

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

inocar 1 mg comprimidos recubiertos con película
inocar 2,5 mg comprimidos recubiertos con película
inocar 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

inocar 1 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 1 mg de cilazapril (como cilazapril monohidrato).

inocar 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 2,5 mg de cilazapril (como cilazapril monohidrato).

inocar 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 5 mg de cilazapril (como cilazapril monohidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

inocar 1 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 81,51 mg de lactosa monohidrato.

inocar 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 124,39 mg de lactosa monohidrato.

inocar 5 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene 248,78 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

inocar 1 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto, con forma oval, biconvexo, de color amarillo pálido, ranurado por una cara y grabado con 1 por la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

inocar 2,5 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto, con forma oval, biconvexo, de color naranja pardo, ranurado por una cara y grabado con 2,5 por la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

inocar 5 mg comprimidos recubiertos con película:

Comprimido recubierto, con forma oval, biconvexo, de color rojo pardo, ranurado por una cara y grabado con 5 por la otra.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución, pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inocar está indicado en:

- el tratamiento de la hipertensión arterial.
- el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión: La dosis inicial es de 1 mg/día. Debe medirse la presión arterial, y ajustarse la dosis individualmente de acuerdo con la respuesta de la presión arterial. El intervalo de dosis habitual de Inocar es de 2,5 a 5,0 mg una vez al día.

Los pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona fuertemente activado (especialmente por hiponatremia y/o hipovolemia, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden experimentar una caída excesiva en la presión arterial tras la dosis inicial. En estos pacientes se recomienda un dosis de inicio más baja de 0,5 mg una vez al día y el comienzo del tratamiento debe realizarse bajo supervisión médica.

Pacientes hipertensos en tratamiento con diuréticos: Si fuera posible, el tratamiento con diuréticos debe interrumpirse 2-3 días antes del comienzo de la terapia con Inocar para reducir la probabilidad de que se produzca hipotensión sintomática. Se puede reanudar más tarde si fuera necesario. La dosis inicial recomendada en estos pacientes es de 0,5 mg una vez al día.

Insuficiencia cardíaca crónica: El tratamiento con Inocar debe comenzarse con la dosis de inicio recomendada de 0,5 mg una vez al día, bajo estrecha supervisión médica. Esta dosis debe mantenerse durante una semana. Si esta dosis ha sido bien tolerada, puede incrementarse en intervalos semanales hasta 1 mg o 2,5 mg, conforme al estado clínico del paciente. La dosis máxima diaria para estos pacientes es de 5 mg. La posología recomendada para cilazapril en la insuficiencia cardíaca crónica se basa en los efectos sobre la mejora sintomática, más que en los datos que muestran que cilazapril reduce la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes (ver sección 5.1).

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal requieren dosis reducidas, dependiendo de su aclaramiento de creatinina (ver sección 4.4).

Se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

Tabla 1: Pauta posológica recomendada para pacientes con insuficiencia renal

Aclaramiento de creatinina	Dosis inicial de Cilazapril	Dosis máxima de Cilazapril
> 40 ml/min	1 mg una vez al día	5 mg una vez al día
10-40 ml/min	0,5 mg una vez al día	2,5 mg una vez al día
< 10 ml/min	No se recomienda	

Si la hipertensión vasculorrenal también está presente, hay un riesgo aumentado de hipotensión intensa y de insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento debe comenzar bajo estrecha supervisión médica a bajas dosis y con una valoración cuidadosa de la dosis. Debido a que el tratamiento con diuréticos puede contribuir, este tratamiento debe suspenderse y debe controlarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento con Inocar.

Los resultados de ensayos clínicos mostraron que el aclaramiento de cilazaprilato estaba correlacionado con el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Por consiguiente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con disfunción renal debe seguirse una recomendación especial de dosis.

Cirrosis hepática: En pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieren tratamiento de la hipertensión arterial, cilazapril debe administrarse con gran precaución, sin exceder de 0,5 mg/día, acompañado de un cuidadoso seguimiento de la presión arterial, porque puede producirse una hipotensión significativa.

