

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS DOS MEDICAMENTOS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, A - 1211 Vienna Áustria	Inhibace "Roche" 0,5 mg - Filmdabletten	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, A - 1211 Vienna Áustria	Inhibace "Roche" 2,5 mg - Filmdabletten	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhornngasse 3, A - 1211 Vienna Áustria	Inhibace "Roche" 5 mg - Filmdabletten	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgária	Inhibace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgária	Inhibace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Roche Bulgaria EOOD 16, Bvalo pole Str. 1618 / Sofia Bulgária	Inhibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 República Checa	Inhibace 2.5 mg	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Roche s.r.o. Dukelských hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 República Checa	Inhibace 5 mg	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie França	Justor 0.5 mg	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
França	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie França	Justor 1 mg	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
França	Chiesi SA Immeuble le Doublon, bâtiment B 11 avenue Dubonnet 92 400 Courbevoie França	Justor 2.5 mg	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemanha	Dynorm 0,5	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemanha	Dynorm 1,0	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemanha	Dynorm 2,5	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Alemanha	Dynorm 5,0	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grécia	Vasace	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grécia	Vasace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Grécia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grécia	Vascace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Grécia	Vascace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungria	Inhibace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungria	Inhibace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungria	Inhibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park AL7 1TW / Welwyn Garden City Reino Unido	Vascace	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro</u> <u>EU</u>	<u>Titular da Autorização de</u> <u>Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u> Nome	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Irlanda	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itália	Inibace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Itália	Inibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Bélgica	Inhibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Países Baixos	Vascase 0,5	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Países Baixos	Vascase 2,5	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Países Baixos	Roche Nederland BV Beneluxlaan 2A 3446 GG Woerden Países Baixos	Vascase 5	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polónia	Inhibace	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polónia	Inhibace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polónia	Inhibace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Polónia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Polónia	Inhibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda. Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Espanha	Inhibace	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Espanha	Inhibace	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Espanha	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Espanha	Inhibace	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<u>Estado-Membro EU</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasce	0.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasce	1 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasce	2.5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Reino Unido	Roche Products Ltd 6 Falcon Way, Shire Park Welwyn Garden City / AL7 1TW Reino Unido	Vasce	5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE VASCASE E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (VER ANEXO I)

A substância activa de Vascase comprimidos é o cilazapril. O cilazapril pertence à família dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA). Os inibidores da ECA bloqueiam a acção da enzima de conversão da angiotensina e, através dessa acção, a produção da angiotensina II, um potente péptido vasoconstritor, sofre também uma diminuição.

O Vascase foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), estabelecida pelo CMD(h) de acordo com o previsto no n.º 2 do artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada.

Procedeu-se à harmonização das seguintes secções:

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

▪ Tratamento da hipertensão

A eficácia do cilazapril no tratamento da hipertensão foi documentada em diversos ensaios clínicos patrocinados pela Roche. Os dados demográficos justificam a eficácia em doentes de idade, sexo e peso diferentes, com hipertensão primária ligeira a moderada. A eficácia a longo prazo do cilazapril (isoladamente ou em associação) foi igualmente aceite na maioria dos Estados-Membros da UE. O CHMP considerou que a especificação (essencial ou de acordo com a definição actualizada - primária) e o grau (ligeira ou moderada) da hipertensão deviam ser omitidos. Ainda que os inibidores da ECA baixem a pressão arterial em todas as formas de hipertensão, a eficácia apresenta variações, na medida em que são menos eficazes nos doentes com hipertensão com renina baixa.

O CHMP considerou que a hipertensão renovascular não devia ser incluída como uma indicação independente, na medida em que o Titular da AIM não conseguiu fundamentá-la com os seus próprios dados clínicos. Contudo, isto não significa que a utilização do cilazapril tivesse de ser automaticamente contra-indicada em todos os tipos de hipertensão renovascular. As informações baseadas em provas existentes acerca do tratamento da hipertensão renovascular com inibidores da ECA (sobretudo com cilazapril) são relativamente limitadas. Contudo, não é possível ignorar que são muitos os especialistas que consideram os inibidores da ECA uma medicação eficaz para o tratamento desta patologia. A recomendação de dosagem específica para a hipertensão renovascular foi abrangida pelas instruções de dosagem para os doentes com insuficiência renal nesta secção 4.2.

Contudo, é também bem conhecido que os inibidores da ECA podem ter um impacto forte na função renal, sobretudo no caso de perfusão renal reduzida.

Considerando a recomendação do CHMP, foi acordado o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM:

“O Vascase está indicado para o tratamento da hipertensão.”

▪ Tratamento da insuficiência cardíaca crónica (ICC)

Não foram apresentados dados sobre a sobrevida global, morbilidade cardiovascular e frequência da hospitalização na sequência de eventos cardiovasculares, no que respeita a doentes com ICC tratados com o cilazapril.

A resposta do Titular da AIM refere-se aos resultados obtidos com outros inibidores da ECA, que apontam para um efeito terapêutico benéfico em doentes com insuficiência cardíaca crónica. Demonstrou-se que a maior parte dos inibidores da ECA (por exemplo, captopril, cilazapril, enalapril, ramipril, perindopril, trandolapril, benazepril) tem uma acção benéfica a nível dos resultados difíceis e intermédios em doentes com insuficiência cardíaca crónica. Do mesmo modo, estes resultados também podem ser extrapolados para o cilazapril, no qual os efeitos benéficos dos inibidores da ECA na ICC podem ser considerados um efeito de classe.

Depois de considerar os dados dos ensaios com o cilazapril realizados no âmbito do programa de desenvolvimento clínico para o Vascase, os dados publicados sobre o efeito terapêutico dos inibidores da ECA na ICC e, por último, as normas orientadoras da Sociedade Europeia de Cardiologia, o CHMP concordou com o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM para esta indicação:

“O Vascase está indicado para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica.”

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

▪ Tratamento da hipertensão

O CHMP considerou necessário mencionar a possibilidade de ocorrência (que foi observada) do fenómeno de escape da angiotensina (activação do sistema renina-angiotensina e aumento da actividade no sistema simpático) nos doentes tratados com inibidores da ECA em monoterapia (Roig e, et al Eur. Heart J 2000: 21, 53-57). Nesses doentes, recomenda-se uma dose inicial mais baixa (0,5 mg) e o início do tratamento deve decorrer sob supervisão médica.

Considerando a recomendação do CHMP, foi acordado o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM:

“Hipertensão: A dose inicial é de 1 mg/dia. A pressão arterial deve ser avaliada e a dosagem ajustada de forma individual, de acordo com a resposta a nível da pressão arterial. O intervalo posológico habitual do Vascase é de 2,5 a 5,0 mg uma vez por dia.

Os doentes com um sistema renina-angiotensina-aldosterona fortemente activado (sobretudo, depleção de volume e/ou sal, descompensação cardíaca ou hipertensão grave) podem apresentar uma queda excessiva da pressão arterial após a dose inicial. Nesses doentes, recomenda-se uma dose inicial mais baixa de 0,5 mg uma vez por dia e o início do tratamento deve decorrer sob supervisão médica.

Doentes hipertensos que recebem diuréticos: se possível, o diurético deve ser interrompido 2 a 3 dias antes do início da terapêutica com o Vascase, para reduzir a probabilidade de hipotensão sintomática. Se necessário, poderá ser posteriormente retomado. A dose inicial recomendada nestes doentes é de 0,5 mg uma vez por dia.”

