

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vascace Plus e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 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 Plus está indicado no tratamento da hipertensão nos doentes adultos cuja pressão arterial não foi estabilizada com a administração isolada de cilazapril.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose de Vascace Plus é de um comprimido (5,0 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida) administrado uma vez por dia.

Uma vez que a ingestão de alimentos não tem influência clinicamente significativa na absorção, Vascace Plus pode ser administrado antes ou após a refeição. A dose deve ser sempre administrada à mesma hora do dia. Os comprimidos não devem ser mastigados ou esmagados e devem ser sempre engolidos com um copo de água.

Doentes com compromisso renal

Quando a terapêutica diurética concomitante é necessária em doentes com compromisso renal grave, é preferível associar ao cilazapril um diurético de ansa em vez de uma tiazida. Por conseguinte, Vascace Plus não está recomendado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 4.3).

Doentes com cirrose hepática

É necessária a titulação cuidadosa de dose de cada componente individual nos doentes com cirrose hepática que necessitem de tratamento com cilazapril e hidroclorotiazida, visto que pode ocorrer hipotensão significativa em doentes com cirrose hepática tratados com doses habituais de inibidores da ECA (ver secção 4.4).

Idosos

Nos ensaios clínicos, a eficácia e tolerabilidade da administração concomitante de cilazapril e da hidroclorotiazida foi similar em ambos os doentes hipertensos idosos e jovens, embora os dados farmacocinéticos revelem que a depuração de ambos os componentes tenha sido reduzida nos doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vascace Plus não foram estabelecidas em crianças e adolescentes menores de 18 anos. Por conseguinte, não se recomenda a administração de Vascace Plus nesta população.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade ao cilazapril, outros inibidores da ECA, hidroclorotiazida, outros diuréticos tiazídicos, sulfonamidas ou a qualquer dos excipientes de Vascace Plus.
- História de angioedema associado a terapêutica prévia com inibidor da ECA.
- Angioedema idiopático ou hereditário.
- Compromisso renal (depuração da creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ou anúria
- 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). A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez é limitada. As tiazidas atravessam a barreira placentária e podem estar associadas a icterícia neonatal, trombocitopenia e anomalias dos electrólitos. As reduções do volume sanguíneo materno podem também afectar de forma adversa a perfusão placentária. A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestativo, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença. A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no tratamento da hipertensão essencial em mulheres grávidas, excepto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra terapêutica.

Hipotensão

Os doentes apenas devem iniciar o tratamento com Vascace Plus depois de estarem estabilizados com cada componente administrado individualmente na mesma dose do medicamento.

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

Vascace Plus está contra-indicado em doentes com depuração da creatinina $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Nos doentes com compromisso renal ligeiro, a dose de cilazapril deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina. A monitorização de rotina do potássio e creatinina faz parte da prática clínica habitual em doentes com compromisso renal.

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

da terapêutica com doses muito baixas dos inibidores da ECA, a titulação cuidadosa da dose e a interrupção 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 interrompido.

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 colocar a vida em risco. 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 mais elevado.

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 anafilácticas 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

Foram notificados casos isolados 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, em doentes tratados com cilazapril. Os doentes que desenvolvam icterícia ou elevações pronunciadas dos enzimas hepáticos devem interromper o Vascace Plus e receber acompanhamento médico adequado.

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.

A utilização de tiazidas em doentes com cirrose pode precipitar a encefalopatia hepática resultante de pequenas alterações no equilíbrio de líquidos e electrólitos.

Neutropenia

A neutropenia e agranulocitose foram raramente associadas aos inibidores da ECA e tiazidas, 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.

Electrólitos séricos

A função renal e os electrólitos devem ser monitorizados em todos os doentes em tratamento com Vascace Plus.

Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devida à supressão da 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).

