

Vascase[®]

(cilazapril)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
1 mg, 2,5 mg e 5 mg

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

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 1 mg em caixa contendo 28 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 2,5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Vascase® 1 mg** contém:

Princípio ativo: 1,044 mg de cilazapril na forma monoidratada, correspondente a 1 mg de cilazapril como base livre.

Excipientes: lactose, amido, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de **Vascase® 2,5 mg** contém:

Princípio ativo: 2,610 mg de cilazapril na forma monoidratada, correspondente a 2,5 mg de cilazapril como base livre.

Excipientes: lactose, amido, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e óxido de ferro amarelo.

Cada comprimido revestido de **Vascase® 5 mg** contém:

Princípio ativo: 5,220 mg de cilazapril na forma monoidratada, correspondente a 5,0 mg de cilazapril como base livre.

Excipientes: lactose, amido, hipromelose, talco, estearil fumarato de sódio, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Hipertensão

Vascase® promove 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 renovascular. Seu efeito anti-hipertensivo manifesta-se, normalmente, uma hora após sua administração, com efeito máximo observado entre três a sete horas após sua administração. **Vascase®** não ocasiona taquicardia reflexa, embora pequenas alterações do ritmo cardíaco clinicamente insignificantes possam ocorrer. Em geral, o ritmo cardíaco mantém-se estável. Em alguns pacientes, a redução da pressão arterial pode ser atenuada ao final do período de intervalo entre as dosagens. O efeito anti-hipertensivo de **Vascase®** permanece constante, mesmo durante tratamento a longo prazo. Não foi observada elevação rápida da pressão arterial após interrupção abrupta do medicamento.

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

Como ocorre com outros inibidores da ECA, os efeitos redutores da pressão arterial determinados por **Vascase®** podem ser menos acentuados em pacientes negros que em outras etnias. Entretanto, essas diferenças de respostas em função da etnia não são evidentes quando **Vascase®** é administrado em combinação com a hidroclorotiazida.

Insuficiência cardíaca congestiva

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, os sistemas simpático e renina-angiotensina-aldosterona geralmente estão ativados, levando ao aumento da vasoconstricção sistêmica e à retenção de sódio e água. Ao bloquear 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 que usam diuréticos e/ou digitálicos. Além disso, a tolerância ao exercício desses pacientes aumenta significativamente, demonstrando melhora na qualidade de vida. Os efeitos hemodinâmicos e clínicos ocorrem imediatamente e são persistentes.

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. Doesegger L, Nielsen T, Preston C, Arabatzis N. Heart failure therapy with cilazapril: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(3):S38-S41.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Vascase® é um inibidor específico da enzima conversora da angiotensina (ECA), de ação prolongada, que bloqueia a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e, portanto, a conversão da angiotensina I em angiotensina II, um potente vasoconstritor. Nas doses recomendadas, o efeito de **Vascase®** em pacientes hipertensos ou pacientes com insuficiência cardíaca congestiva se mantém 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 poupadões de potássio, o potássio sérico pode aumentar.

Farmacocinética

Absorção

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 isso é clinicamente irrelevante. A biodisponibilidade do cilazaprilato após dose oral de cilazapril, baseada 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.

Eliminação

O cilazaprilato é eliminado inalterado pelos rins, sua meia-vida é de nove horas, após dose única diária.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal: em pacientes com disfunção renal, as concentrações plasmáticas de cilazaprilato são mais elevadas que nos pacientes com função renal normal, já que sua depuração diminui quando o *clearance* da creatinina é baixo. Não há eliminação em pacientes com insuficiência renal grave, mas a hemodiálise reduz, até certo ponto, as concentrações de cilazapril e cilazaprilato.

Pacientes idosos: em pacientes idosos com função renal normal para a idade, as concentrações de cilazaprilato no plasma podem ser até 40% mais altas e a depuração até 20% mais baixa em comparação com pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática: em pacientes com cirrose hepática, foram observados efeitos importantes nas concentrações plasmáticas (aumento) e na depuração renal e plasmática (redução) de cilazapril, mas não de seu metabólito ativo, cilazaprilato.

