

Vascase[®] Plus

(cilazapril + hidroclorotiazida)

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Comprimidos revestidos
5 mg/12,5 mg

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

APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 5 mg/12,5 mg em caixa contendo 28 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **Vascase[®] Plus** contém:

Princípios ativos: 5,220 mg de cilazapril na forma monoidratada (correspondente a 5 mg de cilazapril como base livre) + 12,5 mg de hidroclorotiazida.

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[®] Plus é indicado no tratamento da hipertensão arterial essencial em pacientes que não estabilizaram sua pressão com o uso de um dos dois fármacos isoladamente (cilazapril e hidroclorotiazida).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos realizados com **Vascase[®] Plus** demonstraram que a combinação de cilazapril e hidroclorotiazida, administrada uma vez ao dia, em diversas doses, reduziu estatística e clinicamente a pressão sanguínea sistólica e diastólica, em comparação com placebo, 24 horas após a administração. A combinação em diversas doses produziu redução clínica e estatisticamente significantemente da pressão sanguínea , e que qualquer dos dois componentes administrados isoladamente. Em pacientes que não responderam ao cilazapril 5 mg, administrado como monoterapia, a adição de hidroclorotiazida em dose baixa, 12,5 mg uma vez ao dia, melhorou substancialmente a resposta ao tratamento. A combinação é eficaz independentemente da idade, do sexo ou da etnia.

Referências bibliográficas

1. Vascase Plus Clinical Expert Report from EU-NDA, 1º de Dezembro, 1992; Parte I - Volume 1 de 29, p. 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. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Vascase® Plus é uma combinação de cilazapril (inibidor da enzima conversora da angiotensina) com hidroclorotiazida (diurético tiazídico). Quando combinados, os efeitos anti-hipertensivos do cilazapril e da hidroclorotiazida são aditivos, resultando em melhor resposta anti-hipertensiva que a dos 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 ação prolongada da enzima conversora da angiotensina (ECA) que bloqueia o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, dessa forma, inibe a conversão da angiotensina I, inativa, para angiotensina II, que é um potente vasoconstritor. A hidroclorotiazida é um diurético que aumenta a atividade da renina plasmática e a secreção da aldosterona, o que resulta na diminuição do potássio sérico. O cilazapril, por bloqueio do eixo angiotensina/ aldosterona, atenua a perda do potássio associada ao uso do diurético.

O uso em associação de cilazapril e hidroclorotiazida resulta em maior redução da pressão arterial por meio de mecanismos complementares.

Farmacocinética

Após administração oral de **Vascase® Plus**, o cilazapril é absorvido e rapidamente convertido em sua forma ativa, o cilazaprilato. 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 em duas horas. O cilazaprilato é eliminado sob forma inalterada pelos rins, com meia-vida de 9 horas.

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida após administração oral de **Vascase® Plus**. Concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 2 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 meia-vida de 7 a 11 horas.

Os valores de ASC aumentam proporcionalmente para o cilazaprilato e a hidroclorotiazida, à medida que se aumentam as doses combinadas 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 cilazapril e hidroclorotiazida retarda o tmáx do cilazaprilato em 1,5 hora e reduz a Cmáx em 24%, retarda o tmáx da hidroclorotiazida em 1,4 hora e reduz a Cmáx em 14%, sem afetar a biodisponibilidade de nenhuma das drogas, como demonstrado pelo valor de ASC₀₋₂₄, indicando que há influência na velocidade, mas não na extensão da absorção.

O efeito anti-hipertensivo do cilazapril geralmente ocorre dentro da primeira hora após a administração, com o efeito máximo observado entre 3 e 7 horas após a ingestão da dose. As concentrações máximas do cilazaprilato são consistentemente alcançadas dentro de 2 horas. O início da ação da hidroclorotiazida ocorre em cerca de 2 a 3 horas, e suas concentrações máximas são alcançadas dentro de duas horas após a administração.