As tiazidas aumentam a excreção de potássio e podem causar hipocaliemia. A hipocaliemia pode também ocorrer em doentes em tratamento com Vascace Plus, embora com menor extensão do que o observado em doentes tratados com tiazidas em monoterapia. As tiazidas podem também causar hiponatremia e desidratação. O risco de hiponatremia é maior em mulheres, em doentes com hipocaliemia ou baixa ingestão de sal/soluto e nos idosos. As tiazidas podem diminuir a excreção urinária de cálcio e causar a elevação dos níveis séricos de cálcio, devendo ser interrompidas antes da realização dos testes da função paratiroideia.

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. As tiazidas podem opor-se à redução da glicemia pelos agentes hipoglicemiantes orais ou pela insulina e precipitar a diabetes em doentes de risco. Os níveis de glicemia devem ser monitorizados cuidadosamente durante o início do tratamento de cada componente de Vascace Plus.

Outras afecções metabólicas

As tiazidas podem aumentar o nível sérico do ácido úrico e precipitar a gota aguda. Deste modo, Vascace Plus deve ser utilizado com precaução em doentes com história de gota.

Vascace Plus deve ser utilizado com precaução em doentes com porfíria.

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 mais elevado de angioedema.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações relacionadas principalmente com o cilazapril

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 Vascace Plus 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 ou 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

Raramente foram notificadas 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.

Interacções relacionadas principalmente com a hidroclorotiazida

Digoxina

Uma vez que pode ocorrer hipocaliemia induzida por tiazidas durante a terapêutica com Vascace Plus, e que esta pode aumentar o risco de arritmia associado à terapia com digoxina, recomenda-se a monitorização dos níveis plasmáticos de potássio.

Medicamentos que podem provocar torsades de pointes

Devido ao risco de hipocaliemia, a hidroclorotiazida deve ser administrada com precaução quando um doente é tratado simultaneamente com medicamentos que podem provocar torsades de pointes, tais como:

- Antiarrítmicos da classe IA (por exemplo quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos da classe III (por exemplo amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Alguns antipsicóticos (por exemplo tioridazina, clorpromazina, trifluoperazina, sulpirida, tiaprida, haloperidol, droperidol)
- Outros medicamentos (por exemplo bepridilo, cisaprida, difemanil, halofantrina, cetanserina, pentamidina, terfenadina).

Relaxantes musculares não despolarizantes

Os relaxantes musculares não despolarizantes não devem ser administrados simultaneamente, devido à possível intensificação e prolongamento do efeito relaxante muscular.

Sais de cálcio e vitamina D

A administração simultânea de hidroclorotiazida com vitamina D ou sais de cálcio pode potenciar o aumento do cálcio sérico.

Colestiramina/colestipol

A colestiramina e o colestipol reduzem a absorção da hidroclorotiazida.

Anticolinérgicos

A utilização concomitante de anticolinérgicos (por exemplo atropina, biperideno) pode aumentar a biodisponibilidade da hidroclorotiazida devido à redução da mobilidade gastrointestinal e diminuição do esvaziamento gástrico.

Amantadina

A administração simultânea de amantadina e hidroclorotiazida pode aumentar as reacções adversas possíveis da amantadina.

Fármacos citotóxicos (por exemplo metotrexato, ciclofosfamida)

A administração simultânea de hidroclorotiazida e fármacos citotóxicos pode diminuir a eliminação do fármaco citotóxico e aumentar consequentemente o risco de desenvolvimento de mielodepressão.

Meios de contraste contendo iodo

Em caso de desidratação provocada pela hidroclorotiazida, existe um risco aumentado de compromisso renal agudo, particularmente quando são administradas doses maiores de meios de contraste contendo iodo.

Ciclosporina

A administração simultânea de ciclosporina e hidroclorotiazida pode aumentar o risco de desenvolvimento de hiperuricemia e complicações do tipo gota.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

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 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).

