

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

inocar plus 5 mg/ 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de cilazapril (anhidro) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 119,18 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido recubierto, con forma oval, biconvexo, de color rojo pálido, ranurado por una cara y grabado con “CIL PLUS” por la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Inocar Plus está indicado para el tratamiento de la hipertensión en pacientes adultos cuya presión arterial no está controlada adecuadamente con cilazapril en monoterapia.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de Inocar Plus es de 1 comprimido (5 mg de cilazapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida) administrado una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando se requiere tratamiento diurético concomitante en pacientes con insuficiencia renal grave, es preferible la utilización de un diurético de asa a un diurético tiazídico para su combinación con cilazapril. Por consiguiente, Inocar Plus no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Pacientes con cirrosis hepática

Si los pacientes con cirrosis hepática requieren tratamiento con cilazapril e hidroclorotiazida (ver sección 4.4), es necesaria una valoración cuidadosa de la dosis de cada componente individual, debido a que puede producirse hipotensión significativa en pacientes con cirrosis hepática tratados con las dosis habituales de inhibidores de la ECA.

Pacientes de edad avanzada

La eficacia y tolerabilidad de cilazapril e hidroclorotiazida administrados de forma concomitante en ensayos clínicos fue similar tanto en pacientes hipertensos de edad avanzada como en pacientes más jóvenes, aunque los datos farmacocinéticos muestran que se redujo el aclaramiento de ambos componentes en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años. Por consiguiente, no se recomienda la administración de Inocar Plus a esta población.

Forma de administración

Vía oral.

Inocar Plus se puede administrar 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. Los comprimidos no deben ser masticados ni triturados y siempre se deben tragar con un poco de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cilazapril, a otros inhibidores de la ECA, a hidroclorotiazida, a otros diuréticos tiazídicos, a sulfonamidas 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
- Insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²) o anuria
- 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 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).

La experiencia sobre la utilización de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada. Las tiazidas atraviesan la placenta y pueden estar asociadas a ictericia neonatal, trombocitopenia y alteraciones electrolíticas. La reducción del volumen sanguíneo materno podría también afectar adversamente a la perfusión placentaria. Hidroclorotiazida no debe utilizarse en el tratamiento del edema gestacional, hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen plasmático y de hipoperfusión placentaria, sin un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad. Hidroclorotiazida no debe utilizarse en el tratamiento de la hipertensión esencial en mujeres embarazadas, salvo en situaciones excepcionales en las que no se pueda utilizar ningún otro tratamiento.

Hipotensión

Los pacientes sólo deben comenzar el tratamiento con Inocar Plus si han mostrado previamente una respuesta clínica estable a cada componente administrado en las mismas dosis que en el tratamiento combinado.

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 la insuficiencia cardiaca grave.

La hipotensión debe tratarse colocando al paciente en decúbito supino y aumentando la volemia. Se puede continuar con el tratamiento con cilazapril una vez que la volemia del paciente se haya restablecido, pero si la hipotensión persiste interrumpir el tratamiento.

Los pacientes en riesgo deben comenzar el tratamiento con cilazapril bajo supervisión médica. Si es posible, el tratamiento diurético se debe interrumpir 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

El tratamiento con Inocar Plus está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m². La dosis de cilazapril debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia renal leve. El control rutinario de potasio y creatinina es parte de la práctica médica habitual en pacientes con insuficiencia renal.

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 cardiaca 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”). Tal y como sucede con otros agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, aumenta el riesgo de insuficiencia renal incluyendo fallo renal agudo cuando se trata con cilazapril a pacientes con estenosis arterial renal. Por consiguiente, se debe tener precaución en estos pacientes. Si se produce un fallo renal, el tratamiento debe interrumpirse.

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 requiere 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 inhibidores ECA en mamíferos objeto de inhibidores de rapamicina (mTOR) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) puede conducir a un mayor riesgo de angioedema. Se debe tener precaución cuando se utilizan inhibidores de mTOR o inhibidores de la DPP-IV de forma concomitante con inhibidores de la ECA (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

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 distinto grupo terapéutico.

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 se debe sustituir por un β -bloqueante.

Trastornos hepáticos

Se han notificado casos aislados de trastornos de la función hepática, tales como valores más altos de las pruebas de la función hepática (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma GT) y hepatitis colestásica con o sin necrosis en pacientes en tratamiento con cilazapril. Los pacientes que desarrollen ictericia o niveles elevados de las enzimas hepáticas deben interrumpir el tratamiento con Inocar Plus 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 con una dosis baja 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.