▪ Tratamento da insuficiência cardíaca crónica

A recomendação de dosagem segue o princípio da “dosagem de acordo com o alívio sintomático”, que não está em consonância com a prática clínica actual. Não obstante, dado que não existem estudos sobre os resultados que assegurem uma dose benéfica definitiva para a maioria dos doentes, e na medida em que o Titular da AIM não conseguiu fornecer uma melhor orientação de dosagem com base, por exemplo, em dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos, o CHMP considerou aceitável o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM.

O conceito da terapêutica adjuvante com digitálicos e diuréticos não é suportado pelas provas actuais sobre os inibidores da ECA e documentos de orientações clínicas relativos ao controlo da ICC. Por conseguinte, o CHMP considerou que os digitálicos não devem necessariamente ser mencionados porque, hoje em dia, a terapêutica concomitante com digitálicos em uso geral (como uma terapêutica de base) não é recomendada.

O CHMP concordou com o texto seguinte proposto pelo Titular da AIM:

“Insuficiência cardíaca crónica: a terapêutica com o Vascase deve ser iniciada numa dose inicial recomendada de 0,5 mg uma vez por dia sob supervisão médica cuidadosa. Esta dose deve ser mantida durante cerca de 1 semana. Se for bem tolerada, esta dose pode ser aumentada a intervalos semanais, de acordo com o estado clínico do doente, para 1,0 mg ou 2,5 mg. A dose diária máxima para estes doentes é de 5,0 mg. A recomendação posológica para o cilazapril na insuficiência cardíaca crónica baseia-se nos efeitos a nível da melhoria sintomática e não em dados que mostram que o cilazapril reduz a morbilidade e a mortalidade neste grupo de doentes (ver secção 5.1).”

Momento de administração do fármaco e refeições

Ainda que o estudo da autoria de Carlsen *et al* (Carlsen JE, Buchmann M, Hoeglund C, Pellinen T, Honkanen T, Soerensen OH, *et al*. 24-hour antihypertensive effect of oral cilazapril? A placebo-controlled study evaluating 1, 2.5 and 5mg once daily. Clin Drug Invest. 1995;10 (4):221-227) tenha levantado a questão de se saber se o regime de dosagem uma vez por dia na hipertensão é suficiente, o Titular da AIM não forneceu qualquer discussão adicional dos resultados deste estudo em comparação com os outros estudos realizados com o cilazapril. Na medida em que este é o único estudo que fornece resultados divergentes neste aspecto, a questão não foi mais abordada pelo CHMP.

O regime posológico uma vez por dia, administrado antes ou depois de uma refeição, tal como proposto pelo Titular da AIM, foi considerado como podendo ser aprovado pelo CHMP.

Populações especiais

O Titular da AIM discutiu os resultados de um estudo de ajustamento da dose sem ocultação e não-comparativo nos idosos com hipertensão essencial sem complicações, para fundamentar o regime posológico para os doentes idosos com hipertensão.

O CHMP concordou com o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM para as populações de idosos e pediátrica:

“Idosos com hipertensão: o tratamento com o Vascase deve ser iniciado com uma dose entre 0,5 e 1,0 mg uma vez por dia. Posteriormente, a dose de manutenção deve ser adaptada à tolerabilidade, resposta e estado clínico individuais.

Idosos com insuficiência cardíaca crónica: a dose inicial recomendada de Vascase 0,5 mg deve ser rigorosamente seguida.

Crianças: não foram estabelecidas a segurança e a eficácia em crianças. Por conseguinte, não existe qualquer recomendação para a administração do cilazapril a crianças.”

Desde a submissão da documentação original, a Roche não realizou estudos adicionais em doentes com insuficiência hepática. No âmbito de uma pesquisa cuidadosa na literatura, que abrangeu o período de tempo até Novembro de 2009, só foi possível identificar uma única publicação, que descreve o relatório de caso de um doente com nefropatia diabética e ascite cirrótica. Devido à ampla variedade de situações clínicas possíveis nos doentes cirróticos, existem patologias nas quais os doentes necessitam de um tratamento cuidadosamente supervisionado com cilazapril. Contudo, nos doentes cirróticos com ascite, o cilazapril não é recomendado.

Nos doentes com insuficiência hepática, o CHMP concordou com o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM:

“Cirrose hepática: nos doentes com cirrose hepática (mas sem ascite) que necessitam de terapêutica para a hipertensão, o cilazapril deve ser administrado com extrema precaução, no máximo 0,5 mg/dia, e associado a uma cuidadosa monitorização da pressão arterial, dada a possibilidade de ocorrência de hipotensão significativa.”

Nos doentes com insuficiência renal, as recomendações de dosagem basearam-se em dados obtidos numa série de estudos da Roche e ensaios clínicos publicados. São necessárias doses reduzidas para doentes com insuficiência renal, dependendo da depuração da creatinina.

O CHMP considerou aceitável o regime posológico para doentes com insuficiência renal recomendado pelo Titular da AIM:

“Doentes com insuficiência renal: são necessárias dosagens reduzidas para doentes com insuficiência renal, dependendo da depuração da creatinina (ver secção 4.4). Recomendam-se os seguintes regimes posológicos:

Quadro 1: Regime posológico recomendado para doentes com insuficiência renal

<i>Depuração da creatinina</i>	<i>Dose inicial do Vascase</i>	<i>Dose máxima do Vascase</i>
<i>> 40 ml/min</i>	<i>1 mg uma vez por dia</i>	<i>5 mg uma vez por dia</i>
<i>10-40 ml/min</i>	<i>0,5 mg uma vez por dia</i>	<i>2,5 mg uma vez por dia</i>
<i>< 10 ml/min</i>	<i>Não recomendado</i>	

Caso também esteja presente hipertensão renovascular, existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob supervisão médica cuidadosa, com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Na medida em que o tratamento com diuréticos pode ser um factor contribuidor, estes devem ser interrompidos e a função renal deve ser monitorizada nas primeiras semanas da terapêutica com Vascase.

Resultados obtidos em ensaios clínicos revelaram que a depuração do cilazaprilat estava correlacionada com a depuração da creatinina em doentes com insuficiência cardíaca crónica. A recomendação posológica especial deve, pois, ser seguida nos doentes que sofrem de insuficiência cardíaca crónica e insuficiência renal.”

Secção 4.3 – Contra-indicações

Considerando a recomendação do CHMP, foi acordado o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM:

“Hipersensibilidade ao cilazapril ou a quaisquer componentes do medicamento ou a outros inibidores da ECA

Antecedentes de angioedema associado a terapêutica prévia com um inibidor da ECA

Angioedema hereditário ou idiopático

Segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.4 e 4.6)”

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Tirando algumas excepções, a base científica para o texto proposto na Secção 4.4 é fornecida por revisões dos efeitos adversos dos inibidores da ECA incluídas nos seguintes textos: *Meyler’s Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, de 2006 e *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36.^a edição.

Conforme recomendado pelo CHMP, o Titular da AIM adicionou uma advertência adicional referente à utilização do cilazapril em doentes com estenose da artéria renal de alto grau e com insuficiência renal, na subsecção intitulada “Insuficiência renal”, na secção 4.4. A advertência referente à anafilaxia em doentes dialisados a receber inibidores da ECA é discutida num subparágrafo separado na Secção 4.4, “Anafilaxia”.