Pacientes de edad avanzada con hipertensión: El tratamiento con Inocar debe iniciarse con una dosis entre 0,5 y 1,0 mg una vez al día. A partir de entonces, la dosis de mantenimiento debe adaptarse a la tolerabilidad individual, la respuesta y el estado clínico del paciente.

Pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca crónica: La dosis de inicio recomendada de Inocar 0,5 mg, debe seguirse estrictamente.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños. Por consiguiente, no hay recomendación para la administración de cilazapril en niños.

Forma de administración

Vía oral.

Inocar debe administrarse una vez al día. Inocar puede administrarse antes o después de las comidas, debido a que la ingesta de alimentos no tiene influencia clínicamente significativa en su absorción. La dosis debe tomarse siempre aproximadamente a la misma hora del día.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al cilazapril, a otros inhibidores de la ECA, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de angioedema asociado a un tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.
- Angioedema hereditario o idiopático.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- El uso concomitante con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartán. El tratamiento con cilazapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.4 y 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con un inhibidor de la ECA durante el embarazo. Excepto que se considere esencial continuar el tratamiento con los inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un

embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, y si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Hipotensión

Los inhibidores de la ECA pueden causar hipotensión intensa, especialmente cuando comienza el tratamiento. La hipotensión tras la primera dosis ocurre con más probabilidad en pacientes cuyo sistema renina-angiotensina-aldosterona está activado, como en hipertensión vasculorrenal u otras causas de hipoperfusión renal, pérdida de sodio o hipovolemia, o tratamiento previo con otros vasodilatadores. Estas condiciones pueden coexistir, especialmente en insuficiencia cardíaca grave.

La hipotensión debe tratarse colocando al paciente en decúbito supino y aumentando la volemia. El tratamiento con cilazapril puede continuarse una vez que la volemia del paciente está restablecida, pero si la hipotensión persiste se debe disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Los pacientes en riesgo deben comenzar el tratamiento con cilazapril bajo supervisión médica, con una dosis inicial baja y ajuste cuidadoso de la dosis. Si es posible, el tratamiento diurético debe interrumpirse temporalmente.

Deben tomarse precauciones similares en pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en los que la hipotensión puede causar isquemia cerebral o de miocardio.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cilazapril debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina (ver sección 4.2). El control rutinario de los niveles de potasio y creatinina es parte de la práctica médica habitual en estos pacientes.

Los inhibidores de la ECA tienen conocidos efectos renoprotectores, pero pueden causar una insuficiencia reversible de la función renal en una situación de perfusión renal reducida, ya sea debido a una estenosis arterial renal bilateral, insuficiencia cardíaca congestiva grave, hipovolemia, hiponatremia o altas dosis de diuréticos, y en aquellos pacientes en tratamiento con AINEs. Las medidas preventivas incluyen la retirada o interrupción temporal del tratamiento con diuréticos, comenzar el tratamiento con dosis muy bajas de inhibidores de la ECA, y un ajuste cuidadoso de la dosis.

En pacientes con estenosis arterial renal, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona ayuda a mantener la perfusión renal causando constricción de la arteriola eferente. Por lo tanto, el bloqueo de la formación de angiotensina II, y posiblemente también un aumento en la formación de bradicinina, produce una vasodilatación arteriolar eferente resultando en una reducción de la presión de filtración glomerular. La hipotensión contribuye además a una reducción de la perfusión renal (ver

sección 4.4 “Hipotensión”). Como sucede con otros agentes que ejercen su acción sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal aguda, cuando se administra cilazapril a pacientes con estenosis arterial renal. Por consiguiente se debe tener precaución en estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Hipersensibilidad/angioedema

El angioedema se ha asociado a inhibidores de la ECA, con una incidencia observada de 0,1-0,5%. El angioedema debido a inhibidores de la ECA puede presentarse como episodios recurrentes de hinchazón facial, que se resuelven tras la retirada del tratamiento, o como edema orofaríngeo agudo y obstrucción de las vías respiratorias, que requieren tratamiento de emergencia y que puede poner en peligro la vida del paciente. Una variante es el angioedema de intestino, que tiende a aparecer dentro de las primeras 24-48 horas de tratamiento. El riesgo de angioedema resulta ser mayor en pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo.