A experiência decorrente da administração da hidroclorotiazida durante a gravidez é limitada. As tiazidas atravessam a barreira placentária e podem estar associadas a icterícia neonatal, trombocitopenia e anomalias dos electrólitos. As reduções do volume sanguíneo materno podem também afectar de forma adversa a perfusão placentária. A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no edema gestativo, hipertensão da gravidez ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão placentária, sem efeitos benéficos relativamente ao curso da doença. A hidroclorotiazida não deve ser utilizada no tratamento da hipertensão essencial em mulheres grávidas, excepto nas raras situações em que não pode ser utilizada outra terapêutica.

Amamentação

Uma vez que não se encontra disponível informação sobre a utilização de Vascace Plus durante o aleitamento, este medicamento 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.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos pré-clínicos sobre o efeito da combinação fixa de cilazapril e hidroclorotiazida na fertilidade.

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 durante o tratamento com Vascace Plus (ver secções 4.4 e 4.8)

4.8 Efeitos indesejáveis

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

Os efeitos adversos atribuídos ao fármaco mais frequentes observados em doentes tratados com tiazidas em monoterapia são as tonturas. Algumas anomalias metabólicas e bioquímicas associadas aos diuréticos tiazídicos aparentam ser atenuadas pela co-administração de cilazapril. Os efeitos adversos relacionados com o tratamento que requerem a interrupção do tratamento ocorrem em cerca de 0,1% dos doentes tratados com tiazidas em monoterapia.

O risco global das reacções adversas devido ao tratamento com Vascace Plus é semelhante ao observado em doentes tratados com cilazapril em monoterapia.

Lista tabelada das reacções adversas

A lista seguinte de reacções adversas deriva dos ensaios clínicos e dos dados pós-comercialização e inclui reacções adversas medicamentosas observadas em doentes tratados com cilazapril e/ou outros inibidores da ECA em monoterapia, hidroclorotiazida e/ou outros diuréticos tiazídicos em monoterapia e em doentes tratados com a terapia combinada. As estimativas da frequência são baseadas na proporção de doentes que notificaram cada reacção adversa durante os ensaios clínicos com Vascace Plus que incluíram uma população total combinada de 1.097 doentes. As reacções adversas que não foram observadas durante os ensaios clínicos com Vascace Plus, mas que foram notificadas em associação com qualquer dos componentes em monoterapia ou com outros inibidores da ECA ou diuréticos tiazídicos, ou derivadas de relatos de casos pós-comercialização, são classificadas como “pouco frequentes” ($< 1/100$). A categoria “pouco frequentes” inclui as reacções adversas “raras” ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e “muito raras” ($< 1/10.000$), as quais poderão ser utilizadas em alguns RCMs de outros produtos.

As categorias de frequência são:

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

Reacções adversas com cilazapril

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes

Neutropenia, agranulocitose, trombocitopenia, anemia.

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes

Angioedema (pode envolver a face, lábios, língua, laringe ou tracto gastrointestinal (ver secção 4.4), 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, isquemia cerebral, acidente isquémico transitório, AVC isquémico, neuropatia periférica

Cardiopatias

Pouco frequentes

Isquemia miocárdica, angina de peito, taquicardia, palpitações, 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, doença pulmonar intersticial, bronquite, sinusite

Doenças gastrointestinais

Frequentes

Náuseas

Pouco frequentes

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

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes

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, 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

Pouco frequentes

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

Disfunção sexual, ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes

Fadiga

Pouco frequentes

Suor em excesso, afrontamento, astenia, perturbação do sono

Reacções adversas com hidroclorotiazida

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes

Trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiência da medula óssea, neutropenia

Doenças do sistema imunitário

Pouco frequentes

Hipersensibilidade (angioedema, anafilaxia), síndrome do tipo Lúpus

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes

Hipocaliemia, hiponatremia, hipocloremia, hipomagnesemia, hipercalemia, hipocalciúria, hipovolemia/desidratação, alcalose metabólica, hiperglicemia, hiperuricemia, gota, hipercolesterolemia (colesterol total, LDL e VLDL aumentado), hipertrigliceridemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes

Perturbação do sono, depressão

Doenças do sistema nervoso

Frequentes

Tonturas

Pouco frequentes

Estado confusional

Afecções oculares

Pouco frequentes

Hiposecreção lacrimal, insuficiência visual, xantopsia

Cardiopatias

Pouco frequentes

Arritmia

Vasculopatias

Pouco frequentes

Hipotensão

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes

Pneumonite intersticial, edema pulmonar agudo

Doenças gastrointestinais

Frequentes

Náuseas

Pouco frequentes

Boca seca, sialoadenite, perda de apetite, pancreatite

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes

Icterícia colestática

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes

Erupção cutânea, fotosensibilidade, pseudoporfiria, vasculite cutânea

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes

Cãibras musculares

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes

Nefrite intersticial, compromisso renal

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes

Disfunção sexual

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes

Fadiga

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).

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.

Pode ocorrer hipocaliemia em doentes em tratamento com Vascace Plus, embora menos frequentemente do que em doentes tratados com tiazidas em monoterapia.

O risco de hiponatremia é maior em mulheres, em doentes com hipocaliemia ou baixa ingestão de sal/soluto e nos idosos.

A função renal e os electrólitos devem ser monitorizados em todos os doentes em tratamento com Vascace Plus.

A cefaleia é um evento adverso frequentemente notificado, embora a sua incidência seja superior em doentes a receber placebo do que em doentes tratados com cilazapril + hidroclorotiazida.

A frequência das reacções adversas atribuídas ao cilazapril ocorridas em doentes tratados com terapia de associação (cilazapril + hidroclorotiazida), pode diferir da observada em doentes tratados com cilazapril em monoterapia. As razões incluem (i) diferenças entre as populações alvo tratadas com Vascace Plus e Vascace, (ii) diferenças na dose de cilazapril, e (iii) efeitos específicos da terapia de associação.

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.

A sobredosagem com hidroclorotiazida pode provocar retenção urinária aguda em doentes predispostos (por exemplo hiperplasia da próstata).

O tratamento recomendado para a sobredosagem com Vascace Plus 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 fármaco-terapêutico: Anti-hipertensores; Inibidor da ECA e diurético, código ATC: C09BA08

Mecanismo de acção

Vascace Plus é uma associação de cilazapril e hidroclorotiazida. Os efeitos anti-hipertensores da associação de cilazapril e hidroclorotiazida são aditivos, resultando numa redução da pressão arterial e percentagem de resposta satisfatória em doentes hipertensos superiores às que se obtêm com qualquer um deles administrado isoladamente.

O cilazapril é convertido no seu metabolito activo, o cilazaprilato, um inibidor específico de acção prolongada da 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 cilazapril em doentes hipertensos mantém-se durante 24 horas.

A hidroclorotiazida é um diurético tiazídico que actua através da expulsão de fluidos e diminuição da pressão arterial por inibição de substâncias que aumentam a re-absorção tubular de sódio no segmento cortical de diluição. Aumenta a excreção urinária de sódio e cloro e, em menor grau, a excreção de potássio e de magnésio, aumentando a diurese e exercendo um efeito anti-hipertensor. A utilização deste fármaco aumenta a actividade da renina plasmática e a secreção de aldosterona, resultando na diminuição do potássio sérico.