O CHMP também recomendou que, nos doentes com cirrose hepática (mas sem ascite), o cilazapril passasse a ser iniciado numa dose mais baixa, dada a possibilidade de ocorrência de hipotensão significativa e que, nos doentes com ascite, o cilazapril não fosse recomendado.

Relativamente à gravidez, o Titular da AIM concordou em respeitar o texto acordado pela recomendação do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP - *Pharmacovigilance Working Party*) do CHMP para esta secção.

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção

As interações possíveis mais importantes (farmacocinéticas, farmacodinâmicas ou tóxicas) foram incluídas na rotulagem harmonizada, na medida em que é frequente a prescrição destes fármacos concomitantemente com o cilazapril ou outros inibidores da ECA e existe disponível uma justificação científica. Na sequência de um pedido do CHMP, as interações com outros medicamentos (diuréticos, antidepressivos tricíclicos, efeitos renais nos fármacos anti-inflamatórios não esteróides, simpaticomiméticos, anti-diabéticos e ouro) foram também incluídas no RCM harmonizado, em consonância com os outros representantes desta classe de medicamentos.

Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento

Considerando a recomendação do PhVWP do CHMP, foi acordado o seguinte texto proposto pelo Titular da AIM:

“Não é recomendada a utilização de inibidores da ECA, como o cilazapril, durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização de inibidores da ECA, como o cilazapril, está contra-indicada durante o segundo e o terceiro trimestres da gravidez (ver secção 4.3 e 4.4).

As provas epidemiológicas referentes ao risco de teratogenicidade após a exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foram conclusivas; contudo, não é de excluir um pequeno aumento do risco. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que estejam a planear engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensores alternativos que tenham um perfil de segurança estabelecido para uso durante a gravidez. Quando for diagnosticada uma gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, caso seja apropriado, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

É conhecido que a exposição à terapêutica com inibidores da ECA durante o segundo e o terceiro trimestres induz fetotoxicidade humana (função renal diminuída, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia). Recomendam-se exames ecográficos à função renal e ao crânio se tiver ocorrido exposição a um inibidor da ECA a partir do segundo trimestre da gravidez. Os bebés cujas mães tenham tomado inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados relativamente à hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Dado que não existe informação disponível sobre a segurança do cilazapril durante o aleitamento, o cilazapril não é recomendado, sendo preferíveis tratamentos alternativos com melhores perfis de segurança estabelecidos durante o aleitamento, em especial durante o aleitamento de um recém-nascido ou prematuro.”

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Tendo tomado em linha de conta a recomendação do CHMP e as recomendações incluídas na norma orientadora relativa à Secção 4.7 do RCM, foi acordado o texto proposto pelo Titular da AIM.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Foram incluídas todas as reacções farmacológicas adversas (RFA) enumeradas na informação de segurança de referência da empresa, a Folha de Dados Nuclear (CDS - *Core Data Sheet*). Foram incluídas RFA adicionais, enumeradas nos RCM locais mas não na CDS, nos casos em que foi possível identificar referências apropriadas. Na maior parte dos casos, as referências tiveram origem nos seguintes artigos:

- *Meyler’s Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, de 2006.
- *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36.ª edição.

A lista harmonizada de efeitos indesejáveis derivou de ensaios clínicos e de dados pós-comercialização em associação com o cilazapril e/ou outros inibidores da ECA.

As classes de sistemas de órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA e os termos preferenciais (TP) são utilizados conforme adequado.

Secção 4.9 – Sobredosagem

Considerando a recomendação do CHMP, foi acordado o seguinte texto proposto:

“Os dados disponíveis sobre a sobredosagem nos seres humanos são limitados. Os sintomas associados à sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações dos electrólitos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado da sobredosagem consiste na perfusão intravenosa de uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9 %). No caso da ocorrência de hipotensão, o doente deve ser colocado em posição de choque. Se disponível, pode também ser considerado o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosas.

A terapêutica com pacemaker está indicada para a bradicardia resistente a terapêutica. Os sinais vitais, os electrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser continuamente monitorizados.

Se indicado, o cilazaprilat, a forma activa do cilazapril, pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4)."

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP considerou que o prescriptor tem de estar ciente de que apenas o benefício sintomático foi demonstrado em ensaios clínicos com o cilazapril na insuficiência cardíaca e que não existem disponíveis resultados sobre a morbilidade/mortalidade, dado que não foram realizados estudos sobre os resultados com o cilazapril na insuficiência cardíaca crónica.

Com base nas informações disponíveis, e tendo em conta a recomendação do CHMP, a seguinte declaração foi acordada pelo Titular da AIM para a secção do subparágrafo "*Insuficiência cardíaca crónica*":

"Não foram realizados ensaios clínicos que provem o efeito do cilazapril na morbilidade e mortalidade na insuficiência cardíaca."

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

Considerando a recomendação do CHMP, o seguinte texto foi acordado pelo Titular da AIM:

"Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Foi demonstrado que, enquanto classe, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina induzem efeitos adversos no desenvolvimento fetal tardio, o que resulta em morte fetal e efeitos congénitos, que afectam sobretudo o crânio. Foi também notificada a ocorrência de fetotoxicidade, atraso do crescimento intra-uterino e canal arterial aberto. Considera-se que estas anomalias do desenvolvimento se devem, em parte, a uma acção directa dos inibidores da ECA no sistema renina-angiotensina fetal e, em parte, a isquemia resultante de hipotensão materna e diminuições do fluxo sanguíneo feto-placenta e do fornecimento de oxigénio/nutrientes ao feto."

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,

- o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Vascase e denominações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo é a versão válida no momento da Decisão da Comissão

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes do Estado Membro, em articulação com o Estado Membro de Referência, irão actualizar a informação do medicamento, conforme necessário. Por conseguinte, este RCM, rotulagem e folheto informativo podem não representar necessariamente o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.
[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Vascace está indicado no tratamento da hipertensão.

Vascace está indicado no tratamento da insuficiência cardíaca crónica.

4.2 Posologia e modo de administração

Vascace deve ser administrado uma vez por dia. Uma vez que a ingestão de alimentos não tem influência clinicamente significativa na absorção, Vascace pode ser administrado antes ou após a refeição. A dose deve ser sempre administrada à mesma hora do dia.

Hipertensão: A dose inicial é 1 mg/dia. A pressão arterial deve ser avaliada e a dose deve ser ajustada individualmente de acordo com a resposta da pressão arterial. O intervalo posológico habitual de Vascace é de 2,5 a 5,0 mg uma vez por dia.

Os doentes em que o sistema renina-angiotensina-aldosterona se encontre fortemente activado (particularmente em caso de depleção de sódio ou volume, descompensação cardíaca ou hipertensão grave), podem desenvolver uma descida excessiva da pressão arterial após a primeira dose. Nestes doentes, recomenda-se que o início do tratamento ocorra sob vigilância médica e com uma dose inicial de 0,5 mg uma vez por dia.

Doentes hipertensos em tratamento com diuréticos: Se possível, o diurético deve ser descontinuado 2 - 3 dias antes do início da terapêutica com Vascace, de forma a diminuir a probabilidade de ocorrência de hipotensão sintomática. Caso seja necessário, o diurético pode voltar a ser administrado mais tarde. Nestes doentes, a dose inicial recomendada é de 0,5 mg uma vez por dia.