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de cilazapril. El tratamiento con cilazapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Anafilaxia

Hemodiálisis: La anafilaxia se ha producido en pacientes dializados con membranas de alto flujo (p.ej. AN 69) en tratamiento con inhibidores de la ECA. En estos pacientes debe valorarse el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o de un agente antihipertensivo de distinta clase.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA han experimentado una anafilaxia con peligro de pérdida de la vida durante la aféresis de LDL con sulfato de dextrano. Esto puede evitarse interrumpiendo temporalmente la terapia inhibidora de la ECA antes de cada aféresis.

Desensibilización: Pueden producirse reacciones anafilácticas en pacientes en tratamiento desensibilizante con veneno de avispa o abeja cuando se les administra un inhibidor de la ECA. Debe suspenderse el tratamiento con cilazapril antes del comienzo de la terapia desensibilizante, y no debe sustituirse por un β -bloqueante.

Trastornos hepáticos

Se han notificado casos aislados de trastornos de la función hepática, tales como aumento de los valores de pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma GT) y hepatitis colestásica con o sin necrosis. Los pacientes en tratamiento con cilazapril que desarrollen ictericia o marcadas elevaciones de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento y recibir seguimiento médico apropiado. En pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieren tratamiento de la hipertensión, el tratamiento con cilazapril debe iniciarse a bajas dosis y con gran precaución porque puede

producirse una hipotensión significativa (ver sección 4.2). No se recomienda la administración de cilazapril en pacientes con ascitis.

Neutropenia

Raras veces se han asociado neutropenia y agranulocitosis con inhibidores de la ECA, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad vascular del colágeno, y en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor. En estos pacientes se recomienda un control periódico del recuento leucocitario.

Potasio en sangre

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con la función renal alterada y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Diabetes

La administración de inhibidores de la ECA a pacientes diabéticos puede potenciar el efecto hipoglucemiante de agentes hipoglucemiantes orales o insulina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En estos pacientes, los niveles de glucosa deben controlarse cuidadosamente durante el inicio del tratamiento con un inhibidor de la ECA.

Cirugía/anestesia

Los agentes anestésicos con efectos reductores de la presión arterial pueden causar hipotensión en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA. En esta situación, la hipotensión puede corregirse con un aumento de la volemia.

Estenosis aórtica/cardiomiopatía hipertrófica

Los inhibidores de la ECA deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardiacos obstructivos (p.ej. estenosis mitral, estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica), debido a que el gasto cardiaco no puede incrementarse para compensar la vasodilatación sistémica, y hay riesgo de hipotensión grave.

Origen étnico

Los inhibidores de la ECA son menos eficaces como antihipertensivos en pacientes de raza negra. Estos pacientes también tiene un mayor riesgo de angioedema.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se ha notificado toxicidad y un aumento reversible en las concentraciones de litio en suero. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio e intensificar el riesgo ya aumentado de toxicidad por litio con inhibidores de la ECA. No se recomienda la administración de cilazapril con litio, pero si la combinación fuera necesaria, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los niveles de litio en suero.

Otros agentes antihipertensivos

Cuando se administra cilazapril en combinación con otros agentes antihipertensivos puede observarse un efecto aditivo.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con cilazapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando cilazapril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de cilazapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviese indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre.

Diuréticos (tiazídicos o de asa)

Cuando comienza el tratamiento con cilazapril, el tratamiento previo con altas dosis de diuréticos puede dar lugar a una hipovolemia y a un riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse por interrupción del tratamiento con el diurético, incrementando la volemia o la ingesta de sal, o iniciando el tratamiento con una dosis baja de cilazapril.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Antagonistas del receptor de angiotensina y Aliskirén

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

La combinación de inhibidores de la ECA con aliskirén está contraindicada en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m²) y no se recomienda en otros pacientes (ver secciones 4.3 y 4.4).

Antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/anestésicos/narcóticos

El uso concomitante de ciertos medicamentos anestésicos, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con inhibidores de la ECA puede dar lugar a una mayor reducción de la presión arterial (ver sección 4.4).