El uso de tiazidas en pacientes con cirrosis puede provocar encefalopatía hepática como resultado de cambios menores en el balance electrolítico y de fluido.

Neutropenia

Raras veces se han asociado neutropenia y agranulocitosis tanto con inhibidores de la ECA como con tiazidas, 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 insuficiencia renal 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).

Las tiazidas aumentan la excreción de potasio y pueden producir hipopotasemia. La hipopotasemia también puede producirse en pacientes en tratamiento con Inocar Plus, aunque en menor grado que en pacientes en tratamiento con un diurético tiazídico en monoterapia. Las tiazidas también pueden causar hiponatremia y deshidratación. El riesgo de hiponatremia es mayor en mujeres, pacientes con hipopotasemia o baja ingesta de sales de sodio, y en ancianos. Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en la orina y causar un aumento de los niveles de calcio en suero, y su administración se debe interrumpir antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Diabetes

La administración de inhibidores de la ECA a pacientes con diabetes puede potenciar el efecto hipoglucemiante de agentes hipoglucemiantes orales o insulina, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Las tiazidas pueden oponerse al efecto hipoglucemiante de agentes hipoglucemiantes orales o insulina, y pueden provocar diabetes en pacientes de riesgo. Se deben controlar cuidadosamente los niveles de glucosa durante el inicio del tratamiento con cada componente de Inocar Plus.

Otros trastornos metabólicos

Las tiazidas pueden aumentar los niveles de ácido úrico en suero y pueden provocar gota aguda. Por consiguiente, Inocar Plus debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de gota.

Inocar Plus debe utilizarse con precaución en pacientes con porfiria.

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 cardíacos obstructivos (p.ej. estenosis mitral, estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica), debido a que el gasto cardíaco no puede incrementarse para compensar la vasodilatación sistémica, y hay riesgo de hipotensión grave.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Origen étnico

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

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de control de dopaje.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado:

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrásica que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria o glaucoma agudo de ángulo cerrado.

Prueba antidopaje:

Hidroclorotiazida podría dar un resultado positivo en una prueba antidopaje.

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

Interacciones relacionadas principalmente con cilazapril

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).

Bloqueo dual del SRAA

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).

Litio

Durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la ECA se ha notificado toxicidad y aumentos reversibles 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 seguimiento estrecho de los niveles de litio en suero.

Otros agentes antihipertensivos

Cuando se administra Inocar Plus 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 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 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 (ver sección 4.1).

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.

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.

Inhibidores mTOR

El uso concomitante de inhibidores ECA con inhibidores mTOR puede conducir a un mayor riesgo de angioedema (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 (los síntomas 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 administró cilazapril concomitantemente con digoxina, nitratos, anticoagulantes cumarínicos y bloqueantes de receptores H₂.

Interacciones relacionadas principalmente con hidroclorotiazida

Digoxina

Se aconseja hacer seguimiento de los niveles plasmáticos de potasio, ya que durante el tratamiento con Inocar Plus se puede producir hipopotasemia inducida por tiazidas, lo que puede aumentar el riesgo de arritmia asociada al tratamiento con digoxina.

Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes

Debido al riesgo de hipopotasemia, hidroclorotiazida se debe administrar con precaución cuando se está tratando un paciente simultáneamente con medicamentos que podrían inducir torsades de pointes, tales como:

- Antiarrítmicos clase Ia (por ej. quinidina, hidroquinidina, disopiramida)
- Antiarrítmicos clase III (por ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida)
- Algunos antipsicóticos (por ej. tioridazina, clorpromazina, trifluoperazina, sulpirida, tiaprida, haloperidol, droperidol)
- Otros medicamentos (por ej. bepridil, cisaprida, difemanilo, halofantrina, ketanserina, pentamidina, terfenadina)

Relajantes musculares no despolarizantes

No se deben administrar simultáneamente relajantes musculares no despolarizantes, debido a una posible intensificación o prolongación del efecto relajante muscular.

Sales de calcio y vitamina D

La administración simultánea de hidroclorotiazida con vitamina D o con sales de calcio puede potenciar el aumento de calcio en suero.

Colestiramina/colestipol

La colestiramina y el colestipol reducen la absorción de hidroclorotiazida.

Anticolinérgicos

El uso concomitante de anticolinérgicos (por ej. atropina, biperideno) puede aumentar la biodisponibilidad de hidroclorotiazida debido a la reducción de la movilidad gastrointestinal y a la disminución del vaciado gástrico.

Amantadina

La administración simultánea de amantadina e hidroclorotiazida puede aumentar posibles efectos adversos de la amantadina.