Insuficiência cardíaca crónica: A terapêutica com Vascace deve ser iniciada com a dose inicial recomendada de 0,5 mg uma vez por dia, sob vigilância médica atenta. Esta dose deve ser mantida, aproximadamente, durante 1 semana. Caso esta dose tenha sido bem tolerada, pode ser aumentada com intervalos semanais e de acordo com o estado clínico do doente para 1,0 mg ou 2,5 mg. A dose máxima diária para estes doentes é de 5,0 mg. A recomendação da posologia do cilazapril na insuficiência cardíaca crónica baseia-se nos efeitos sobre a melhoria sintomática, em vez de dados que demonstrem que o cilazapril reduz a morbilidade e mortalidade neste grupo de doentes (ver secção 5.1).

Doentes com compromisso renal: São necessárias doses reduzidas em doentes com compromisso renal, dependendo dos valores da depuração da creatinina (ver secção 4.4). Recomendam-se os seguintes esquemas posológicos:

Tabela 1: Esquema posológico recomendado para doentes com compromisso renal

Depuração da creatinina	Dose inicial de Vascace	Dose máxima de Vascace
>40 ml/min	1 mg uma vez por dia	5 mg uma vez por dia
10-40 ml/min	0,5 mg uma vez por dia	2,5 mg uma vez por dia
<10 ml/min	Não recomendado	

Caso a hipertensão renovascular esteja também presente, existe um risco aumentado de hipotensão grave e insuficiência renal. Nestes doentes, o tratamento deve ser iniciado sob vigilância médica atenta com doses baixas e titulação cuidadosa da dose. Uma vez que o tratamento com diuréticos pode ser um factor contributivo, estes devem ser descontinuados e a função renal deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de terapêutica com Vascace.

Os resultados dos ensaios clínicos demonstraram que a depuração do cilazapril se correlaciona com a depuração da creatinina em doentes com insuficiência cardíaca crónica. A recomendação posológica para doentes com compromisso renal deve, portanto, ser seguida nos doentes com insuficiência cardíaca crónica com função renal insuficiente.

Cirrose hepática: Em doentes com cirrose hepática (mas sem ascites) que necessitem de terapêutica para a hipertensão, o cilazapril deve ser doseado com especial precaução não excedendo 0,5 mg/dia e acompanhado de monitorização cuidadosa da pressão arterial, visto que pode ocorrer hipotensão significativa.

Doentes idosos com hipertensão: O tratamento com Vascace deve ser iniciado com uma dose entre 0,5 e 1,0 mg uma vez por dia. Depois, a dose de manutenção deve ser adaptada de acordo com a tolerabilidade, resposta e estado clínico individual.

Doentes idosos com insuficiência cardíaca crónica: A dose inicial recomendada de 0,5 mg de Vascace deve ser rigorosamente seguida.

Crianças: A segurança e eficácia não foram estabelecidas. Por conseguinte, não existe recomendação para a administração de cilazapril a crianças.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao cilazapril, a qualquer um dos excipientes, ou a outros inibidores da ECA.

História de angioedema associado a terapêutica prévia com inibidor da ECA.

Angioedema idiopático ou hereditário.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gravidez

Os inibidores da ECA não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser que a manutenção do tratamento com inibidor da ECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidor

da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Hipotensão

Os inibidores da ECA podem causar hipotensão grave, especialmente no início do tratamento. A hipotensão associada à primeira dose é mais provável que ocorra nos doentes em que o sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado, tais como na hipertensão renovascular ou outras causas de hipoperfusão renal, depleção de sódio ou volume, ou tratamento prévio com outros vasodilatadores. Estas condições podem co-existir, particularmente na insuficiência cardíaca grave.

A hipotensão deve ser tratada colocando o doente em posição supina e com expansão de volume. Após a reposição de volume, a administração de cilazapril pode ser retomada, mas com uma dose menor ou descontinuada se a hipotensão persistir.

Os doentes de risco devem começar o tratamento com cilazapril sob supervisão médica, com uma dose inicial baixa e titulação cuidadosa. Se possível, a terapêutica diurética deve ser descontinuada temporariamente.

Deve ser tomada precaução semelhante nos doentes com angina de peito ou doença cerebrovascular, pois nestes doentes a hipotensão pode causar isquémia miocárdica ou cerebral.

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal, a dose de cilazapril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). A monitorização de rotina do potássio e creatinina faz parte da prática clínica habitual para estes doentes.

Os inibidores da ECA estabeleceram efeitos nefroprotectores, mas podem causar o compromisso da função renal reversível na condição de perfusão renal reduzida, quer devida a estenose bilateral da artéria renal, insuficiência cardíaca congestiva grave, depleção de volume, hiponatrémia ou elevadas doses de diuréticos, e em doentes em tratamento com AINEs. As medidas preventivas incluem o início da terapêutica com doses muito pequenas dos inibidores da ECA, a titulação cuidadosa da dose e a descontinuação ou suspensão temporária de diuréticos.

Em doentes com estenose da artéria renal, a activação do sistema da renina-angiotensina-aldosterona contribui para manter a perfusão renal através da constrição da arteríola eferente. Deste modo, o bloqueio da formação da angiotensina II, e possivelmente também um aumento da formação da bradiquinina, provoca vasodilatação arteriolar eferente, resultando na redução da pressão da filtração glomerular. A hipotensão contribui adicionalmente para a redução da perfusão renal (ver secção 4.4 “Hipotensão”). Tal como com outros agentes que actuem no sistema renina-angiotensina, existe um risco aumentado de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal aguda, quando doentes com estenose da artéria renal são tratados com cilazapril. Por conseguinte, deve ter-se precaução nestes doentes. Se ocorrer insuficiência renal, o tratamento deve ser descontinuado.

Hipersensibilidade/angioedema

O angioedema tem sido associado aos inibidores da ECA, com uma incidência reportada de 0,1-0,5%. O angioedema devido aos inibidores da ECA pode apresentar-se como episódios recorrentes de tumefacção facial, que cessa com a suspensão, ou como edema orofaríngeo agudo com obstrução das vias aéreas, o qual requiere tratamento de emergência e pode ser ameaçador de vida. Uma forma variante é o angioedema do intestino, o qual tende a ocorrer dentro das primeiras 24-48 horas de tratamento. O risco de angioedema aparenta ser superior em doentes de raça negra do que nos doentes de raça não negra. Os doentes com história de angioedema não relacionado com inibidores da ECA podem apresentar um risco superior.

Anafilaxia

Hemodiálise: Ocorreu anafilaxia em doentes em diálise com membranas de elevado fluxo (ex. AN 69) em tratamento com inibidores da ECA. Deve ser considerada a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou de uma classe diferente de anti-hipertensores nestes doentes.

Aférese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL): Os doentes em tratamento com inibidores da ECA durante a aférese de LDL com sulfato de dextrano desenvolveram anafilaxia ameaçadora de vida. Isto pode ser evitado suspendendo temporariamente a terapêutica com o inibidor da ECA antes de cada aférese.

Dessensibilização: Podem ocorrer reacções anafiláticas em doentes em terapêutica de dessensibilização com veneno de vespa ou de abelha e que se encontrem sob tratamento com um inibidor da ECA. O tratamento com cilazapril deve ser interrompido antes do início da terapêutica de dessensibilização, e não deve ser substituído por um beta bloqueante.

