

## **ANEXO I**

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

<b>Estado-Membro EU/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Áustria	Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A - 1211 Vienna Austria	Inhibace plus «Roche » - Filmtabletten	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Bélgica	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Co-Inhibace	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
República Checa	Roche s.r.o. Dukelskych hrdinu 567/52 170 00 / Praha 7 Czech Republic	Inhibace Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Alemanha	Roche Pharma AG Emil-Barell-Strasse 1 79639/Grenzach Germany	Dynorm Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Grécia	Roche (Hellas) SA 4, Alamanas & Delfon Str. Maroussi 15125 Attiki Greece	Vaspace Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Hungria	Roche Hungary Ltd Edison ut 1 2040 / Budaörs Hungary	Inhibace Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Itália	Roche S.p.A Via G.B Stucchi 110 20052/Monza Italy	Inibace Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral

<b>Estado-Membro EU/EEA</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia Nome</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>
Luxemburgo	N.V. Roche S.A. Rue Dante 75 1070 Bruxelles Belgium	Co-Inhibace	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Polónia	Roche Polska Sp.z.o.o. Ul. Domaniewska 39B 02-672 / Warsaw Poland	Inhibace Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos por película	Via oral
Portugal	Roche Farmacêutica Química, Lda Estrada Nacional 249-1 2720-413 / Amadora Portugal	Inibace Plus	5 mg/12,5 mg	Comprimidos revestidos	Via oral
Espanha	Roche Farma S.A. Eucalipto nº 33 28016 / Madrid Spain	Inhibace Plus	5 mg/12,5 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 AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### Resumo da avaliação científica do Vascace Plus e nomes associados (ver Anexo I)

O Vascace Plus é uma associação de cilazapril (um inibidor da enzima de conversão da angiotensina) e hidroclorotiazida (um diurético tiazídico). O Vascace Plus é utilizado no tratamento da hipertensão em doentes sem resposta satisfatória a cada componente administrado em monoterapia.

O Vascace Plus foi incluído na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento (RCM) devido às divergentes decisões nacionais tomadas pelos Estados-Membros relativamente à autorização do medicamento. O CHMP avaliou várias áreas de divergência na Informação sobre o Medicamento.

#### Secção 4.1 Indicações terapêuticas

O Titular da AIM propôs como texto harmonizado a seguinte redacção: *“O Vascace Plus está indicado para o tratamento da hipertensão em doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com cilazapril ou hidroclorotiazida administrados isoladamente e que foram estabilizados com os dois componentes quando administrados simultaneamente nas mesmas proporções da associação.”*

Esta redacção das indicações terapêuticas para o Vascace Plus era idêntica em muitos países da UE.

Um diurético, como a hidroclorotiazida, melhora a eficácia do inibidor da ECA através da estimulação do sistema renina-angiotensina e ao transformar o estado hipertenso numa patologia mais dependente da renina.

Para fundamentar a indicação proposta, o titular da AIM apresentou 4 ensaios clínicos controlados por placebo patrocinados pela Roche e realizados em 2084 doentes hipertensos. Destes doentes com hipertensão ligeira a moderada (tensão arterial diastólica na posição sentada de 95 a 115 mm hg), 1027 doentes foram tratados com a associação cilazapril/hidroclorotiazida, 453 doentes com cilazapril e 366 com hidroclorotiazida, tendo 238 doentes recebido placebo. Mais de 600 destes doentes receberam a associação cilazapril/hidroclorotiazida durante 6 meses ou mais e cerca de 200 destes doentes foram tratados com a associação durante um ano ou mais.

Além dos doentes destes ensaios clínicos, a eficácia da associação foi igualmente avaliada em 1297 doentes do pedido original de novo medicamento (NDA - *new drug application*) para a monoterapia de cilazapril, que foram tratados com cilazapril e hidroclorotiazida como terapêutica adjuvante.

Na avaliação do efeito depressor da tensão arterial da associação, os resultados destes ensaios vieram mostrar que a adição da hidroclorotiazida a um regime de cilazapril aumenta a redução da tensão arterial diastólica na posição sentada (TADS).