Insuficiência cardíaca congestiva: em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, a depuração de cilazaprilato está correlacionada com o *clearance* de creatinina. Portanto, os ajustes de dose, além dos recomendados para pacientes com insuficiência renal, não são necessários.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vascase® está contraindicado a pacientes com hipersensibilidade ao cilazapril, a qualquer outro componente do comprimido revestido ou a outros inibidores da ECA e a pacientes com história prévia de angioedema causado por inibidores da ECA, assim como angioedema idiopático ou hereditário. **Vascase®**, como outros inibidores da ECA, é contraindicado durante a gravidez e a lactação.

O uso concomitante de alisquireno e **Vascase®** em pacientes com diabetes *mellitus* ou insuficiência renal (TFG < 60 mL/min/1,73 m²) é contraindicado (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gestação e lactação

Categoria de risco na gravidez: D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Vascase®, como outros inibidores da ECA, é contraindicado durante a gravidez e lactação. Pacientes grávidas devem ser informadas dos riscos potenciais para o feto e não devem tomar **Vascase®** durante a gravidez.

Não se sabe se **Vascase®** passa para o leite materno, mas tendo em vista que dados em animais mostram a presença de cilazaprilato no leite de ratas. **Vascase®** não deve ser administrado a mulheres no período de amamentação e deve-se optar por tratamentos alternativos cujo perfil de segurança tenha sido estabelecido para utilização durante a amamentação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estenose aórtica / Cardiomiotropia hipertrófica: inibidores da ECA devem ser usados com precaução por pacientes com distúrbios cardíacos obstrutivos (estenose mitral, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica), pois o débito cardíaco não pode aumentar para compensar a vasodilatação sistêmica e há risco de hipotensão grave.

Hipotensão: inibidores da ECA podem causar hipotensão grave, sobretudo no início do tratamento. Na primeira dose, a hipotensão é mais provável de ocorrer em pacientes cujo sistema renina-angiotensina-aldosterona está ativado, como na hipertensão renovascular ou outras causas de hipoperfusão renal, depleção de sódio ou de volume ou tratamento prévio com outros vasodilatadores. Essas condições podem coexistir, particularmente com insuficiência cardíaca grave.

A hipotensão deve ser tratada com repouso na posição supina e com expansão de volume. O tratamento com **Vascase®** pode ser mantido, após restauração do volume, mas deve ser administrado em dose mais baixa ou interrompido, se a hipotensão persistir. Pacientes com risco de hipotensão devem iniciar o tratamento com **Vascase®** sob supervisão médica, com dose inicial baixa e cuidadoso ajuste posológico. Se possível, a terapia diurética deve ser descontinuada temporariamente.

Cuidado semelhante deve ser tomado com os pacientes com angina pectoris ou doença cerebrovascular, nos quais a hipotensão pode causar isquemia miocárdica ou cerebral.

Hipersensibilidade / Angioedema: angioedema (inchaço grave que pode envolver a face, lábios, língua, laringe ou trato gastrintestinal) tem sido associado a inibidores da ECA, com incidência de 0,1% - 0,5%. O angioedema por inibidores da ECA pode apresentar-se como episódios recorrentes de edema facial, o que pode

levar à suspensão do tratamento, ou como edema orofaríngeo agudo e potencial obstrução das vias aéreas, com risco à vida, o que requer tratamento de emergência. Uma forma variante é o angioedema do intestino, que tende a ocorrer dentro das primeiras 24 a 48 horas de tratamento. Pacientes com histórico de angioedema não relacionado a inibidores da ECA podem apresentar maior risco (vide CONTRAINDICAÇÕES).

O uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR) ou inibidores da enzima dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV), pode levar a um aumento do risco de angioedema. O uso concomitante de inibidores de mTOR ou DPP-IV com inibidores da ECA deve ser cauteloso (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Anafilaxia

Hemodiálise: anafilaxia ocorreu em pacientes hemodialisados com membranas de alto fluxo (por exemplo, AN69) que recebiam inibidores da ECA. Deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma classe diferente de agente anti-hipertensivo nesses pacientes.

Aférese para lipoproteínas de baixa densidade (LDL): pacientes que recebiam inibidores da ECA durante LDL aférese com sulfato de dextrano apresentaram anafilaxia com risco à vida. Isso pode ser evitado pela suspensão temporária da terapia com inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização: reações anafilactoides (alérgicas) podem ocorrer em pacientes que se submetem à dessensibilização enquanto recebem inibidores da ECA. **Vascase®** deve ser suspenso antes do início da dessensibilização e não deve ser substituído por um betabloqueador.