Afecções hepáticas

Tem sido notificados casos únicos de afecções da função hepática, tais como valores aumentados das provas funcionais do fígado (transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama GT) e hepatite colestática com ou sem necrose. Os doentes em tratamento com cilazapril que desenvolvam icterícia ou elevações pronunciadas dos enzimas hepáticos devem descontinuar o cilazapril e receber acompanhamento médico apropriado. Em doentes com cirrose hepática (mas sem ascites) que requerem terapêutica para a hipertensão, o cilazapril deve ser iniciado com uma dose inferior e com especial precaução, porque pode ocorrer hipotensão significativa (ver secção 4.2). Nos doentes com ascites, a administração de cilazapril não está recomendada.

Neutropenia

Foram raramente associadas neutropenia e agranulocitose com inibidores da ECA, especialmente em doentes com insuficiência renal ou vasculopatia colagénica e em doentes a fazerem terapêutica imunossupressora. Recomenda-se a monitorização periódica do número de leucócitos nestes doentes.

Potássio sérico

Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia porque inibem a libertação de aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal. No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com função renal insuficiente e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores do potássio, e especialmente antagonistas da aldosterona. Os diuréticos poupadores de potássio devem ser utilizados com precaução em doentes em tratamento com inibidores da ECA, e o potássio sérico e a função renal deve ser monitorizados.

Diabetes

A administração de inibidores da ECA em doentes com diabetes pode potenciar a redução da glicemia pelos agentes hipoglicemiantes orais ou pela insulina, especialmente em doentes com compromisso renal. Nestes doentes, os níveis de glicemia devem ser monitorizados durante o início do tratamento com um inibidor da ECA.

Cirurgia/anestesia

Os agentes anestésicos que diminuam a pressão arterial podem causar hipotensão em doentes em tratamento com inibidores da ECA. A hipotensão nesta condição pode ser corrigida com a expansão de volume.

Estenose da aorta/cardiomiopatia hipertrópica

Os inibidores da ECA devem ser utilizados com precaução em doentes com afecções cardíacas obstrutivas (por ex. estenose mitral, estenose da aorta, cardiomiopatia hipertrópica), uma vez que o débito cardíaco não pode aumentar para compensar a vasodilatação sistémica, e existe o risco de hipotensão grave.

Intolerância à lactose

Devida à presença de lactose mono-hidratada, os doentes com problemas hereditários de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Etnicidade

Os inibidores da ECA são menos efectivos como anti-hipertensores em doentes de raça negra. Estes doentes possuem também um risco superior de angioedema.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Lítio

Foram notificadas toxicidade e aumentos reversíveis das concentrações séricas de lítio durante a administração concomitante de lítio e inibidores da ECA.

A utilização concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e agravar o já existente risco aumentado de toxicidade do lítio com inibidores da ECA.

A utilização de cilazapril com lítio não é recomendada, mas caso a associação seja necessária, deve ser realizada a monitorização cuidadosa dos níveis séricos do lítio.

Outros agentes anti-hipertensores

Pode observar-se um efeito aditivo quando cilazapril é administrado em associação com outros agentes anti-hipertensores.

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com cilazapril. Os diuréticos poupadores de potássio (por ex. espironolactona, amilorida, triamtereno), suplementos de potássio ou os substitutos do sal contendo potássio podem levar a aumentos significativos do potássio sérico. Por conseguinte, a associação de cilazapril com os fármacos acima mencionados não é recomendada (ver secção 4.4). Caso a utilização concomitante seja indicada devido a hipocaliemia observada, estes devem ser administrados com precaução e o potássio sérico deve ser monitorizado frequentemente.

Diuréticos (tiazidas ou diuréticos da ansa)

O tratamento prévio com elevadas doses de diuréticos pode resultar em depleção de volume e risco de hipotensão quando a terapêutica com cilazapril é iniciada (ver secção 4.4). Os efeitos hipotensivos podem ser reduzidos através da descontinuação do diurético, pelo aumento do volume ou da ingestão de sal ou pelo início da terapêutica com uma dose baixa de cilazapril.

Antidepressivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos

A utilização concomitante de determinados medicamentos anestésicos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos com inibidores da ECA pode resultar no aumento da redução da pressão arterial (ver secção 4.4).

Medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) incluindo aspirina ≥ 3 g/dia

Quando os inibidores da ECA são administrados simultaneamente com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (isto é, ácido acetilsalicílico em regimes de doses anti-inflamatórias, inibidores da COX-2 e AINEs não selectivos), pode ocorrer atenuação do efeito anti-hipertensivo. A utilização concomitante dos inibidores da ECA e AINEs pode levar a um risco aumentado de agravamento da função renal, incluindo possível insuficiência renal aguda e um aumento do potássio sérico,

especialmente em doentes com função renal deficiente pré-existente. A associação deve ser administrada com precaução, especialmente nos idosos. Os doentes devem ser adequadamente hidratados e deve ter-se em consideração a monitorização da função renal após o início da terapia concomitante, e de forma periódica, posteriormente.

Simpaticomiméticos

Os simpaticomiméticos podem reduzir os efeitos anti-hipertensores dos inibidores da ECA.

Antidiabéticos

Os estudos epidemiológicos sugeriram que a administração concomitante dos inibidores da ECA e medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglicemiantes orais) pode causar um aumento do efeito hipoglicemiante com risco de hipoglicemia. Este fenómeno parece ocorrer com maior probabilidade durante as primeiras semanas do tratamento combinado e em doentes com compromisso renal.

Ouro

Foram notificadas raramente reacções nitritóides (os sintomas incluem afrontamento facial, náuseas, vômitos e hipotensão) em doentes em terapia com ouro injectável (aurotiomalato de sódio) e terapia concomitante com inibidores da ECA.

Outros

Não se observaram interacções clinicamente significativas quando o cilazapril foi administrado concomitantemente com digoxina, nitratos, anticoagulantes cumarínicos e bloqueadores dos receptores H₂.

4.6 Gravidez e aleitamento

A utilização de inibidores da ECA como o cilazapril não é recomendada durante o primeiro trimestre da gravidez (ver secção 4.4). A utilização dos inibidores da ECA como o cilazapril é contra-indicada durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

A evidência epidemiológica relativa ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez não foi conclusiva; no entanto, um pequeno aumento do risco não pode ser excluído. A não ser que a manutenção do tratamento com inibidor da ECA seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar a medicação deve ser substituída por terapêuticas anti-hipertensoras alternativas cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com inibidor da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa.

A exposição à terapêutica com inibidor da ECA durante o segundo e terceiro trimestres está reconhecidamente associada à indução de toxicidade fetal em humanos (diminuição da função renal, oligohidrâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercaliemia). No caso da exposição aos inibidores da ECA ter ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a monitorização ultrassonográfica da função renal e dos ossos do crânio. Lactentes, cujas mães estiveram expostas a inibidores da ECA, devem ser cuidadosamente observados no sentido de diagnosticar hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a segurança de cilazapril durante o aleitamento, o cilazapril não é recomendado, sendo preferíveis terapêuticas alternativas com melhores perfis de segurança estabelecidos durante o aleitamento, especialmente na amamentação de recém-nascidos ou bebés pré-termo.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Quando conduzir e utilizar máquinas, deve ter-se em consideração que podem ocorrer ocasionalmente tonturas e fadiga, especialmente quando se inicia a terapêutica (ver secções 4.4 e 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

(a) Sumário do perfil de segurança

Os efeitos adversos atribuídos ao fármaco mais frequentes observados em doentes tratados com inibidores da ECA são a tosse, a erupção cutânea e a disfunção renal. A tosse é mais frequente em mulheres e em não fumadores. Quando o doente consegue tolerar a tosse, pode ser aceitável continuar o tratamento. Em alguns casos, a redução da dose pode ajudar.