Num ensaio (protocolo n.º N2960C), ficou demonstrado que os doentes apresentavam uma diminuição global da TADS de 4,3 mm Hg antes da adição da hidroclorotiazida e de 11,1 mm Hg depois da adição de hidroclorotiazida.

Adicionalmente, foi realizado um estudo a longo prazo, aleatorizado, com ocultação, grupos paralelos, multicêntrico, especificamente em doentes idosos com hipertensão ligeira a moderada. Foram incluídos neste ensaio um total de 214 doentes (com idades compreendidas entre os 64 e os 81 anos). Destes doentes, 108 tinham sido inicialmente tratados com cilazapril e 106 com hidroclorotiazida. Destes, 68 doentes responderam à monoterapia com cilazapril e 70 à hidroclorotiazida. Os 76 doentes sem resposta foram tratados com uma terapêutica de associação. O efeito anti-hipertensor para o grupo de associação manteve-se ao longo de todo o estudo de longo prazo e apresentou uma dimensão semelhante à observada após as primeiras semanas da terapêutica de associação cilazapril/hidroclorotiazida, sem o desenvolvimento de qualquer tipo de tolerância à terapêutica. A magnitude do efeito anti-hipertensor da associação ao nível máximo (ou seja, 15 mm Hg) não se traduziu num aumento da incidência de eventos de hipotensão, que poderia ser motivo de preocupação nos doentes idosos.

O Titular da AIM apresentou também os estudos publicados que avaliaram a associação de cilazapril e hidroclorotiazida: Pordy *et al* (1995; 1994), Martina *et al* (1994), Yodfat *et al.* (1994) e Sanchez (1989).

O CHMP notou que a substituição da associação livre das substâncias activas administradas em dose idêntica constitui uma indicação aceitável, com base na longa experiência de uso concomitante. Do mesmo modo, a terapêutica adjuvante ao cilazapril é aceitável, na medida em que a dose de hidroclorotiazida é baixa e adequada como dose inicial na terapêutica de associação de doentes sem resposta a IECA, existindo alguns dados disponíveis acerca da eficácia e segurança nos doentes sem resposta a monoterapia com cilazapril. O CHMP considerou também que a terapêutica adjuvante à hidroclorotiazida e aos doentes sem resposta à hidroclorotiazida não pode ser aprovada, dado que apenas a dose mais elevada de cilazapril se encontra disponível na associação fixa e que a dose tem de ser ajustada com os componentes individuais.

Com base nestas considerações, o CHMP aprovou a seguinte redacção harmonizada para a indicação: *“O Vascace Plus está indicado no tratamento da hipertensão dos doentes cuja tensão arterial não é adequadamente controlada com cilazapril isoladamente”*

#### **Secção 4.2 Posologia e modo de administração**

Diversos ensaios clínicos vieram mostrar que doses de 5 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida causaram uma redução mais pronunciada da tensão arterial do que qualquer um dos componentes individuais em doentes com hipertensão ligeira a moderada cuja tensão arterial não tinha sido normalizada com cilazapril em monoterapia.

Para justificar a dosagem proposta (5 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida), o titular da AIM apresentou dados obtidos em diversos ensaios aleatorizados controlados por placebo. Estes foram realizados com doentes aleatorizados para receber um dos diversos grupos de tratamento possíveis com doses de cilazapril de 0,5 mg, 1,0 mg ou 2,5 mg e doses de hidroclorotiazida de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg isoladamente ou em associação. A dose mais baixa que originou um efeito significativo foi a dose de 2,5/6,25 mg.

A recomendação para a dosagem uma vez por dia baseia-se na observação de que uma dose aparentemente subterapêutica de hidroclorotiazida em associação com cilazapril resulta na potenciação do efeito anti-hipertensor.

A duplicação da dose inicial (5,0 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida) resultou num aumento adicional da eficácia.