Farmacocinética em populações especiais

Insuficiência renal: em pacientes com disfunção renal, as concentrações plasmáticas do cilazaprilato são mais elevadas, quando comparadas a pacientes com função renal normal, visto que sua depuração diminui, quando a depuração de creatinina é baixa. Não há eliminação da droga em pacientes com insuficiência renal grave, mas a hemodiálise reduz as concentrações de cilazapril e cilazaprilato até certo limite.

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 observadas concentrações plasmáticas aumentadas e redução da depuração renal e plasmática, com maior efeito no cilazapril que em seu metabólito ativo, cilazaprilato.

Segurança pré-clínica

Teratogenicidade: fetotoxicidade foi observada com os inibidores da ECA em animais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vascase® Plus é contraindicado em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao cilazapril ou a outros inibidores da ECA, a diuréticos tiazídicos ou outras drogas derivadas da sulfonamida.

Vascase® Plus é contraindicado em pacientes com antecedente de angioedema associado a tratamento prévio com inibidores da ECA, angioedema idiopático ou hereditário e em pacientes com anúria.

Vascase® Plus está contraindicado durante a gravidez e lactação (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). O uso concomitante de alisquireno e **Vascase® Plus** em pacientes com diabetes *mellitus* ou insuficiência renal ($TG < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) é contraindicado (vide INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Gravidez e amamentação

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

O uso de **Vascase® Plus** é contraindicado durante a gravidez.

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

Estudos em animais mostram a presença de cilazapril no leite de ratas, porém, não há informação disponível quanto à segurança de cilazapril durante a amamentação em humanos. A hidroclorotiazida passa para o leite materno. **Vascase® Plus** não deve ser administrado no período de amamentação, sendo que outras alternativas de tratamento, com perfis de segurança melhor estabelecidos durante a amamentação, são preferíveis.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estenose aórtica / Cardiomiotropia hipertrófica: inibidores da ECA devem ser usados com cautela em pacientes com distúrbios cardíacos obstrutivos (ex.: estenose mitral, estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica), uma vez que o débito cardíaco não aumentará para compensar a vasodilatação sistêmica, existindo o risco de hipotensão grave.

Hipotensão: pacientes devem iniciar o tratamento com **Vascase® Plus** somente após a pressão ter sido estabilizada com o uso separado de cada um dos dois componentes do produto, cilazapril e hidroclorotiazida, administrados previamente nas mesmas doses de **Vascase® Plus**. Inibidores da ECA podem causar hipotensão grave, especialmente no começo do tratamento. Há maior probabilidade de ocorrer hipotensão de primeira dose em pacientes cujo sistema renina-angiotensina-aldosterona esteja ativado, como na hipertensão renovascular ou outras causas de hipoperfusão renal, depleção de volume ou sódio, ou tratamento prévio com outros vasodilatadores. Essas condições podem coexistir, especialmente em insuficiência cardíaca grave. A hipotensão deve ser tratada colocando-se o paciente em posição supina e com expansão de volume. A administração de **Vascase® Plus** pode ser retomada após repleção de volume ao paciente. Caso a hipotensão persista, o medicamento deverá ser descontinuado.

Pacientes sob risco de hipotensão devem iniciar o tratamento com **Vascase® Plus** sob acompanhamento médico.

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

Desordens hepáticas: os inibidores da ECA têm sido associados a uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e, ocasionalmente, morte. O mecanismo da síndrome é desconhecido. Casos de desordens na função hepática, como aumento nos valores dos testes de função hepática (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama GT) e hepatite colestática foram reportados. 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.

Desordens hematológicas: trombocitopenia, neutropenia, e agranulocitose foram associadas ao uso de inibidores da ECA e tiazidas. Foram relatados casos de agranulocitose, especialmente em pacientes com insuficiência renal ou doença vascular do colágeno, e naqueles recebendo terapia imunossupressora. Recomenda-se a monitoração periódica da contagem de leucócitos nesses pacientes. Foi relatada anemia hemolítica autoimune pelo uso de tiazidas.