Os efeitos adversos graves relacionados com o tratamento que requerem a interrupção do tratamento ocorrem em menos de 5% dos doentes tratados com inibidores da ECA.

(b) Lista tabelada das reacções adversas

A lista seguinte de reacções adversas deriva dos ensaios clínicos e dos dados pós-comercialização em associação com o cilazapril e/ou outros inibidores da ECA. As estimativas da frequência são baseadas na proporção de doentes que notificaram cada reacção adversa durante os ensaios clínicos com cilazapril que incluíram uma população total combinada de 7.171 doentes. As reacções adversas que não foram observadas durante os ensaios clínicos com cilazapril, mas que foram notificadas em associação com outros inibidores da ECA ou derivadas de relatos de casos pós-comercialização são classificadas como “raras”.

As categorias de frequência são:

Muito frequentes	$\geq 1/10$
Frequentes	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Pouco frequentes	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Raras	$< 1/1.000$

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raras

Neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia.

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes

Angioedema (pode envolver a face, lábios, língua, laringe e tracto gastrointestinal (ver secção 4.4)

Raras

Anafilaxia (ver secção 4.4)

Síndrome do tipo Lúpus (sintomas podem incluir vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpos antinucleares positivos, taxa de sedimentação eritrocitária aumentada, eosinofilia e leucocitose)

Doenças do sistema nervoso

Frequentes

Cefaleia

Pouco frequentes

Disgeusia

Raras

Isquemia cerebral, acidente isquêmico transitório, AVC isquêmico

Neuropatia periférica

Cardiopatias

Pouco frequentes

Isquemia miocárdica, angina de peito, taquicardia, palpitações

Raras

Enfarte do miocárdio, arritmia

Vasculopatias

Frequentes

Tonturas

Pouco frequentes

Hipotensão, hipotensão postural (ver secção 4.4). Os sintomas de hipotensão podem incluir síncope, fraqueza, tonturas e insuficiência visual.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes

Tosse

Pouco frequentes

Dispneia, broncoespasmo, rinite

Raras

Doença pulmonar intersticial, bronquite, sinusite

Doenças gastrointestinais

Frequentes

Náuseas

Pouco frequentes

Boca seca, estomatite aftosa, diminuição do apetite, diarreia, vômitos

Raras

Glossite, pancreatite

Afecções hepatobiliares

Raras

Provas funcionais do fígado anormais (incluindo transaminases, bilirrubina, fosfatase alcalina, gama GT).

Hepatite colestática com ou sem necrose

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes

Erupção cutânea, erupção cutânea maculopapulosa

Raras

Dermatite psoriasiforme, psoríase (exacerbação), líquen plano, dermatite exfoliativa, urticária, eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, penfigóide bolhoso, pênfigo, sarcoma de Kaposi, vasculite/púrpura, reacções de fotossensibilidade, alopecia, onicólise

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes

Cãibras musculares, mialgia, artralgia

Doenças renais e urinárias

Raras

Compromisso renal, insuficiência renal aguda (ver secção 4.4), creatininemia aumentada, ureia no sangue aumentada

Hipercaliemia, hiponatremia, proteinúria, síndrome nefrótica, nefrite

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes

Impotência

Raras

Ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes

Fadiga

Pouco frequentes

Suor em excesso, afrontamento, astenia, perturbação do sono

(c) Descrição de reacções adversas seleccionadas

A hipotensão e a hipotensão postural podem ocorrer quando se inicia o tratamento ou se aumenta a dose, especialmente em doentes de risco (ver secção 4.4).

O compromisso renal e a insuficiência renal aguda são mais prováveis em doentes com insuficiência cardíaca grave, estenose da artéria renal, anomalias renais pré-existentes ou depleção de volume (ver secção 4.4).

É mais provável que ocorra hipercaliemia em doentes com compromisso renal e em doentes que tomem diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio.

Os acontecimentos de isquemia cerebral, acidente isquémico transitório e AVC isquémico notificados raramente em associação com inibidores da ECA podem estar relacionados com a hipotensão em doentes com doença cerebrovascular subjacente. Da mesma forma, a isquemia miocárdica pode estar relacionada com a hipotensão em doentes com doença isquémica cardíaca subjacente.

A cefaleia é um efeito adverso frequentemente notificado, embora a sua incidência seja superior em doentes a receber placebo do que em doentes tratados com inibidores da ECA.

4.9 Sobredosagem

Estão disponíveis dados limitados de sobredosagem em seres humanos. Os sintomas associados a sobredosagem com inibidores da ECA podem incluir hipotensão, choque circulatório, perturbações dos electrólitos, insuficiência renal, hiperventilação, taquicardia, palpitações, bradicardia, tonturas, ansiedade e tosse.

O tratamento recomendado para a sobredosagem é a perfusão intravenosa de solução de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Caso ocorra hipotensão, o doente deve ser colocado na posição de choque. Se disponível, o tratamento com perfusão de angiotensina II e/ou catecolaminas intravenosas pode também ser considerado.

A terapêutica com pacemaker é indicada na bradicardia resistente à terapêutica. Os sinais vitais, os electrólitos séricos e as concentrações de creatinina devem ser continuamente monitorizados.

Se indicado, o cilazaprilato, a forma activa do cilazapril, pode ser removido da circulação geral por hemodiálise (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidor da ECA, código ATC: C09AA08

Mecanismo de acção

Vascace é um inibidor específico, de acção prolongada, da enzima de conversão da angiotensina (ECA), que suprime o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, consequentemente, a conversão da angiotensina I inactiva em angiotensina II, a qual é um potente vasoconstritor. Nas doses recomendadas, o efeito de Vascace em doentes hipertensos e em doentes com insuficiência cardíaca crónica mantém-se até 24 horas.

Estudos clínicos/eficácia

Hipertensão

Vascace induz a diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, tanto na posição ortostática como em decúbito, normalmente sem componente ortostático. É efectivo em todos os graus de hipertensão essencial assim como na hipertensão renal. O efeito anti-hipertensor de Vascace surge habitualmente na primeira hora após a administração, observando-se o efeito máximo entre a terceira e a sétima horas após administração. Geralmente, a frequência cardíaca mantém-se inalterada. Não é induzida taquicardia reflexa, embora possam ocorrer pequenas alterações clinicamente insignificantes na frequência cardíaca. Em alguns doentes, a diminuição da pressão arterial pode ser menor no final do intervalo posológico.

O efeito anti-hipertensor de Vascace mantém-se durante a terapêutica prolongada. Não se observou aumento rápido da pressão arterial após a suspensão abrupta de Vascace.

Em doentes hipertensos com compromisso renal moderado a grave, a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal mantêm-se, geralmente, inalterados com o Vascace, apesar da diminuição clinicamente significativa da pressão arterial.

Tal como acontece com outros inibidores da ECA, o efeito de diminuição da pressão arterial de Vascace poderá ser menos acentuado em doentes de raça negra do que em doentes de raça não negra. Contudo, a diferença de resposta consoante a raça não se verifica quando Vascace é administrado em associação com a hidroclorotiazida.

Insuficiência cardíaca crónica

Não foram realizados ensaios clínicos que demonstrem o efeito do cilazapril na morbilidade e mortalidade na insuficiência cardíaca.