A análise dos estudos individuais veio sugerir que praticamente todas as doses de cilazapril administradas com 25 mg de hidroclorotiazida têm efeitos semelhantes sobre tensão arterial mínima. Com base nestes dados, a associação de cilazapril 5 mg com hidroclorotiazida 12,5 mg, administrada uma vez por dia, constitui uma escolha clínica racional para os doentes cuja tensão arterial não é normalizada com cilazapril em monoterapia.

O CHMP aprovou a seguinte redacção harmonizada para a posologia: *“A dosagem do Vascace Plus é um comprimido (5,0 mg de cilazapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida) administrado uma vez por dia”*.

##### *Doentes com insuficiência renal*

A redacção da Folha de Dados Nuclear (CDS - *Core Data Sheet*) para os doentes com insuficiência renal foi utilizada nesta secção, nos RCM da maior parte dos países. O CHMP aprovou com o seguinte: *“Em caso de necessidade de terapêutica diurética concomitante em doentes com insuficiência renal grave, é preferível utilizar um diurético da ansa em vez de um diurético tiazídico para utilização com cilazapril. Por conseguinte, o Vascace Plus não é recomendado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.3)”*.

##### *Doentes com cirrose hepática*

As recomendações posológicas fornecidas para doentes com cirrose/insuficiência hepática variavam substancialmente entre os Estados-Membros. Em diversos países, não existiam informações na secção 4.2 sobre este grupo de doentes. Noutros países, existia uma declaração modificada que incluía também insuficiência hepática, ou os doentes com insuficiência hepática constituíam uma contra-indicação.

A associação patofisiológica entre a insuficiência hepática, a função cardiovascular e a hipertensão arterial é complexa. O tratamento é difícil e muito pouco frequente, na medida em que os doentes com cirrose têm tendência para uma tensão arterial baixa. A terapêutica de associação com agentes anti-hipertensores só raramente é necessária. É, sim, necessário um tratamento muito cauteloso devido às propriedades terapêuticas do cilazapril, tendo sido adicionada uma referência cruzada à secção 4.4. O CHMP aprovou com o seguinte: *“Dado que pode ocorrer uma hipotensão significativa em doentes com cirrose hepática tratados com doses padrão de inibidores da ECA, é necessário um ajuste cuidadoso da dose de cada componente individual, caso os doentes com cirrose hepática necessitem de tratamento com cilazapril e hidroclorotiazida (ver secção 4.4)”*.

#### *Idosos*

No RCM de diversos países, utilizava-se uma redacção idêntica ou ligeiramente modificada. Dado que não se prevê iniciar o tratamento com a associação fixa, o CHMP aprovou o seguinte: *“Nos ensaios clínicos, verificou-se que a administração simultânea do cilazapril e da hidroclorotiazida produziu a mesma eficácia e tolerância nos hipertensos idosos que nos adultos mais jovens, apesar de os dados farmacocinéticos mostrarem uma redução da clearance de ambos os componentes nos doentes idosos (ver secção 5.2)”*.

#### *Crianças*

O CHMP concordou que a utilização do Vasace Plus não é recomendada em crianças.

### **Secção 4.3 Contra-indicações**

O titular da AIM reconheceu uma série de contra-indicações nos RCM dos Estados-Membros, tendo clarificado que:

- as contra-indicações eram por vezes *relativas* e não *absolutas*. Em alguns RCM, as contra-indicações relativas eram abordadas na secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) e não na secção 4.3;
- a ausência de dados relativos à segurança em grupos específicos de doentes era a única justificação para a listagem de determinadas contra-indicações;
- as patologias para as quais o Vasace Plus não é o tratamento recomendado (por exemplo, hiperaldosteronismo), em vez de causar danos específicos, encontram-se referidas como “contra-indicações”.

O CHMP não concordou com a inclusão da insuficiência hepática grave e/ou colestase como contra-indicação, nem com a inclusão da hipocaliemia refractária, hiponatremia, hipercalcemia e hiperuricemia sintomática, tal como proposto pelo titular da AIM.