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA): o uso concomitante de inibidores da ECA com bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRAs) ou alisqureno aumenta o risco de hipotensão, hipercalemia e diminui a função renal (incluindo insuficiência renal aguda), não sendo, portanto, recomendado o duplo bloqueio do SRAA (vide CONTRAINDICAÇÕES e INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

A terapia de duplo bloqueio de inibidores da ECA com BRAs, quando necessária, deve ser realizada somente sob supervisão médica e monitoramento cuidadoso frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Distúrbios no fígado: casos de distúrbios da função do fígado, tais como elevação nos testes da função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama GT), de inflamação do fígado e eventualmente morte têm sido relatados. Pacientes sob tratamento com **Vascase®** que desenvolvem icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem interromper a medicação e seguir o acompanhamento médico.

Doenças hematológicas: trombocitopenia, agranulocitose e neutropenia foram associadas aos inibidores da ECA. Agranulocitose tem sido especialmente reportada em pacientes com insuficiência renal ou doenças autoimunes e aqueles sob tratamento com terapia imunossupressora. O monitoramento periódico da contagem de leucócitos é recomendado nesses pacientes.

Potássio sérico: inibidores da ECA podem causar aumento dos níveis de potássio no sangue, porque bloqueiam a liberação de aldosterona. O efeito geralmente não é significativo em pacientes com função renal normal. No entanto, em pacientes com insuficiência renal e/ou que tomam suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal) ou diuréticos poupadore de potássio e, especialmente, antagonistas da aldosterona, pode ocorrer hipercalemia. Diuréticos poupadore de potássio devem ser usados com precaução por pacientes que recebem inibidores da ECA. O potássio sérico e a função renal devem ser monitorados.

Diabetes: a administração de inibidores da ECA a pacientes diabéticos pode potencializar o efeito de agentes hipoglicemiantes orais ou insulina, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Nesses pacientes os níveis de glicose devem ser cuidadosamente monitorizados durante o início do tratamento com **Vascase®**.

Cirurgia / Anestesia: agentes anestésicos com efeitos na redução da pressão arterial podem causar hipotensão em pacientes que recebem inibidores da ECA. Nesse cenário, a hipotensão pode ser corrigida por meio de

infusão intravenosa para expansão de volume, e, se essas medidas não forem suficientes, por infusão de angiotensina II.

Etnia: inibidores da ECA são menos eficazes como anti-hipertensivos em pacientes de etnia negra (afrodescendentes). Pacientes de etnia negra também têm risco maior de angioedema.

Intolerância à lactose: a formulação contém lactose. Por isso, pacientes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de galactose-glucose não devem tomar este medicamento.

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 a aumento da ureia e/ou creatinina sérica. Apesar de essas alterações serem normalmente reversíveis após descontinuação de **Vascase®** e/ou diuréticos, casos de disfunção renal grave e, raramente, insuficiência renal aguda têm sido relatados. Quando tratados com **Vascase®**, os pacientes com estenose da artéria renal têm risco aumentado de insuficiência renal, e isso inclui insuficiência renal aguda. Portanto, recomenda-se precaução com esses pacientes e a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de tratamento.

Insuficiência hepática: em pacientes com cirrose hepática (mas sem ascite) que necessitam de terapia para a hipertensão, **Vascase®** deve ser iniciado com uma dose mais baixa e com muita cautela, pois pode ocorrer hipotensão significativa. Em pacientes com ascite, a administração de **Vascase®** não é recomendada.

Gestação: pacientes que planejam engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensivos alternativos cujos perfis de segurança tenham sido estabelecidos para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é detectada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se conveniente, deve-se iniciar uma terapia alternativa.

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

Exposição a inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres é conhecida por induzir fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia). No caso da exposição aos inibidores da ECA a partir do segundo trimestre de gravidez, é recomendado realizar o exame de ultrassom dos rins e dos ossos do crânio. Recém-nascidos cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados para avaliação de hipotensão.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Assim como outros inibidores da ECA, a queda do desempenho em atividades que requerem alerta mental completo (por exemplo, dirigir um veículo a motor) não é esperada em pacientes em tratamento com **Vascase®**. No entanto, nota-se que tontura e fadiga podem ocorrer ocasionalmente, especialmente no início do tratamento.