Em doentes com insuficiência cardíaca crónica, o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático estão geralmente activados, conduzindo a um aumento da vasoconstrição sistémica e promovendo a retenção de sódio e de água. Pela supressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, Vascace melhora as condições de carga na insuficiência cardíaca pela diminuição da resistência vascular sistémica (pós-carga) e da pressão de encravamento capilar pulmonar (pré-carga) em doentes em tratamento com diuréticos e/ou digitálicos. Para além disso, a tolerância destes doentes ao exercício aumenta significativamente. Os efeitos hemodinâmicos e clínicos ocorrem de imediato e persistem.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cilazapril é absorvido de forma eficaz e é rapidamente convertido na forma activa, o cilazaprilato. A ingestão de alimentos imediatamente antes da administração de Vascace atrasa e reduz em pequena extensão a absorção, o que é, contudo, irrelevante do ponto de vista terapêutico. A biodisponibilidade do cilazaprilato após a administração oral de cilazapril, determinada com base nos dados urinários, é de aproximadamente 60%. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas nas 2 horas após a administração e estão directamente relacionadas com a dose.

Eliminação

O cilazaprilato é eliminado na forma inalterada pelos rins, apresentando uma semi-vida efectiva de 9 horas após a administração de Vascace uma vez por dia.

Farmacocinética em grupos especiais de doentes

Compromisso renal: Em doentes com compromisso renal, observam-se concentrações plasmáticas de cilazaprilato mais elevadas do que em doentes com função renal normal, uma vez que a depuração do fármaco se encontra diminuída quando a depuração da creatinina se encontra diminuída. Não ocorre eliminação em doentes com insuficiência renal total, mas a hemodiálise reduz as concentrações de cilazapril e de cilazaprilato de forma limitada.

Doentes idosos: Para os doentes idosos, cuja função renal é normal para a idade, as concentrações plasmáticas de cilazaprilato poderão apresentar-se até 40% superiores, e a depuração até 20% inferior relativamente aos doentes mais jovens.

Compromisso hepático: Foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas e depuração renal e plasmática reduzidas em doentes com cirrose hepática, com maior efeito no cilazapril que no seu metabolito activo, o cilazaprilato.

Insuficiência cardíaca crónica: Em doentes com insuficiência cardíaca crónica, a depuração do cilazaprilato está correlacionada com a depuração da creatinina. Assim, não deverão ser necessários

ajustes de dose para além dos recomendados para os doentes com função renal insuficiente (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam um perigo especial para humanos, tendo em conta os estudos convencionais de farmacologia geral, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Como classe, os inibidores da enzima de conversão da angiotensina demonstraram induzir efeitos adversos no desenvolvimento fetal final, resultando em morte fetal e efeitos congénitos, afectando particularmente o crânio. Foram também notificados fetotoxicidade, atraso no crescimento intrauterino e persistência do canal arterial. Pensa-se que estas anomalias no desenvolvimento de devem em parte, à acção directa dos inibidores da ECA no sistema renina-angiotensina fetal e por outro lado, à isquemia resultante da hipotensão materna e diminuições do fluxo sanguíneo placentário e oxigénio/nutrientes disponibilizados ao feto.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

cilazapril

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

EXP {MM YYYY}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

cilazapril

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 0,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 1 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos revestidos por película
Vascace e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos revestidos por película
[See Annex I - To be completed nationally]

Cilazapril

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Vascace e para que é utilizado
2. Antes de tomar Vascace
3. Como tomar Vascace
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Vascace
6. Outras informações

1. O QUE É VASCACE E PARA QUE É UTILIZADO

Vascace contém um medicamento chamado cilazapril. Pertence a um grupo de medicamentos denominados “inibidores da ECA” (inibidores da enzima de conversão da angiotensina).

Vascace é utilizado para tratar:

- Pressão arterial elevada (hipertensão)
- Insuficiência cardíaca crónica (a longo termo).

Vascace actua fazendo com que os seus vasos sanguíneos relaxem e dilatem. Isto ajuda a diminuir a sua pressão arterial. Facilita também que o seu coração bombeie o sangue pelo seu organismo, caso sofra de insuficiência cardíaca crónica.

O seu médico pode dar-lhe outros medicamentos, assim como Vascace, para ajudar a tratar a sua doença.

2. ANTES DE TOMAR VASCACE

Não tome Vascace

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao cilazapril ou a qualquer outro componente de Vascace (descrito na secção 6: Outras informações).
- Se tem alergia (hipersensibilidade) a outros medicamentos inibidores da ECA. Estes incluem captopril, enalapril, lisinopril e ramipril.
- Se tiver tido um efeito secundário grave denominado angioedema após ter tomado outros medicamentos inibidores da ECA, angioedema hereditário ou angioedema de causa desconhecida. Os sinais incluem inchaço da face, lábios, boca e língua.

- Se estiver grávida há mais de 3 meses (é melhor evitar Vascace também no início da gravidez - ver as secções sobre “Gravidez” e “Aleitamento”).

Não tome Vascace caso alguma das situações acima descritas se aplique a si. Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vascace.

Tome especial cuidado com Vascace

Verifique com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vascace:

- se tem um problema de coração. Vascace não é apropriado para pessoas com determinados tipos de problemas de coração.
- se tiver tido um AVC ou tenha problemas de fornecimento de sangue para o seu cérebro.
- se tiver problemas graves de fígado ou se desenvolver icterícia (coloração amarelada da pele).
- se tiver problemas nos rins ou tenha um problema com o fornecimento de sangue para os seus rins, denominado estenose da artéria renal.
- se está a fazer diálise renal.
- se teve vômitos recentemente ou tiver tido diarreia.
- se está em dieta para controlar a quantidade de sal (sódio) que ingere.
- se está a planear receber tratamento para reduzir a sua alergia a picadas de abelha ou vespas (dessensibilização).
- se está a planear fazer uma operação (incluindo cirurgia dentária). Isto porque alguns anestésicos podem baixar a sua pressão arterial e esta pode ficar muito baixa.
- se tem uma acumulação de fluido na sua barriga (ascites).
- se tiver diabetes.
- se tiver vasculopatia colagénica
- se realizar aferese das LDL com sulfato de dextrano.

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si, ou caso não tenha a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Vascace.

Deve informar o seu médico se pensa estar (ou pode vir a estar) grávida. Vascace não está recomendado no início da gravidez e não deve ser tomado caso esteja grávida há mais de 3 meses, pois pode ser gravemente prejudicial para o seu bebé, se utilizado a partir desta altura (ver as secções “Gravidez” e “Aleitamento”).

A utilização de Vascace em crianças não é recomendada.

Ao tomar outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica e produtos à base de plantas. Isto porque Vascace pode afectar a forma como outros medicamentos actuam. Outros medicamentos podem ter um efeito na forma como o Vascace actua.

Particularmente, informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar qualquer um dos medicamentos seguintes:

- Diuréticos (“medicamentos que aumentam a quantidade de água que passa através dos seus rins”) – ver “Pressão arterial elevada (hipertensão)” na secção 3 de “Como tomar Vascace”.
- Qualquer medicamento utilizado para tratar a pressão arterial elevada.
- Medicamentos chamados “anti-inflamatórios não esteróides” (AINEs). Estes incluem aspirina, indometacina e ibuprofeno.
- Insulina ou outros medicamentos para tratar a diabetes.
- Lítio (utilizado para tratar a depressão).
- Medicamentos esteróides (tais como a hidrocortisona, prednisolona e dexametasona) ou outra medicação que suprima o sistema imunitário.
- Suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal) ou diuréticos poupadores de potássio.
- Antagonistas da aldosterona.
- Simpaticomiméticos.