Além disso, em conformidade com a recomendação do PhVWP, os medicamentos anti-hipertensores estão contra-indicados no segundo e terceiro trimestres da gravidez e não existe qualquer contra-indicação no primeiro trimestre da gravidez ou no aleitamento. O CHMP concordou em alterar o texto *“Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6)”* nesta secção para *“Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6)”*.

### **Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Existiam diferenças a nível do pormenor entre os Estados-Membros relativamente às advertências e precauções especiais de utilização.

Tinham sido incluídas informações adicionais em alguns Estados-Membros, nas advertências, relativas ao risco de hipotensão, hipertensão renovascular/estenose da artéria renal, transplante renal, utilização em caso de insuficiência cardíaca concomitante, anemia, tosse, grupos étnicos, aldosteronismo primário e dopagem.

No caso das advertências e precauções relativas ao cilazapril, o titular da AIM propôs um texto semelhante ao utilizado para o medicamento Vasace, recentemente harmonizado.

Para apoiar a secção 4.4 proposta, o titular da AIM apresentou revisões dos efeitos adversos dos inibidores da ECA e diuréticos tiazídicos a partir da literatura científica disponível:

- Aronson JK (editor). *Meyler's Side Effects of Drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions*, de 2006.
- Sweetman SC (editor), *Martindale: The Complete Drug Reference 36*. Londres: Pharmaceutical Press <<http://www.medicinescomplete.com/>> (Acesso Set-Nov 2009)

Alguns RCM incluíam sob a designação de “hipotensão” advertências acerca da utilização de anestésicos. O titular da AIM propôs a inclusão de uma advertência separada relativa a esta questão na secção 4.4.

#### ***Insuficiência renal***

O Titular da AIM propôs a inclusão de uma advertência relativa à hipotensão e insuficiência renal em resultado da terapêutica de associação com cilazapril e hidroclorotiazida em doentes com estenose da artéria renal.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que alinhasse o RCM do Vaspace Plus com o RCM aprovado para o Vaspace, tendo aprovado a redacção harmonizada para este sub-parágrafo.

#### ***Angioedema***

O titular da AIM propôs uma descrição mais sucinta dos sintomas/sinais da angioedema, relativamente ao que acontece em alguns RCM actuais, e a utilização do termo “*edema orofaríngeo agudo e obstrução das vias aéreas*” (como na revisão da autoria de Meyler). O texto proposto incluía uma afirmação geral sobre o tratamento de emergência do angioedema. Dada que os protocolos de tratamento podem variar entre os países, não foram incluídos conselhos de tratamento específicos.

#### ***Anafilaxia***

Alguns RCM incluíam uma descrição pormenorizada dos sintomas de anafilaxia. O texto proposto pelo titular da AIM e aprovado pelo CHMP para a anafilaxia foi consistente com a CDS actual do Vaspace Plus e as revisões dos inibidores da ECA de Meyler e Martindale.

#### ***Distúrbios hepáticos***

O texto proposto para os distúrbios hepáticos incorporou todas as informações fornecidas na CDS e nos RCM locais para o Vaspace Plus, sendo consistente com a redacção utilizada nas revisões de Meyler e Martindale. O comentário sobre o risco acrescido de hipotensão em doentes com cirrose, já incluído em alguns RCM, foi fundamentado pela revisão da autoria de Meyler. O texto proposto pelo titular da AIM incluía também um comentário adicional relativo à utilização dos inibidores da ECA em doentes com cirrose hepática e ascite, conforme sugerido pelo CHMP para o RCM harmonizado para o Vaspace na UE.

#### ***Electrólitos séricos***

As perturbações dos electrólitos, incluindo hipocaliemia, hiponatremia e desidratação, são principalmente associadas às tiazidas, ao passo que os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia. O texto proposto pelo titular da AIM baseou-se nas revisões de Meyler sobre os inibidores da ECA e os diuréticos tiazídicos, sendo consistente com a CDS e os RCM mais actuais para o Vaspace Plus. Alguns RCM recomendam a correcção dos desequilíbrios de fluidos/electrólitos antes do início do tratamento. Contudo, o titular da AIM não propôs a inclusão de uma tal advertência dado que considerou que esta já se encontra implicada na advertência de que os doentes devem ser submetidos a uma monitorização regular da função renal e dos electrólitos, que já está incluída no RCM proposto. O CHMP concordou com esta abordagem.