Estudos clínicos/eficácia

Os estudos realizados com Vascace Plus demonstraram que a administração uma vez por dia de várias doses da associação de cilazapril e hidroclorotiazida reduzem a pressão arterial sistólica e diastólica comparativamente a placebo, durante 24 horas após a administração da dose, de forma estatisticamente e clinicamente significativas. A combinação de várias doses origina uma redução da pressão arterial superior à de qualquer um dos dois componentes isolados. Nos doentes que não respondem à administração de 5 mg de cilazapril em monoterapia, a adição de uma dose baixa de 12,5 mg de hidroclorotiazida uma vez por dia, melhora substancialmente a resposta ao tratamento. A associação é efectiva independentemente da idade, género e raça.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O cilazapril é eficientemente absorvido após administração por via oral de Vascace Plus e é rapidamente convertido por clivagem da esterificação, na forma activa, o cilazaprilato. A biodisponibilidade do cilazaprilato proveniente do cilazapril administrado por via oral, calculada a partir do fármaco recuperado na urina, é de aproximadamente 60%. As concentrações plasmáticas máximas do cilazaprilato obtêm-se consistentemente dentro de 2 horas.

A hidroclorotiazida é rapidamente absorvida após administração por via oral de Vascace Plus. As concentrações plasmáticas máximas após uma dose por via oral obtêm-se dentro de 2 horas. A biodisponibilidade da hidroclorotiazida administrada por via oral, calculada a partir do fármaco recuperado na urina, é de aproximadamente 65%.

Os valores da AUC do cilazaprilato e da hidroclorotiazida aumentam proporcionalmente com o aumento das doses de cilazapril e de hidroclorotiazida em associação. Os parâmetros farmacocinéticos do cilazaprilato não se alteram na presença de doses maiores de hidroclorotiazida. A administração concomitante de cilazapril e de hidroclorotiazida não afecta a biodisponibilidade quer do cilazapril, quer da hidroclorotiazida. A administração de cilazapril e de hidroclorotiazida na presença de alimentos retarda a Tmax do cilazaprilato em 1,5 horas e diminui a Cmax do cilazaprilato em 24% e retarda a Tmax da hidroclorotiazida em 1,4 horas e diminui a Cmax da hidroclorotiazida em 14 %, sem efeito na biodisponibilidade total de ambos, determinada pela valor de AUC (0-24). Isto indica que os alimentos exercem uma influência na taxa de absorção de ambos os fármacos, mas não na sua extensão.

Distribuição

Para o cilazaprilato, o volume de distribuição foi determinado como sendo aproximadamente 0,5 a 0,7 l/kg. A ligação às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 25 a 30%.

A hidroclorotiazida liga-se a 65% das proteínas plasmáticas; o volume de distribuição relativo foi determinado como sendo 0,5 a 1,1 l/kg.

Eliminação

O cilazaprilato é eliminado inalterado pelos rins, com uma semi-vida efectiva de cerca de 9 horas.

A hidroclorotiazida é eliminada em grande parte inalterada pelos rins, com uma semi-vida de 7 a 11 horas.

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso renal

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

A excreção renal da hidroclorotiazida encontra-se reduzida em doentes com função renal comprometida. A depuração renal da hidroclorotiazida está proporcionalmente relacionada com a depuração da creatinina. Isto resulta na elevação das concentrações plasmáticas de hidroclorotiazida, as quais diminuem mais lentamente do que em indivíduos com função renal normal.

Doentes idosos

Em doentes idosos com função renal normal para a sua idade, as concentrações plasmáticas de cilazaprilato poderão apresentar-se até 40% superiores e a depuração até 20% inferior, relativamente aos doentes mais jovens.

Dados limitados sugerem que a depuração sistémica da hidroclorotiazida está reduzida em indivíduos idosos saudáveis e hipertensos comparativamente a voluntários saudáveis jovens.

Afecções hepáticas

Foram observadas concentrações plasmáticas aumentadas e depuração renal e plasmática reduzidas em doentes com cirrose hepática.

A doença hepática não afecta significativamente a farmacocinética da hidroclorotiazida.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade

A toxicidade oral aguda do cilazapril é baixa. As doses letais médias em ratos, ratinhos e macacos cynomolgus foram superiores a 2000 mg/kg de peso corporal. A toxicidade oral aguda do cilazapril em ratinhos não foi aumentada pela associação com a hidroclorotiazida.