Eletrólitos Séricos: os inibidores da ECA podem causar hipercalemia devido a supressão da aldosterona. Normalmente, o efeito não é significativo em pacientes com função renal normal. Contudo, pode ocorrer hipercalemia em pacientes com insuficiência renal e/ou em pacientes tomando suplementos de potássio (incluindo produtos que substituem o sal). As tiazidas aumentam a excreção de potássio e podem causar hipocalêmia. A hipocalêmia também pode ocorrer em pacientes recebendo **Vascase® Plus**, mas em menor extensão do que aquela vista em pacientes recebendo monoterapia de tiazida. O efeito hipocalêmico da hidroclorotiazida é geralmente atenuado pelo efeito do cilazapril. Em estudos clínicos, a hipercalemia foi raramente vista em pacientes sob uso de **Vascase® Plus**. Os fatores de risco para o desenvolvimento de hipercalemia incluem insuficiência renal, diabetes *mellitus* e o uso de diuréticos poupadões 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 frequente do potássio sérico deve ser realizada se estes fatores de risco estiverem presentes.

As tiazidas também podem causar hiponatremia e desidratação. O risco de hiponatremia é maior em mulheres, pacientes com hipocalêmia ou com baixa ingestão de sódio e em idosos.

As tiazidas podem reduzir a excreção urinária de cálcio e causar elevação dos níveis séricos de cálcio de modo intermitente na ausência de outros distúrbios do metabolismo do cálcio. Hipercalcemia acentuada pode sugerir a presença de hiperparatiroidismo oculto. Tiazidas devem ser interrompidas antes de serem realizados testes para a função das paratireóides.

Os eletrólitos e a função renal devem ser monitorados em pacientes recebendo **Vascase® Plus**.

Diabetes: a administração de inibidores de ECA a pacientes com diabetes *mellitus* pode potencializar o efeito hipoglicemiante dos hipoglicemiantes orais ou da insulina, especialmente em pacientes com insuficiência renal. Hiperglicemia pode ocorrer com o uso de diuréticos tiazídicos em pacientes diabéticos. Ajuste da dose de insulina ou do hipoglicemiente oral pode ser necessário. Diabetes *mellitus* latente pode se tornar manifesto durante o uso de diuréticos tiazídicos. Os níveis de glicose devem ser cuidadosamente monitorados durante o início do tratamento com **Vascase® Plus**.

Outras desordens metabólicas: a hidroclorotiazida tem sido associada a ataques agudos de porfiria. **Vascase® Plus** deve ser usado com cautela em pacientes com porfiria.

As tiazidas podem aumentar o nível de ácido úrico, precipitando ataques de gota. **Vascase® Plus** deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de gota.

Cirurgia / Anestesia: o uso de inibidores da ECA em combinação com anestésicos em cirurgia pode acentuar o efeito hipotensor e produzir hipotensão arterial. Se tal fato ocorrer, deve-se proceder infusão de volume intravenoso para expansão volumétrica e se a hipotensão for resistente a tais medidas, a infusão de angiotensina II está indicada.

Hipersensibilidade / Angioedema: angioedema foi descrito em pacientes tratados com inibidores da ECA (incluindo **Vascase® Plus**), com uma incidência entre 0,1 – 0,5%. Angioedema ocasionado por inibidores da ECA pode se manifestar na forma de episódios recorrentes de inchaço facial, que são resolvidos com a retirada do medicamento, ou como edema orofaríngeo agudo e obstrução das vias aéreas, requerendo tratamento de emergência, e podendo representar risco à vida. Uma forma variante é o angioedema de intestino, que tende a ocorrer dentro das primeiras 24 – 48 horas de tratamento. O risco de angioedema parece ser maior em pacientes negros do que em pacientes com pele clara. Pacientes com histórico de angioedema não relacionado aos inibidores da ECA podem estar sob maior risco (vide CONTRAINDICAÇÕES).

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

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: ocorreram casos de anafilaxia em pacientes recebendo inibidores da ECA, dialisados com membranas de alto fluxo. Deve-se considerar o uso de diferentes membranas de diálise ou diferentes classes de antihipertensivos.