#### ***Gota***

A gota encontrava-se referida como contra-indicação em alguns RCM para o Vaspace Plus, estando incluída na secção 4.4 da maior parte dos outros RCM e na Folha de Dados Nuclear. O titular da AIM propôs a inclusão de uma advertência relativa à gota na secção 4.4.

É amplamente sabido que as tiazidas, enquanto classe, podem aumentar os níveis de ácido úrico (Meyler; Martindale). Contudo, uma revisão da literatura sugere que uma dose baixa de hidroclorotiazida (por exemplo, 12,5 mg/dia) está associada a um aumento mínimo do ácido úrico

sérico e a um grau que pode não ser clinicamente relevante. Além disso, a adição de um inibidor da ECA pode atenuar ainda mais este efeito. Com base neste facto, o titular da AIM sugeriu a inclusão de uma advertência relativa à utilização de tiazidas em doentes com antecedentes de gota, mas não a inclusão da gota como contra-indicação.

### **Porfíria**

A CDS actual e alguns RCM incluíam uma advertência relativa à utilização das tiazidas em doentes com porfíria, com base numa advertência incluída na revisão de Martindale. É possível que a advertência tenha tido por base preocupações quanto à reactividade cruzada com antibióticos sulfonamidas, conhecidos por agravarem a porfíria. Contudo, a hidroclorotiazida é actualmente, descrita como “segura” ou “provavelmente segura” por diversas autoridades (por exemplo, Iniciativa Europeia para a Porfíria <http://www.porphyria-europe.com/03-drugs/drugs-and-porphyrrias.asp>; A Base de Dados de Medicamentos para a Porfíria Aguda <http://www.drugs-porphyrria.com>). Por conseguinte, o titular da AIM propôs modificar a redacção do seguinte modo: “*O Vasce Plus deve ser utilizado com precaução em doentes com porfíria*”.

### **Perfil lipídico**

Diversos RCM do Vasce Plus incluíam uma advertência relacionada com o efeito da tiazida sobre perfil lipídico.

O CHMP concordou com a proposta do titular da AIM no sentido de incluir este efeito adverso das tiazidas na secção 4.8 mas não na secção 4.4.

O CHMP aprovou a maior parte da proposta do titular da AIM, com a excepção da gravidez. O titular da AIM concordou com o comentário do CHMP, tendo a redacção recomendada pelo PhVWP sido utilizada como texto harmonizado.

### **Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Muitos medicamentos eram referidos relativamente ao Vasce Plus, em um ou vários RCM locais. O número de medicamentos que interagem com o Vasce Plus é substancialmente mais elevado do que o número de medicamentos que interage com o cilazapril isoladamente, na medida em que foram adicionadas inúmeras moléculas, existindo uma suspeita de interacção potencial com a hidroclorotiazida.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que procedesse ao alinhamento desta secção com o RCM harmonizado para o Vasce, relativamente ao componente IECA. Quanto à hidroclorotiazida, foi solicitado ao titular da AIM que incluísse as interações possíveis com a digoxina e completasse a lista com agentes como relaxantes musculares não despolarizantes, sais de cálcio e vitamina D, anticolinérgicos, amantidina, medicamentos citotóxicos e ciclosporina.

Na sequência do pedido do CHMP, o RCM foi alterado pelo titular da AIM. Foi também actualizada a lista de medicamentos com possíveis interações com o cilazapril ou com a hidroclorotiazida. As informações fornecidas acerca das possíveis interações e do seu resultado foram aprovadas pelo CHMP.