Até o momento, não há informações de que **Vascase®** (cilazapril) possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Duplo bloqueio do SRAA: resultados dos estudos clínicos demonstraram que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona por meio do uso concomitante de inibidores da ECA com bloqueadores dos receptores da angiotensina II ou alisquireno, está associado a uma maior frequência de eventos adversos, tais como hipotensão, hipercalemia e diminuição da função renal (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com a utilização de um único agente de ação no SRAA. Portanto, o duplo bloqueio do SRAA não é recomendado (vide CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

A terapia de duplo bloqueio, de inibidores da ECA com BRAs, quando necessária, deve ser realizada somente sob supervisão médica e monitoramento cuidadoso frequente da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

A combinação de inibidores da ECA com alisqureno é contraindicado em pacientes com diabetes *mellitus* ou insuficiência renal ($\text{TFG} < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$) e não é recomendada a outros pacientes (vide CONTRAINDICAÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Lítio: aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio têm sido relatados durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade por lítio e potencializar o risco já aumentado de toxicidade do lítio com inibidores da ECA. Uso de **Vascase®** com lítio não é recomendado, mas se a associação for necessária, deve-se realizar o monitoramento cuidadoso da concentração sérica de lítio.

Outros agentes anti-hipertensivos: efeito aditivo pode ser observado quando **Vascase®** é administrado em combinação com outros agentes que diminuem a pressão arterial.

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio: embora o potássio sérico geralmente permaneça dentro dos limites de normalidade, hipercalemia pode ocorrer em alguns pacientes tratados com **Vascase®**. Diuréticos poupadores de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio podem levar a aumentos significativos na concentração de potássio sérico. Portanto, a combinação de **Vascase®** com os fármacos mencionados não é recomendada. Se o uso concomitante for indicado por causa de hipocalémia demonstrada, devem ser usados com precaução e monitoramento frequente do potássio sérico.

Diuréticos (tiazídicos ou de alça): o tratamento prévio com doses elevadas de diurético pode resultar em depleção de volume e risco de hipotensão quando se inicia o tratamento com **Vascase®**. Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela suspensão do diurético, pelo aumento do volume ou ingestão de sal ou por iniciar a terapêutica com uma dose baixa de **Vascase®**.

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos / Narcóticos: o uso concomitante de medicamentos anestésicos aplicados durante a anestesia geral, bem como os antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA, pode resultar em redução adicional da pressão arterial.

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo a aspirina $\geq 3 \text{ g} / \text{dia}$: quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com anti-inflamatórios não esteroides (ácido acetilsalicílico em regimes posológicos anti-inflamatórios, inibidores da COX-2 e AINEs não seletivos), pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode aumentar o risco de deterioração da função renal, o que inclui possível insuficiência renal aguda, e aumento do potássio sérico, especialmente em pacientes com comprometimento preexistente da função renal. A combinação deve ser administrada com precaução, especialmente em idosos. Os pacientes devem ser adequadamente hidratados e deve-se considerar o monitoramento da função renal após o início da terapêutica concomitante e, depois, periodicamente.

Símpatomiméticos: simpatomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensivos dos inibidores da ECA.

Inibidores de mTOR: o uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores de mTOR pode levar a um aumento do risco de angioedema (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Antidiabéticos: estudos epidemiológicos têm sugerido que a administração concomitante de inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais) pode potencializar a redução da glicemia com risco de hipoglicemia. Esse fenômeno parece ser mais provável de ocorrer durante as primeiras semanas de tratamento combinado e em pacientes com insuficiência renal.

O uso concomitante de inibidores da ECA com inibidores da DPP-IV pode levar a um aumento do risco de angioedema (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Ouro: foram raramente relatadas reações nitritoides (cujos sintomas incluem vermelhidão facial, náusea, vômitos e hipotensão) em pacientes em terapia concomitante com ouro injetável (aurotiomalato de sódio) e inibidores da ECA.

Outras drogas: não houve aumento das concentrações plasmáticas de digoxina quando **Vascase®** foi administrado concomitantemente com digoxina. Não foram observadas interações clinicamente significantes quando **Vascase®** foi administrado concomitantemente a nitratos, bloqueadores de receptores H₂ e anticoagulantes cumarínicos. Nenhuma alteração farmacocinética significante foi relatada entre **Vascase®** e diuréticos tiazídicos, furosemida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Características físicas do medicamento:

Vascase® 1 mg é um comprimido oval, ranhurado, biconvexo, de cor amarelo-claro.