- Anestésicos, narcóticos.
- Antidepressivos tricíclicos, anti-psicóticos.
- Compostos de ouro (utilizados para tratar a artrite reumatóide).

Ao tomar Vascace com alimentos e bebidas

Informe o seu médico ou farmacêutico caso esteja a tomar suplementos que contenham potássio.

Gravidez

Deve informar o seu médico se pensa que está (ou pode vir a estar) grávida. O seu médico normalmente aconselhá-la-á a interromper Vascace antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Vascace. Vascace não deve ser tomado após 3 meses de gravidez, uma vez que pode ser gravemente prejudicial para o seu bebé, se utilizado após o terceiro mês de gravidez.

Aleitamento

Informe o seu médico de que se encontra a amamentar ou que pretende iniciar a amamentação. Vascace não é recomendado em mães que estejam a amamentar, e o seu médico pode escolher outro tratamento para si caso deseje amamentar, especialmente se o seu bebé for recém-nascido ou nasceu prematuramente.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir-se com tonturas enquanto toma Vascace. Isto é mais provável que aconteça quando inicia o tratamento. Caso se sinta com tonturas, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Vascace

Vascace contém lactose, que é um tipo de açúcar. Se tem intolerância à lactose, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

[A ser completado nacionalmente]

3. COMO TOMAR VASCACE

Tome Vascace sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tomar este medicamento

- Tome um comprimido de Vascace em cada dia.
- Engula cada comprimido com um copo de água.
- Não importa a altura do dia em que toma Vascace. No entanto, tome-o sempre por volta da mesma hora.
- Vascace pode ser tomado antes ou após uma refeição.

Pressão arterial elevada (hipertensão)

- A dose inicial habitual nos adultos é de 1 mg por dia.
- O seu médico irá então aumentar a sua dose até que a sua pressão arterial esteja controlada – a dose de manutenção habitual é entre 2,5 mg e 5 mg por dia.
- Se tem problemas com os seus rins, ou caso seja idoso, o seu médico pode dar-lhe uma dose inferior.
- Se já está a tomar um diurético (“medicamentos que aumentam a quantidade de água que passa através dos seus rins”), o seu médico pode dizer-lhe para parar de o tomar cerca de 3 dias antes de começar a tomar Vascace. A dose inicial habitual de Vascace é de 0,5 mg por dia. O seu médico irá então aumentar a sua dose até que a sua pressão arterial esteja controlada.

Insuficiência cardíaca crónica

- A dose inicial habitual é de 0,5 mg por dia.

- O seu médico irá depois aumentar a dose – a dose de manutenção habitual é entre 1 mg e 2,5 mg por dia.
- Se tem problemas com os seus rins, ou caso seja idoso, o seu médico pode dar-lhe uma dose inferior.
- Se tem cirrose hepática com ascites, o seu médico não irá dar-lhe uma dose superior a 0,5 mg por dia e irá monitorizar cuidadosamente a sua pressão arterial.

Se tomar mais Vascace do que deveria

Se tomar mais Vascace do que deveria, ou caso alguém tome os seus comprimidos de Vascace, fale com o seu médico ou dirija-se para o hospital imediatamente. Leve a embalagem do medicamento consigo. Os seguintes efeitos pode acontecer: sentir-se com tonturas ou atordoado, respiração superficial, pele húmida e viscosa, incapacidade de se mover ou falar e batimento cardíaco lento.

Caso se tenha esquecido de tomar Vascace

- Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, ignore a dose esquecida. Tome então a próxima dose quando for devida.
- Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, Vascace pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Reacções graves:

Se desenvolveu uma reacção grave chamada angioedema, pare de tomar Vascace e consulte um médico imediatamente. Os sinais podem incluir:

- Inchaço repentino da face, garganta, lábios e boca. Isto pode dificultar a respiração ou a deglutição (engolir).

Os problemas de sangue notificados com os inibidores da ECA incluem:

- número baixo de glóbulos vermelhos (anemia). Os sinais incluem sentir-se cansado, pele pálida, batimento cardíaco desigual ou rápido (palpitações) e sentir-se dispneico (sentir dificuldade em respirar).
- número baixo de todos os tipos de glóbulos brancos. Os sinais incluem aumento do número de infecções, por exemplo na boca, gengivas, garganta e pulmões.
- número baixo de plaquetas no seu sangue. Os sinais incluem contusões com facilidade e hemorragias nasais (perda de sangue pelo nariz).

Outros efeitos secundários possíveis:

Frequentes (afectam menos de 1 em 10 utilizadores)

- Sentir-se com tonturas
- Tosse
- Náuseas
- Sentir-se cansado
- Dores de cabeça

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em 100 utilizadores)

- Pressão arterial baixa. Isto pode fazer com que se sinta fraco, com tonturas ou atordoado, e pode levar a visão turva e desmaio. A diminuição excessiva da pressão arterial pode aumentar a probabilidade de ataque do coração ou AVC em certos doentes.
- Frequência cardíaca aumentada
- Sentir-se fraco
- Dores no peito
- Problemas na respiração, incluindo dispneia (dificuldade em respirar) e aperto no peito.
- Nariz com corrimento ou entupido e espirros (rinite)
- Boca inchada ou seca
- Perda de apetite
- Alteração da forma como as coisas sabem (paladar)
- Diarreia e vômitos
- Erupção cutânea (a qual pode ser grave)
- Cãibras musculares ou dor nos músculos ou articulações
- Impotência
- Suar mais do que habitualmente
- Afrontamentos
- Problemas de sono

Raros (afectam menos de 1 em 1.000 utilizadores)

- Análises ao sangue demonstrando uma diminuição do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas (anemia, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia)
- Um tipo de reacção alérgica grave (anafilaxia)
- Isquemia cerebral, acidente isquémico transitório, AVC isquémico (pode ocorrer caso a pressão arterial fique muito baixa)
- Enfarte do miocárdio (pode ocorrer caso a pressão arterial fique muito baixa)
- Batimento cardíaco irregular
- Doença pulmonar intersticial
- Uma afecção semelhante a lupus eritematoso sistémico
- Formigamento e adormecimento das mãos ou pés
- Sibilos (**ruídos feitos ao respirar**)
- Uma sensação de repleção (estar cheio) ou uma dor pulsátil atrás do nariz, face e olhos (sinusite)
- Língua dorida
- Pancreatite (inflamação do pâncreas). Os sinais incluem dor severa no estômago que se espalha pelas costas.
- Alterações da forma como o seu fígado ou rins funcionam (observadas nas análises ao sangue e urina)
- Problemas de fígado tais como hepatite (inflamação do fígado) ou danos no fígado
- Reacções cutâneas graves que incluem a formação de vesículas e descamação da pele
- Sensibilidade aumentada à luz
- Perda de cabelo (a qual pode ser temporária)
- Perda ou separação da unha do leito ungueal
- Aumento do volume da mama nos homens

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR X

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Vascace após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de Vascace

- A substância activa é o cilazapril
- O(s) outro(s) componente(s) é (são) ...
[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de Vascace e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Áustria: Inhibace „Roche“

Bélgica, Bulgária, República Checa, Hungria, Luxemburgo, Polónia, Espanha: Inhibace

França: Justor

Alemanha: Dynorm

Grécia, Irlanda, Reino Unido: Vascace

Itália, Portugal: Inibace

Países Baixos: Vascase

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]