Aférese de LDL (lipoproteínas de baixa densidade): pacientes recebendo inibidores da ECA durante aférese com dextran sulfato apresentaram anafilaxia, colocando-os em risco de morte. Situações como essa podem ser evitadas suspendendo temporariamente a terapia com inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização: as reações anafiláticas também podem ocorrer em pacientes em processo de dessensibilização com veneno de cobra, abelha ou vespa que estiverem em uso de inibidores da ECA. Deste modo, **Vascase® Plus** deve ser interrompido antes do processo de 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 alisquireno 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 CONTRAINDIÇÕES 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.

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 monohidratada. Dessa forma, pacientes com intolerância hereditária à galactose, deficiência de Lapp lactase ou má absorção glicose-galactose não devem tomar esta medicação.

Gestação: a exposição fetal aos inibidores de ECA durante o primeiro trimestre da gravidez foi relatada como sendo associada a maior risco de malformações cardiovasculares (septo atrial e/ou ventricular, estenose pulmonar, ducto arterioso patente), do sistema nervoso central (microcefalia, espinha bífida) e renais.

A exposição aos inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres é conhecida por induzir fetotoxicidade (redução da função renal, oligoidrâmnio, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercalemia). Caso tenha ocorrido exposição ao inibidor da ECA a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se exame de ultrassom para avaliar o crânio e a função renal. Bebês cujas mães fizeram uso de inibidores da ECA devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à hipotensão.

A experiência com hidroclorotiazida durante a gravidez é limitada. Tiazidas atravessam a barreira placentária e podem estar associadas à icterícia neonatal, trombocitopenia e alterações eletrolíticas após o uso materno. A redução do volume sanguíneo materno pode afetar a perfusão placentária.

Pacientes que estejam planejando engravidar devem ter seus tratamentos substituídos por anti-hipertensivos alternativos, que tenham um perfil de segurança melhor estabelecido para o uso na gravidez. Quando a gravidez for detectada, o tratamento com **Vascase® Plus** deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, terapia alternativa deve ser iniciada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Ocasionalmente podem ocorrer tontura e fadiga, especialmente no início do tratamento (vide REAÇÕES ADVERSAS).

Este medicamento pode causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações relacionadas principalmente ao cilazapril

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 CONTRAINDIÇÕES 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 alisquireno é contraindicada 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 CONTRAINDIÇÕES e ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Lítio

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

Outros agentes anti-hipertensivos

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

Diuréticos poupadore de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal que contêm potássio

Embora o potássio sérico geralmente permaneça dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercalemia em alguns pacientes tratados com **Vascase® Plus**. Diuréticos poupadore de potássio (por exemplo, espironolactona, triantereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos do sal que contenham potássio podem levar a um aumento significativo no potássio sérico, portanto, a combinação de **Vascase® Plus** com os fármacos mencionados não é recomendada. Se o uso concomitante for indicado por razão de hipocalemia, deve ser usado com precaução e com monitoramento frequente do potássio sérico.

Diuréticos (tiazídicos ou diuréticos de alça)

O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode resultar em depleção de volume e risco de hipotensão, quando se inicia o tratamento com **Vascase® Plus**. Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela suspensão do diurético ou pelo aumento do volume ou ingestão de sal.

Antidepressivos tricíclicos / Antipsicóticos / Anestésicos / Narcóticos

O uso concomitante de medicamentos anestésicos usados em anestesia geral, bem como de 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 $\geq 3 \text{ g / dia}$

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente a anti-inflamatórios não esteroides (ácido acetilsalicílico em doses anti-inflamatórias, inibidores da COX-2 e AINEs não selectivos), pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo. O uso concomitante de inibidores da ECA e AINEs pode elevar o risco de agravamento da função renal, incluindo 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

Símpatomiméticos 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 anti-diabéticos (insulinas, hipoglicemiantes orais) pode causar redução da glicemia, com risco de hipoglicemia. Esse fenômeno parece ser mais provável 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 (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 cilazapril foi administrado concomitantemente com digixina. Não foram observadas interações clinicamente significantes quando cilazapril foi administrado concomitantemente a nitratos, bloqueadores de receptores H₂ e anticoagulantes cumarínicos. Nenhuma alteração farmacocinética significante foi relatada entre cilazapril e furosemida ou diuréticos tiazídicos.