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) incluyendo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/día

Cuando se administran de forma simultánea inhibidores de la ECA con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (es decir ácido acetilsalicílico en pauta posológica antiinflamatoria, inhibidores de la COX-2 y AINEs no selectivos), puede producirse una atenuación del efecto antihipertensivo. El uso concomitante de inhibidores de la ECA con AINEs puede conducir a un aumento del riesgo de empeoramiento de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda, y un aumento del potasio en suero, especialmente en pacientes con una función renal preexistente deficiente. La combinación debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y debe considerarse el seguimiento de la función renal tras el comienzo del tratamiento concomitante, y posteriormente de forma periódica.

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA.

Antidiabéticos

Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales), pueden causar un aumento del efecto hipoglucemiante con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno se produce con más frecuencia durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.

Oro

En raras ocasiones se han notificado reacciones nitritoides (síntomas que incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con sales de oro por vía parenteral (aurotiomalato de sodio) y tratamiento inhibidor de la ECA de forma concomitante.

Otros

No se observaron interacciones clínicamente significativas cuando se administraron concomitantemente cilazapril y digoxina, nitratos, anticoagulantes cumarínicos, y bloqueantes del receptor H₂.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de los inhibidores de la ECA tales como cilazapril durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de los inhibidores de la ECA tales como cilazapril está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento

con un inhibidor de la ECA, las pacientes que estén planificando quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo.

Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con el inhibidor de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y el tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia).

Si se produce una exposición a un inhibidor de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

No se recomienda el uso de cilazapril durante la lactancia ya que no se dispone de información en relación a su uso durante la misma y son preferibles los tratamientos alternativos que tengan un mejor perfil de seguridad establecido para su uso durante la lactancia, especialmente si el niño es recién nacido o prematuro.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Cuando se conduce o se utilizan máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente se puede producir mareo y fatiga, especialmente cuando comienza el tratamiento (ver sección 4.4 y 4.8).

4.8. Reacciones adversas

(a) Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles al fármaco, observadas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA son tos, erupción cutánea y disfunción renal. La tos es más común en mujeres y no fumadores. Si el paciente puede tolerar la tos, puede ser razonable continuar el tratamiento. En algunos casos, la reducción de la dosis puede ayudar.

Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento lo suficientemente intensas como para suspenderlo aparecen en menos del 5% de los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA.

(b) Lista tabulada de reacciones adversas

El listado siguiente de reacciones adversas procede de ensayos clínicos y datos post-comercialización en relación con cilazapril y/u otros inhibidores de la ECA. Las estimaciones de frecuencia se basan en la proporción de pacientes que notificaron cada reacción adversa durante los ensayos clínicos con cilazapril, que incluyeron una población total combinada de 7171 pacientes. Las reacciones adversas que no fueron observadas durante los ensayos clínicos con cilazapril pero que han sido notificadas en asociación con otros inhibidores de la ECA o que se han derivado de notificaciones de casos post-marketing se clasifican como “raras”.

Las categorías de frecuencia son las siguientes:

Muy frecuentes $\geq 1/10$
Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras $< 1/1.000$

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras

Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes

Angioedema (puede afectar a cara, labios, lengua, laringe o tracto gastrointestinal) (ver sección 4.4)

Raras

Anafilaxia (ver sección 4.4)

Síndrome tipo lupus (los síntomas pueden incluir vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares positivos, aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria, eosinofilia y leucocitosis)

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

Cefalea

Poco frecuentes

Disgeusia

Raras

Isquemia cerebral, accidente isquémico transitorio, ictus isquémico

Neuropatía periférica

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes

Isquemia de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones

Raras

Infarto de miocardio, arritmia

Trastornos vasculares

Frecuentes

Mareo

Poco frecuentes

Hipotensión, hipotensión ortostática (ver sección 4.4). Los síntomas de la hipotensión pueden incluir síncope, debilidad, mareo y visión alterada.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes

Tos

Poco frecuentes

Disnea, broncoespasmo, rinitis

Raras

Enfermedad pulmonar intersticial, bronquitis, sinusitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Náuseas

Poco frecuentes

Boca seca, estomatitis aftosa, disminución del apetito, diarrea, vómitos

Raras

Glositis, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Raras

Prueba anormal de la función hepática (incluyendo transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma GT)
Hepatitis colestásica con o sin necrosis

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes

Erupción, erupción maculopapular

Raras

Dermatitis psoriasiforme, psoriasis (exacerbación), liquen plano, dermatitis exfoliativa, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, penfigoide ampoloso, pénfigo, sarcoma de Kaposi, vasculitis/púrpura, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, onicolisis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes

Calambres musculares, mialgia, artralgia

Trastornos renales y urinarios

Raras

Insuficiencia renal, fallo renal agudo (ver sección 4.4), aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre.