### **Secção 4.6 Gravidez e aleitamento**

O RCM e a CDS inicialmente propostos pelo titular da AIM incluíam algumas informações adicionais relativas à utilização dos inibidores da ECA no 1.º trimestre da gravidez enquanto contra-indicação dos inibidores da ECA. Estas baseavam-se nos resultados de um estudo epidemiológico onde se constatou que a exposição a inibidores da ECA limitada ao primeiro trimestre da gravidez estava associada a um risco aumentado de importantes malformações congénitas, incluindo malformações do sistema nervoso central e dos rins.

O CHMP não concordou com a posição do titular da AIM. Na sequência da revisão e da discussão sobre o potencial teratogénico dos inibidores da ECA, o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância (PhVWP - *Pharmacovigilance Working Party*) concluiu que a contra-indicação dos inibidores da ECA

no 1.º trimestre da gravidez não era justificada, tendo em conta as evidências limitadas relacionadas com um risco teratogénico.

O CHMP concluiu que a contra-indicação durante o primeiro trimestre da gravidez deveria ser eliminada da informação sobre o medicamento para o Vascace Plus e que a IM deveria ser actualizada de modo a incluir a redacção recomendada pelo PhVWP em caso de gravidez e aleitamento.

O texto original proposto relativamente ao componente hidroclorotiazida do Vascace Plus já estava de acordo com a redacção do PhVWP. Por conseguinte, não foi alterado.

O texto revisto proposto relativo ao aleitamento já fora alinhado com o texto aprovado para o RCM do Vascace, com alterações menores que reflectiam a associação de cilazapril + hidroclorotiazida. O CHMP aprovou o texto harmonizado.

#### **Secção 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O texto proposto era consistente com a redacção utilizada nos RCM locais actuais para o Vascace Plus e era o mesmo que o proposto para a versão revista do RCM harmonizado da UE para o Vascace.

Tendo em conta um efeito plausível sobre a capacidade de conduzir, com base na acção farmacológica do medicamento, o CHMP aprovou o seguinte: *“Ao conduzir e utilizar máquinas, é necessário ter em conta a ocorrência ocasional de tonturas e fadiga durante o tratamento com o Vascace Plus (ver secções 4.4 e 4.8)”*.

#### **Secção 4.8 Efeitos indesejáveis**

O resumo do perfil de segurança proposto foi actualizado pelo titular da AIM, tendo em linha de conta as normas orientadoras mais recentes e a definição de “frequência” utilizada nos estudos como provas corroborantes.

O titular da AIM utilizou meta-análises publicadas sobre a monoterapia e a terapêutica de associação como base para esta secção.

As estimativas da frequência basearam-se na percentagem de doentes que comunicaram cada reacção adversa durante os ensaios clínicos com o Vascace Plus. No caso das RAM enumeradas no RCM que não tinham sido referidas nos ensaios clínicos, a categoria de frequência relevante fora atribuída utilizando a abordagem da “regra de 3” recomendada na norma orientadora relativa a RCM.

A RAM “dor de cabeça” foi incluída na lista de RAM atribuíveis ao cilazapril, conforme solicitado pelo CHMP, na categoria “frequente”. Foi incluída uma nota explicativa na subsecção (c) *Descrição das reacções adversas seleccionadas* do seguinte modo: *“Embora a incidência da dor de cabeça seja mais elevada nos doentes a receberem placebo do que nos doentes a receberem cilazapril + hidroclorotiazida, a dor de cabeça é uma reacção adversa notificada com frequência”*.

Além disso, os nomes e a ordem das classes de sistemas de órgãos (CSO) foram alinhados para o cilazapril e a hidroclorotiazida de acordo com a MedDRA.

A RAM “síndrome do tipo lúpus” é agora referida na CSO Doenças do sistema imunitário em ambas as subsecções da tabela das RAM (ou seja, RAM atribuíveis ao cilazapril e RAM atribuíveis à HCTZ).

O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM depois de as categorias de frequência utilizadas no RCM do Vascace Plus terem sido harmonizadas com as frequências constantes no RCM do Vascace. Conforme solicitado, a RAM “arritmia”, já apresentada no quadro das RAM atribuíveis ao cilazapril, foi adicionada à tabela das RAM atribuíveis à hidroclorotiazida.