Interações relacionadas principalmente à hidroclorotiazida

Digoxina

Hipocalêmia induzida por tiazida pode ocorrer durante a terapia com **Vascase® Plus**, o que pode aumentar o risco de arritmia associada à terapia com digoxina, portanto, recomenda-se a monitorização do nível plasmático de potássio.

Medicamentos que podem induzir a arritmia “torsades de pointes”

Devido ao risco de hipocalêmia, a hidroclorotiazida deve ser administrada com cautela a pacientes em tratamento com medicamentos que podem induzir “torsades de pointes”, como:

- Antiarrítmicos classe Ia (ex. quinidina, hidroquinina e disopiramida);
- Antiarrítmicos classe III (ex. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida);
- Alguns antipsicóticos (ex. tiordiazina, clorpromazina, trifluoperazina, sulpirida, tiaprida, haloperidol, droperidol);
- Outros produtos medicinais (ex. bepridil, cisaprida, difemanil, halofantrina, ketanserina, pentamidina, terfenadina).

Relaxantes musculares não-despolarizantes

Relaxantes musculares não-despolarizantes não devem ser administrados simultaneamente com **Vascase® Plus**, devido à possibilidade de prolongar e intensificar o efeito de relaxamento muscular.

Sais de cálcio e vitamina D

Administração simultânea de hidroclorotiazida em conjunto com vitamina D ou sais de cálcio pode potencializar o aumento do cálcio sérico.

Colestiramina / Colestipol

A colestiramina e o colesterol reduzem a absorção da hidroclorotiazida.

Anticolinérgicos

O uso concomitante de anticolinérgicos (ex. atropina, biperidina) pode aumentar a biodisponibilidade da hidroclorotiazida devido à redução da motilidade gastrointestinal e redução do tempo de esvaziamento gástrico.

Amantadina

A administração simultânea de amantadina e hidroclorotiazida pode aumentar a possibilidade de eventos adversos da amantadina.

Medicamentos citotóxicos (ex. metrotrexato, ciclofosfamida)

A administração simultânea de hidroclorotiazida e medicamentos citotóxicos pode reduzir a eliminação dos medicamentos citotóxicos e, consequentemente, aumenta o risco de mielodepressão.

Meio de contraste contendo iodo

Em caso de desidratação induzida por hidroclorotiazida, há maior risco de insuficiência renal aguda, particularmente se altas doses de meio de contraste contendo iodo forem administradas.

Ciclosporina

A administração simultânea de ciclosporina e hidroclorotiazida pode aumentar o risco de desenvolver hiperuricemias e complicações gota-símile.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade

Este medicamento possui 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.

Características físicas do medicamento:

Os comprimidos revestidos de **Vascase® Plus** possuem formato oval cilíndrico, ranhurados e coloração vermelha pálida.

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® Plus deve ser administrado por via oral, uma vez ao dia. Como a ingestão de alimentos não apresenta influência clinicamente significativa em sua absorção, **Vascase® Plus** pode ser administrado com ou sem alimentos. Os comprimidos devem ser tomados com um pouco de líquido, sempre no mesmo horário.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Posologia:

Cirrose hepática: pode ocorrer hipotensão significativa em pacientes portadores de cirrose hepática tratados com doses habituais de inibidores da ECA. Portanto, é necessário ter cuidado com eventos adversos que os pacientes cirróticos podem apresentar quando for necessário o tratamento com **Vascase® Plus**.

Pacientes em terapia com diuréticos: em pacientes que estão 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 do cilazapril e da hidroclorotiazida, administrados concomitantemente, são similares em pacientes jovens e idosos.

Pacientes com insuficiência renal: a inibição do sistema renina-agiotensina-aldosterona pelos inibidores da ECA pode levar a alterações no funcionamento dos rins em paciente cuja função renal dependa basicamente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, elevando o nitrogênio uréico no sangue e/ou a creatinina sérica. Apesar dessas alterações serem normalmente reversíveis após descontinuação do inibidor da ECA e/ou terapia diurética, foram relatados casos de disfunção renal grave e, raramente, insuficiência renal aguda.