Hiperpotasemia, hiponatremia, proteinuria, síndrome nefrótico, nefritis

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes

Impotencia

Raras

Ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Fatiga

Poco frecuentes

Exceso de sudoración, rubor, astenia, trastorno del sueño

(c) Descripción de algunas reacciones adversas

La hipotensión y la hipotensión ortostática pueden producirse cuando comienza el tratamiento o se incrementa la dosis, especialmente en pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

La insuficiencia renal y el fallo renal agudo son más probables en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, estenosis arterial renal, trastornos renales pre-existentes o hipovolemia (ver sección 4.4).

La hiperpotasemia es más probable que se produzca en pacientes con insuficiencia renal y en aquellos que toman diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio.

Las reacciones adversas de isquemia cerebral, accidente isquémico transitorio e ictus isquémico, notificadas raramente en asociación con inhibidores de la ECA, pueden estar relacionadas con hipotensión en pacientes con

enfermedad cerebrovascular subyacente. Del mismo modo, la isquemia de miocardio puede estar relacionada con hipotensión en pacientes con trastorno cardíaco isquémico subyacente.

La cefalea es una reacción adversa notificada frecuentemente, aunque la incidencia de cefalea es mayor en pacientes que reciben placebo que en aquellos que reciben inhibidores de la ECA.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Hay datos limitados disponibles relativos a sobredosis en humanos. Los síntomas asociados con sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis es infusión intravenosa de una solución de 9 mg/ml de cloruro sódico (0,9%). Si se produce hipotensión, el paciente debe colocarse en posición de shock. También puede considerarse el tratamiento con infusión de angiotensina II y/o catecolaminas intravenosas, si estuviera disponible.

El tratamiento con marcapasos está indicado para bradicardia resistente a la terapia. Deben vigilarse de forma continuada los signos vitales y las concentraciones de electrolitos en suero y de creatinina.

Si estuviese indicado, el cilazaprilato, la forma activa de cilazapril, puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, monofármacos, código ATC: C09AA08

Mecanismo de acción

Cilazapril es un inhibidor específico de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de acción prolongada, que inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y por consiguiente la conversión de la angiotensina I inactiva a angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor. A las dosis recomendadas, el efecto de cilazapril en pacientes hipertensos y en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se mantiene hasta 24 horas.

Efectos farmacodinámicos

Hipertensión

Cilazapril induce una reducción de la presión arterial sistólica y diastólica en decúbito supino y en bipedestación, generalmente sin componente ortostático. Es efectivo en todos los grados de hipertensión esencial así como en hipertensión renal. El efecto antihipertensivo de cilazapril normalmente se hace patente en la primera hora tras la administración, observándose el efecto máximo entre las 3 y las 7 horas tras la administración. En general, la frecuencia cardíaca se mantiene inalterada. No induce taquicardia refleja, aunque pueden producirse pequeñas alteraciones, clínicamente no significativas, de

la frecuencia cardiaca. En algunos pacientes, la reducción de la presión arterial puede ser menor hacia el final del intervalo posológico.

El efecto antihipertensivo de cilazapril se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. No se ha observado aumento rápido de la presión arterial tras la interrupción brusca del tratamiento con Inocar.

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal de moderada a grave en tratamiento con cilazapril, la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal generalmente permanecieron inalterados, pese a la reducción clínicamente significativa de la presión arterial.

Al igual que otros inhibidores de la ECA, el efecto hipotensor de cilazapril en pacientes de raza negra puede ser menos pronunciado que en pacientes de otras razas. Sin embargo, las diferencias en la respuesta en función de la raza dejan de manifestarse cuando cilazapril se administra en combinación con hidroclorotiazida.

