0¶
SET/2007 **F.R**
EG.004.03