Alguns pacientes hipertensos sem doença renovascular pré-existente desenvolveram elevações no nitrogênio uréico no sangue e na creatinina sérica, geralmente pequenas e transitórias, com **Vascase® Plus**. Caso isso ocorra, pode ser necessária a descontinuação da terapia com **Vascase® Plus**. A avaliação dos pacientes hipertensos deve sempre incluir a avaliação da função renal.

Quando tratados com **Vascase® Plus**, pacientes com estenose da artéria renal têm maior risco de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda. Portanto, deve-se ter cautela com esses pacientes.

Nas populações de pacientes descritas acima, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas de terapia. Se ocorrer insuficiência renal, o tratamento deve ser descontinuado.

Pacientes com insuficiência hepática: uma vez que pequenas alterações no balanço hidroeletrolítico podem precipitar um quadro de encefalopatia hepática, **Vascase® Plus** deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou doença hepática progressiva, e a função hepática deve ser monitorada.

Crianças: este medicamento não é recomendado para uso pediátrico, pois a eficácia e a segurança não foram estabelecidas nessa população.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência pós-comercialização

Os seguintes eventos adversos foram detectados em associação com cilazapril e/ou outros inibidores da ECA em monoterapia, hidroclorotiazida e/ou diuréticos tipo-tiazida em monoterapia, e naqueles recebendo terapia combinada.

As frequências das reações adversas são as seguintes¹:

Reações adversas ao cilazapril

Reação muito comum ($\geq 1/10$):

Desordens do sistema nervoso: dor de cabeça.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Desordens vasculares: tontura.

Desordens do mediastino, torácica e respiratória: tosse.

Desordens gastrointestinais: náusea.

Desordens gerais e alterações no local de administração: fadiga.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$)

Desordens do sistema linfático e sangue: neutropenia, agranulocitose trombocitopenia e anemia.

Desordens do sistema imune: angioedema (pode ocorrer com envolvimento da face, lábios, língua, glote, laringe e trato gastrointestinal), anafilaxia, síndrome lúpus-símile (os sintomas podem incluir vasculite, mialgia, artralgia / artrite, anticorpos antinucleares positivos, taxa de sedimentação de eritrócitos aumentada, eosinofilia e leucocitose).

Desordens do sistema nervoso: disgeusia, ataque isquêmico transitório, derrame isquêmico.

Desordens cardíacas: infarto do miocárdio, taquicardia, palpitação e angina pectoris.

Desordens vasculares: hipotensão.

Desordens Gastrointestinais: pancreatite.

Desordens hepatobiliares: foram relatados resultados anormais nos teste de função do fígado (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama GT) e hepatite colestática com ou sem necrose.

Desordens dos tecidos subcutâneo e pele: necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pênfigo, pênfigo bolhoso, dermatite esfoliativa, dermatite psoriasiforme, psoríase (exacerbação), líquen plano, urticaria, vasculite, reações de fotosensibilidade, rash, alopecia, onicólise

Desordens urinárias e renais: insuficiência renal, insuficiência renal aguda, aumento da creatinina no sangue, aumento da ureia no sangue, hipercalemia e hiponatremia.

Reações adversas à hidroclorotiazida

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Desordens gastrointestinais: náusea.

Desordens gerais e alterações no local de administração: fadiga.

Desordens do sistema nervoso: tontura.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Desordens do sistema linfático e sangue: trombocitopenia, anemia hemolítica, granulocitopenia.

Desordens cardíacas: arritmia

Desordens oculares: redução do lacrimejamento, comprometimento visual.

Desordens gastrointestinais: boca seca, sialadenite, perda de apetite.

Desordens hepatobiliares: icterícia colestática.

Desordens do sistema imune: hipersensibilidade (angioedema, anafilaxia).

Desordens do metabolismo e nutrição: hipocalêmia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalemia, hipocalciúria, hipovolemia / desidratação, alcalose metabólica, hiperglicemias, hiperuricemias, gota, hipercolesterolemia (aumento do colesterol total, LDL e VLDL), hipertrigliceridemia.

Desordens do tecido conjuntivo e músculos-squeletico: câimbra muscular.