#### **Secção 4.9 Sobredosagem**

O titular da AIM propôs instruções suficientemente concisas para o tratamento de uma sobredosagem com a associação cilazapril/hidroclorotiazida, dado que informações demasiado pormenorizadas poderão não reflectir a situação de um doente específico com sobredosagem.

O CHMP reconheceu que a parte desta secção relativa ao cilazapril tinha sido alinhada com o RCM aprovado para o Vascace. As informações sobre a sobredosagem com HCTZ são consistentes com outros RCM aprovados de associações de IECA com hidroclorotiazida (ramipril/HCTZ). O CHMP aprovou esta secção.

### **Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

O texto sugerido para esta secção do rótulo harmonizado era idêntico à redacção na CDS. Este apresentava de forma sucinta alguns factos importantes sobre estas duas moléculas. Na revisão de publicações recentes sobre este tópico, não foram identificadas informações novas sobre o cilazapril que fossem consideradas relevantes para os médicos no tratamento dos doentes com o Vasace Plus e que devessem ser incluídas neste documento. O parágrafo “Estudos clínicos/de eficácia” foi ligeiramente modificado para garantir uma maior clareza.

O CHMP aprovou a redacção harmonizada para esta secção.

### **Secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Com a excepção de algumas informações adicionais que são fornecidas sobre a distribuição do cilazapril e da hidroclorotiazida, o texto sugerido para esta secção do rótulo harmonizado era idêntico à redacção na CDS do titular da AIM. Apresentava de forma sucinta alguns factos importantes sobre estas duas moléculas. Na revisão de publicações recentes sobre este tópico, não foram identificadas informações sobre as propriedades farmacocinéticas do cilazapril e da hidroclorotiazida que fossem consideradas relevantes para os médicos no tratamento dos doentes com o Vasace Plus e que devessem ser incluídas neste documento.

As informações sobre a farmacocinética da hidroclorotiazida, em populações especiais, foram adicionadas à secção 5.2.

O CHMP aprovou a redacção harmonizada.

### **Secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A redacção proposta pelo titular da AIM integrou todas as informações fornecidas nos RCM individuais dos vários países. Reflectiu as informações relevantes sobre os dados de segurança não-clínica com o cilazapril e a hidroclorotiazida.

O CHMP aprovou a redacção harmonizada.

## **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 Vascece Plus e nomes associados (ver Anexo I).

**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 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

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 colestatia com ou sem necrose, em doentes tratados com cilazapril. Os doentes que desenvolvam icterícia ou elevações pronunciadas dos enzimas hepáticos devem interromper o Vasace 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 Vaspace 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 Vaspace 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 Vaspace Plus.

### Outras afecções metabólicas

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

Vaspace 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 Vaspace 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 $\geq 3$ 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 H<sub>2</sub>.

### Interacções relacionadas principalmente com a hidroclorotiazida

#### *Digoxina*

Uma vez que pode ocorrer hipocaliemia induzida por tiazidas durante a terapêutica com Vasce 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*

Hipossecreção 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, conseqüentemente, 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 Vaspace 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 Vaspace 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 Vaspace 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 T<sub>max</sub> do cilazaprilato em 1,5 horas e diminui a C<sub>max</sub> do cilazaprilato em 24% e retarda a T<sub>max</sub> da hidroclorotiazida em 1,4 horas e diminui a C<sub>max</sub> 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**

Vascece 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 dilatem. 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 Vaspace Plus também no início da gravidez - ver as secções sobre “Gravidez” e “Aleitamento”).

Não tome Vaspace 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 Vaspace Plus.

### **Tome especial cuidado com Vaspace Plus**

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

- se tem um problema de coração. Vaspace 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 Vaspace Plus.

Deve informar o seu médico se pensa estar (ou pode vir a estar) grávida. Vaspace 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 Vaspace 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 Vaspace Plus pode afectar a forma como outros medicamentos actuam. Outros medicamentos podem ter um efeito na forma como o Vaspace 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-á 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 sintam 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]