Vascase® 2,5 mg é um comprimido oval, ranhurado, biconvexo, de cor vermelho fosco.

Vascase® 5 mg é um comprimido oval, ranhurado, biconvexo, de cor marrom.

Prazo de validade

Vascase® 1 mg possui prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Vascase® 2,5 mg e 5 mg possuem prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Descarte de medicamentos não utilizados e/ou com data de validade vencida

O descarte de medicamentos no meio ambiente deve ser minimizado. Os medicamentos não devem ser descartados no esgoto, e o descarte em lixo doméstico deve ser evitado. Utilize o sistema de coleta local estabelecido, se disponível.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Vascase® deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia. Como a ingestão de alimentos não exerce influência clinicamente significativa em sua absorção, **Vascase®** pode ser administrado em jejum ou com alimentos. A dose deve ser sempre administrada no mesmo horário.

Este medicamento não deve ser mastigado.

Posologia:

Hipertensão essencial: a dose inicial recomendada é de 1 a 1,25 mg 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 ao dia. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada com 5 mg de **Vascase®**, um diurético não poupador de potássio poderá ser administrado concomitantemente, em dose baixa, para potencializar o efeito anti-hipertensivo.

Hipertensão renovascular: o tratamento com **Vascase®** deve ser iniciado com dose de 0,5 mg, uma vez que os inibidores da ECA podem determinar, nesses pacientes, maior diminuição da pressão arterial 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 de dois a três dias antes do início do tratamento com **Vascase®**, para reduzir a possibilidade de hipotensão sintomática, podendo ser reiniciado posteriormente caso seja necessário. A dose inicial diária recomendada de **Vascase®** é de 0,5 mg.

Insuficiência cardíaca congestiva: **Vascase®** pode ser usado como tratamento adjunto aos digitálicos e/ou diuréticos, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. A dose inicial recomendada é de 0,5 mg 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 do paciente. 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 ao dia. Estudos clínicos mostraram que a depuração de cilaziprilato estava correlacionada com o *clearance* de creatinina em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. A recomendação de dose especial deve ser seguida, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e com insuficiência renal

Instruções posológicas especiais

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

Tabela 1: Recomendação de dosagem a 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	0,5 mg, uma ou duas vezes por semana, de acordo com a pressão arterial	—

Cirrose hepática: em casos incomuns de pacientes com cirrose hepática que necessitem de tratamento com **Vascase®**, iniciar com cautela, na dose de 0,5 mg ao dia, pelo risco de hipotensão.

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

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

Crianças: a segurança e a eficácia deste medicamento em crianças não foram estabelecidas. Portanto, a administração de **Vascase®** não é recomendada 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.

Caso uma dose seja esquecida, nunca se deve dobrar a dose na próxima administração. Em vez disso, deve-se apenas continuar com a próxima dose no tempo determinado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Vascase® é, em geral, bem tolerado. Na maioria dos casos, os 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, náusea, dispepsia e outros distúrbios gastrintestinais.

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram observadas em associação com cilazapril e/ou outros inibidores da ECA.

As categorias de frequência são as seguintes:

Reação muito comum: $\geq 1 / 10$
Reação comum: $\geq 1 / 100$ e $<1 / 10$
Reação incomum: $\geq 1 / 1.000$ e $<1 / 100$
Reação rara: $<1 / 1.000$

Desordens do sistema linfático e sangue:

Reação rara: neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia

Desordens do sistema imune:

Reação incomum: angioedema (pode envolver a face, lábios, língua, laringe ou trato gastrintestinal).
Reação rara: anafilaxia, síndrome semelhante ao lúpus (os sintomas podem incluir vasculite, mialgia, artralgia / artrite, anticorpos antinucleares positivos, velocidade de hemossedimentação aumentada, eosinofilia e leucocitose)

Desordens do sistema nervoso:

Reação comum: dor de cabeça
Reação incomum: disgeusia
Reação rara: ataque isquêmico transitório, acidente vascular cerebral isquêmico

Desordens cardíacas:

Reação incomum: angina de peito, taquicardia, palpitações.
Reação rara: Infarto do miocárdio

Desordens vasculares:

Reação comum: tontura
Reação incomum: hipotensão

Desordens respiratórias, torácicas e do mediastino:

Reação comum: tosse

Desordens gastrintestinais:

Reação comum: náusea, dispesia e outros distúrbios gastrintestinais
Reação rara: pancreatite

Desordens hepatobiliares:

Reação rara: Resultados anormais nos testes da função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina e GT gama) e hepatite colestática, com ou sem necrose.