Insuficiencia cardiaca crónica

El sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona están generalmente activados en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, lo que conduce a un incremento de la vasoconstricción sistémica y a fomentar la retención de agua y sodio. Al inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cilazapril mejora las condiciones de bombeo de un corazón con insuficiencia, reduciendo la resistencia vascular sistémica (después del llenado) y la presión capilar pulmonar (antes del llenado) en pacientes en tratamiento con diuréticos y/o digitálicos. Asimismo, la tolerancia al ejercicio de estos pacientes aumenta significativamente. Los efectos clínicos y hemodinámicos se producen rápidamente y persisten.

Eficacia clínica y seguridad

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)*) y *VA NEPHRON –D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana.

VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética. Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

Insuficiencia cardiaca crónica

No se han llevado a cabo ensayos clínicos que prueben el efecto de cilazapril sobre la morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardiaca.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cilazapril se absorbe de una forma eficiente y se convierte rápidamente en su forma activa, el cilazaprilato. La ingestión de alimentos inmediatamente antes de la administración de Inocar retrasa y reduce la absorción a una mínima proporción, lo que, sin embargo, es terapéuticamente irrelevante. La biodisponibilidad de cilazaprilato procedente de cilazapril administrado por vía oral es de aproximadamente un 60%, basándose en datos de recuperación urinarios. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2 primeras horas tras la administración, y están relacionadas directamente con la dosis.

Eliminación

El cilazaprilato se elimina inalterado a través de los riñones, con una semivida efectiva de 9 horas tras la administración de Inocar una vez al día.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Insuficiencia renal: Se observan mayores concentraciones plasmáticas de cilazaprilato en pacientes con insuficiencia renal que en pacientes con función renal normal, debido a que el aclaramiento del fármaco se reduce cuando el aclaramiento de creatinina es más bajo. No se produce eliminación en pacientes con insuficiencia renal total, pero la hemodiálisis reduce las concentraciones de cilazapril y cilazaprilato en una proporción limitada.

Pacientes de edad avanzada: En pacientes de edad avanzada cuya función renal es normal conforme a su edad, las concentraciones plasmáticas de cilazaprilato pueden ser hasta un 40% mayores y el aclaramiento un 20% menor que en pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática: Se observaron mayores concentraciones plasmáticas y menor aclaramiento renal y plasmático en pacientes con cirrosis hepática, con mayor efecto sobre cilazapril que sobre su metabolito activo cilazaprilato.

Insuficiencia cardiaca crónica: En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, el aclaramiento de cilazaprilato está correlacionado con el aclaramiento de creatinina. Por consiguiente, no deben ser necesarios los ajustes de dosis más allá de los recomendados para pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para los humanos basándose en estudios clásicos de farmacología general, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, como clase, han mostrado que inducen reacciones adversas en el desarrollo final del feto, resultando en muerte fetal y defectos congénitos, que afectan especialmente al cráneo. También se han notificado fetotoxicidad, retraso del crecimiento intrauterino y ductus arteriosus persistente. Se piensa que estas anomalías del desarrollo se deben en parte a una acción directa de los inhibidores de la ECA sobre el sistema

renina-angiotensina del feto, y en parte a una isquemia producida como resultado de hipotensión materna y a un descenso del flujo sanguíneo placentario-fetal y del aporte de oxígeno/nutrientes al feto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, hipromelosa, talco, fumarato de estearilo y sodio.

Recubrimiento:

Comprimido de 1 mg: hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172).

Comprimido de 2,5 mg: hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172).

Comprimido de 5 mg: hipromelosa, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con blísteres de Aluminio-Aluminio.

Tamaños de envase:

Inocar 1 mg: 30 comprimidos recubiertos con película.

Inocar 2,5 mg: 28 comprimidos recubiertos con película.

Inocar 5 mg: 28 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan IRE Healthcare Limited
Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublín 13

Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Inocar 1 mg comprimidos recubiertos con película: 59330

Inocar 2,5 mg comprimidos recubiertos con película: 59329

Inocar 5 mg comprimidos recubiertos con película: 59328

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización de comercialización: Diciembre 1992

Fecha de la última renovación de la autorización de comercialización: Septiembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021