Desordens psiquiátricas: desordens do sono, depressão.

Desordens renais e urinárias: nefrite intersticial, insuficiência renal.

Desordens do sistema reprodutivo e seios: disfunção sexual.

Desordens do mediastino, torácica e respiratória: pneumonite intersticial aguda, edema pulmonar agudo.

Desordens dos tecidos subcutâneos e pele: rash, fotosensibilidade, pseudoporfiria, vasculite cutânea.

¹ As estimativas de frequência são baseadas na proporção de pacientes que relataram cada reação adversa durante os testes clínicos de **Vascase® Plus**, que incluíram uma população total combinada de 1097 pacientes. As reações adversas que não foram observadas durante os testes clínicos de **Vascase® Plus**, mas foram relatados no uso em monoterapia de um dos dois fármacos (cilazapril e hidroclorotiazida) ou com outros inibidores da ECA ou diuréticos tiazídicos, ou derivados de relatos pós-comercialização, foram classificados de acordo com suas frequências, conforme demonstrado acima.

A frequência de eventos adversos atribuídos ao cilazapril, ocorrendo em pacientes recebendo terapia combinada (cilazapril + hidroclorotiazida) pode diferir daquela relatada em pacientes recebendo cilazapril em monoterapia. Os motivos para tal diferença podem incluir diferenças entre as populações alvo tratadas com **Vascase® Plus** e **Vascase®**, diferenças na dose de cilazapril e efeitos específicos da terapia combinada.

Descrição dos eventos adversos selecionados

Pode ocorrer hipotensão ao iniciar-se o tratamento ou ao aumentar a dose, especialmente em pacientes de risco. Os sintomas de hipotensão podem incluir síncope, fraqueza, tontura e comprometimento visual.

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

Insuficiência renal e insuficiência renal aguda são mais prováveis de acometer pacientes com insuficiência cardíaca grave, estenose da artéria renal, desordens renais pré-existentes e depleção de volume.

Os eventos de ataque isquêmico transitório e derrame isquêmico, reportados raramente em associação com inibidores da ECA, podem estar relacionados ao quadro de hipotensão em pacientes com doença vascular cerebral subjacente. Da mesma forma, isquemia do miocárdio pode estar relacionada à hipotensão em pacientes com doença cardíaca isquêmica subjacente.

Pode ocorrer hipocalêmia em pacientes recebendo **Vascase® Plus**, embora menos frequentemente que em pacientes recebendo tiazida em monoterapia.

O risco de hiponatremia é maior em mulheres, pacientes com hipocalemia ou baixa ingestão de sódio, e em idosos.

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

As informações sobre a superdose de **Vascase® Plus** são limitadas em humanos.

Os sintomas associados com a superdose de inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tontura, ansiedade e tosse. Em pacientes predispostos (ex. com hiperplasia prostática), a superdose de hidroclorotiazida pode induzir retenção urinária aguda.

O tratamento recomendado para superdose é infusão intravenosa de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%). Se a hipotensão persistir, o paciente deve ser colocado na posição de Trendelenburg. Se disponível, tratamento com infusão de angiotensina II e/ou também pode-se considerar o uso de catecolaminas intravenosas.

Terapia com marcapasso é indicada para bradicardia resistente à terapia medicamentosa. Os sinais vitais, eletrólitos séricos e concentrações de creatinina devem ser monitorados continuamente. Se indicado, cilazaprilato, a forma ativa de cilazapril, pode ser removido da circulação por hemodiálise.

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

MS – 1.0100.0537

Farm. Resp.: Tatiana Tsiomis Díaz – CRF-RJ n° 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 4.0



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	0588175/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2013	0588175/13-7	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	20/07/2013	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg/12,5 mg em caixa contendo 28 comprimidos.
07/05/2014	3820602/01-4	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	3820602/01-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/05/2014	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg/12,5 mg em caixa contendo 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	Bula Profissional: ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Bula Paciente: O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? ONDE, COMO E POR	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 5 mg/12,5 mg em caixa contendo 28 comprimidos.

						QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?		
--	--	--	--	--	--	---	--	--

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