Tal como com outros inibidores da ECA, o rim foi o principal órgão da toxicidade sistémica nos estudos de toxicidade subcrónica e crónica realizados com cilazapril isolado. As observações incluíram aumento dos valores da ureia plasmática e da creatinina, e espessamento das arteríolas glomerulares, ocasionalmente em associação com hiperplasia das células justaglomerulares. Foi demonstrado que estas alterações são reversíveis e são a consequência de uma actividade farmacodinâmica exagerada do cilazapril, ocorrendo apenas com múltiplos elevados das doses terapêuticas humanas. Os estudos de toxicidade subcrónica e crónica com a hidroclorotiazida em ratos e cães não demonstraram observações particulares, excepto alterações no equilíbrio dos electrólitos (hipocaliemia). Os estudos de associação com cilazapril e hidroclorotiazida originaram observações semelhantes às observadas com o cilazapril isolado. Os principais efeitos da associação foram a atenuação da perda de potássio induzida pela tiazida e a diminuição da actividade motora em macacos com elevadas doses.

Carcinogenicidade

Não houve evidência de carcinogenicidade do cilazapril e de observações relevantes com a hidroclorotiazida em ratos e ratinhos. Não foram realizados testes de carcinogenicidade com a associação.

Mutagenicidade

O cilazapril não demonstrou qualquer efeito genotóxico ou mutagénico em vários testes de mutagenicidade realizados in vitro e in vivo. A associação de cilazapril e hidroclorotiazida não originou sinais relevantes de potencial mutagénico no caso de tratamento terapêutico.

Compromisso da fertilidade

Não foram realizados estudos com a associação sobre o efeito na fertilidade e no desempenho peri e pós-parto.

Teratogenicidade

O cilazapril não foi teratogénico em ratos e macacos cynomolgus. Tal como com outros inibidores da ECA, foram observados sinais de fetotoxicidade em ratos. As principais observações foram o aumento da perda pre-implantação e menor número de fetos viáveis. Estas ocorreram apenas com 50 mg/kg, correspondendo a múltiplos elevados das doses terapêuticas humanas. Foi observada uma incidência ligeiramente superior de dilatação pélvica em ratos com 5 mg/kg/dia. O cilazapril não teve efeito na fertilidade feminina ou masculina em ratos. Não houve evidência de teratogenicidade com a associação de cilazapril e hidroclorotiazida em ratos e ratinhos.

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

[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]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível no *site* da {nome do EM/Agência}

ROTULAGEM

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

Vascace Plus e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

cilazapril/hidroclorotiazida

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

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 Plus e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12, mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

cilazapril/hidroclorotiazida

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Vascace Plus e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg/12,5 mg comprimidos revestidos por película
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

cilazapril/hidroclorotiazida

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

1. O QUE É VASCACE PLUS E PARA QUE É UTILIZADO

Vascace Plus é uma associação de dois medicamentos chamados cilazapril e hidroclorotiazida.

Vascace Plus é utilizado para tratar a pressão arterial elevada. As duas substâncias activas trabalham em conjunto para baixar a sua pressão arterial. São utilizadas em conjunto quando o tratamento com apenas uma é insuficiente.

O cilazapril pertence a um grupo de medicamentos chamado “inibidores da ECA” (Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina). Actua fazendo com que os seus vasos sanguíneos relaxem e dilatam. Isto ajuda a diminuir a sua pressão arterial. Facilita também que o seu coração bombeie o sangue pelo seu organismo.

A hidroclorotiazida pertence a um grupo de medicamentos chamado “diuréticos tiazídicos” ou “comprimidos de água”. Actua aumentando a quantidade de água (urina) que produz. Isto diminui a sua pressão arterial.