Desordens dos tecidos subcutâneos e pele:

Reação incomum: vermelhidão
Reação rara: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo bolhoso, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, psoríase (exacerbação), líquen plano, urticária, vasculite / púrpura, reações de fotossensibilidade, alopecia, onicólise.

Desordens urinárias e renais:

Reação rara: Insuficiência renal, insuficiência renal aguda, aumento da ureia e creatinina séricas, hipercalemia, hiponatremia (vide Advertências em Pacientes com Insuficiência Renal).

Achados laboratoriais

Alterações clinicamente relevantes nos valores dos testes laboratoriais possíveis ou provavelmente relacionados ao tratamento com **Vascase®** têm sido raramente observadas. Aumentos insignificantes e na maioria dos casos reversíveis da ureia e creatinina têm sido observados nos pacientes em uso de **Vascase®**. Tais alterações são mais prováveis de ocorrer em pacientes com estenose da artéria renal ou insuficiência renal, mas também foram ocasionalmente observadas em pacientes com função renal normal, particularmente naqueles que fazem uso concomitante de diuréticos.

Desordens gerais e alterações no local de administração

Reação comum: fadiga

Pode ocorrer hipotensão no início do tratamento ou após aumento da dose, especialmente em pacientes de risco. Sintomas de hipotensão podem incluir síncope, fraqueza, tontura e comprometimento visual.

Insuficiência renal e insuficiência renal aguda são mais prováveis em pacientes com insuficiência cardíaca grave, estenose da artéria renal, doenças renais preexistentes ou depleção de volume (vide ADVERTÊNCIAS). É mais provável que ocorra hipercalemia naqueles pacientes com insuficiência renal que tomam diuréticos poupadões de potássio ou suplementos de potássio.

O ataque isquêmico transitório e o acidente vascular cerebral isquêmico, reportados raramente em associação com inibidores da ECA, podem estar relacionados à hipotensão, em pacientes com doença cerebrovascular subjacente. Da mesma forma, isquemia do miocárdio pode estar relacionada com hipotensão em pacientes com doença isquêmica cardíaca subjacente.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Os dados disponíveis sobre a superdosagem em seres humanos são limitados. Sintomas associados à superdosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tontura, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a superdosagem é a infusão intravenosa de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Se ocorrer hipotensão, o paciente deve ser colocado em posição supina. Se disponível, o tratamento com administração de angiotensina II e/ou catecolaminas por via intravenosa pode também ser considerado.

O uso de marca-passo está indicado a pacientes com bradicardia resistente ao tratamento medicamentoso. Sinais vitais, níveis de eletrólitos e creatinina devem ser avaliados continuamente. Se indicado, o cilazaprilato, a forma ativa da cilazapril, pode ser removido da circulação geral por meio de hemodiálise.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0100.0181

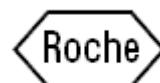
Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ nº 6942

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

Est. dos Bandeirantes, 2.020 CEP 22775-109 – 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
Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/10/2014.

CDS 5.0



Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
20/07/2013	0588176/13 -5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2013	0588176/13 -5	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2013	QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 1 mg em caixa contendo 28 comprimidos. Comprimidos revestidos de 2,5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos. Comprimidos revestidos de 5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos.
07/05/2014	0349834/14 -4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	0349834/14 -4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 1 mg em caixa contendo 28 comprimidos. Comprimidos revestidos de 2,5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos. Comprimidos revestidos de 5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos.

16/10/2014	Não disponível	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/10/2014	Não disponível	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/10/2014	<p>Bula Profissional: ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES</p> <p>INTERAÇÕES MEDICAMENTO- SAS</p> <p>CUIDADOS DE ARMAZENAMEN- TO DO MEDICAMENTO</p> <p>Bula Paciente: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?</p>	VP/VPS Comprimidos revestidos de 1 mg em caixa contendo 28 comprimidos. Comprimidos revestidos de 2,5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos. Comprimidos revestidos de 5 mg em caixa contendo 14 ou 28 comprimidos.

*VP = versão de bula do paciente / VPS = versão de bula do profissional da saúde