2. ANTES DE TOMAR VASCACE PLUS

Não tome Vascace Plus

- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao cilazapril, hidroclorotiazida ou a qualquer outro componente de Vascace Plus (descrito na secção 6: Outras informações).
- Se tem alergia (hipersensibilidade) a outros medicamentos semelhantes a Vascace Plus tais como outros inibidores da ECA, outros diuréticos tiazídicos ou sulfonamidas.
- Se tiver tido um efeito secundário grave chamado 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 tiver problemas renais graves (depuração da creatinina menor que 30 ml/min) ou anúria (ausência de passagem de urina).
- Se estiver grávida há mais de 3 meses (é melhor evitar Vascace Plus também no início da gravidez - ver as secções sobre “Gravidez” e “Aleitamento”).

Não tome Vascace Plus 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 Plus.

Tome especial cuidado com Vascace Plus

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

- se tem um problema de coração. Vascace Plus 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 sofrer de gota
- se sofrer de porfíria.

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 Plus.

Deve informar o seu médico se pensa estar (ou pode vir a estar) grávida. Vascace Plus 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”).

Utilização em crianças e adolescentes

A utilização de Vascace Plus em crianças e adolescentes menores de 18 anos 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 Plus pode afectar a forma como outros medicamentos actuam. Outros medicamentos podem ter um efeito na forma como o Vascace Plus actua.

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

- 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).
- Medicamentos para tratar a insuficiência cardíaca ou anomalias do ritmo cardíaco.
- Suplementos de cálcio e vitamina D.
- Colestiramina/colestipol (utilizados para reduzir a quantidade de gordura no seu sangue).
- Anticolinérgicos.
- Fármacos citotóxicos (por exemplo metotrexato, ciclofosfamida).
- Ciclosporina (utilizada para parar a rejeição de órgãos após transplantação).
- Meios de contraste contendo iodo (utilizado em doentes antes de certos tipos de exame raio-X).

Ao tomar Vascace Plus com alimentos e bebidas

Vascace Plus pode ser tomado com ou sem alimentos.

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 aconselha-la a interromper Vascace Plus antes de engravidar ou assim que estiver grávida e a tomar outro medicamento em vez de Vascace Plus. Vascace Plus não está recomendado no início da gravidez, e 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 Plus 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 Plus . 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 Plus

Vascace Plus 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 PLUS

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

A dose habitual é de um comprimido por dia.

Tomar este medicamento

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

Se tomar mais Vascace Plus do que deveria

Se tomar mais Vascace Plus do que deveria, ou caso alguém tome os seus comprimidos de Vascace Plus, 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 ou irregular.

Caso se tenha esquecido de tomar Vascace Plus

- 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 Plus pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Reacções graves:

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

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

Os problemas de sangue notificados com os inibidores da ECA e diuréticos do tipo tiazida incluem:

- número baixo de glóbulos vermelhos (anemia). Os sinais incluem sentir-se cansado, pele pálida, batimento cardíaco desigual ou rápido (palpitações) e 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.

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 falta de ar 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
- Análises ao sangue demonstrando uma diminuição do número de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos ou plaquetas (anemia, neutropenia, agranulocitose e trombocitopenia)
- Análises ao sangue demonstrando níveis anormais de electrólitos (sódio, potássio, cloro, magnésio, cálcio, bicarbonato), ou níveis elevados de glucose, urato, colesterol e triglicéridos
- 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
- Formigueiro e adormecimento das mãos ou pés
- Ouvir assobios (sibilos)
- 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 na 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 bolhas 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
- Depressão
- Confusão
- Olhos secos
- Distorção da visão para a cor amarela

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 VASCACE PLUS

[A ser completado nacionalmente]

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

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

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 Plus

- As substâncias activas são o cilazapril e a hidroclorotiazida
- O(s) outro(s) componente(s) é (são) ...
[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspecto de Vascace Plus 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 Plus “Roche”

Bélgica, Luxemburgo: Co-Inhibace

Chipre, Grécia: Vascace Plus

Republica Checa, Hungria, Polónia, Espanha: Inhibace Plus

Alemanha: Dynorm Plus

Itália, Portugal: Inibace Plus

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

[A ser completado nacionalmente]