Medicamentos citotóxicos (por ej. metotrexato, ciclofosfamida)

La administración simultánea de hidroclorotiazida y medicamentos citotóxicos puede disminuir la eliminación del medicamento citotóxico y por consiguiente incrementar el riesgo de desarrollar mielosupresión.

Medios de contraste que contienen yodo

En caso de deshidratación inducida por hidroclorotiazida, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, en particular cuando se administran grandes dosis de medios de contraste que contienen yodo.

Ciclosporina

La administración simultánea de ciclosporina e hidroclorotiazida puede aumentar el riesgo de desarrollar hiperuricemia y complicaciones análogas a la gota.

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 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 inhibidores 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 inhibidores 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 monitorizadas por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

La experiencia sobre el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente, durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. Hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Sobre la base del mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestres de embarazo puede comprometer la perfusión feto-placentar y causar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteraciones del balance electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o preeclampsia debido al riesgo de disminución del volumen del plasma e hipoperfusión placentaria, sin efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe utilizarse para la hipertensión esencial en la mujer embarazada excepto en las escasas situaciones en las que otro tratamiento no podría utilizarse.

Lactancia

No se recomienda el uso de Inocar Plus durante la lactancia ya que no hay información disponible 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.

Fertilidad

No se realizaron ensayos preclínicos sobre el efecto en la fertilidad con la combinación fija de cilazapril e hidroclorotiazida.

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, durante el tratamiento con Inocar Plus (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles al fármaco observadas en pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA en monoterapia 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 que ocasionan su interrupción, aparecen en menos del 5% de los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la ECA en monoterapia.

La reacción adversa más frecuente atribuible al fármaco observada en pacientes en tratamiento con una tiazida en monoterapia es mareo. Algunas alteraciones bioquímicas y metabólicas asociadas con diuréticos tiazídicos parecen atenuarse con la coadministración de cilazapril. Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que ocasionan su interrupción, aparecen en alrededor del 0,1 % de los pacientes en tratamiento con monoterapia tiazídica.

El riesgo global de reacciones adversas debido al tratamiento con Inocar Plus es similar al observado en pacientes en tratamiento con cilazapril en monoterapia.

Lista tabulada de reacciones adversas

El listado siguiente de reacciones adversas procede de ensayos clínicos y datos post-comercialización, e incluye reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con cilazapril y/u otros inhibidores de la ECA en monoterapia, con hidroclorotiazida y/u otros diuréticos tipo tiazida en monoterapia, y en aquellos en tratamiento con terapia combinada. Las estimaciones de frecuencia se basan en la proporción de pacientes que notificaron cada reacción adversa durante los ensayos clínicos con Inocar Plus, que incluyeron una población total combinada de 1097 pacientes. Las reacciones adversas que no fueron observadas durante los ensayos clínicos con Inocar Plus pero que han sido notificadas en asociación con alguno de los componentes en monoterapia o con otros inhibidores de la ECA o con diuréticos tiazídicos, o que se han derivado de notificaciones de casos post-marketing, se clasifican como “Poco frecuentes” (<1/100). La categoría de “Poco frecuentes” incluye las categorías de frecuencia “Raras” (>1/10.000 a <1/1.000) y “Muy raras” (<1/10.000), que pueden utilizarse en Fichas Técnicas de otros medicamentos.

Las categorías de frecuencia son las siguientes:

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $< 1/100$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Reacciones adversas a cilazapril

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes

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), 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, isquemia cerebral, accidente isquémico transitorio, ictus isquémico, neuropatía periférica

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes

Isquemia de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones, 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, enfermedad pulmonar intersticial, bronquitis, sinusitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Náuseas

Poco frecuentes

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

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes

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, dermatitis psoriasiforme, psoriasis (exacerbación), liquen plano, dermatitis exfoliativa, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, penfigoide bulloso, 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

Poco frecuentes

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

Disfunción sexual, ginecomastia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Fatiga

Poco frecuentes

Exceso de sudoración, rubor, astenia, trastorno del sueño

Reacciones adversas a hidroclorotiazida

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)

Frecuencia no conocida

Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes

Trombocitopenia, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea, neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes

Hipersensibilidad (angioedema, anafilaxia), síndrome tipo lupus

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes

Hipopotasemia, hiponatremia, hipocloridemia, hipomagnesemia, hipercalcemia, hipocalciuria, hipovolemia/deshidratación, alcalosis metabólica, hiperglucemia, hiperuricemia, gota, hipercolesterolemia (colesterol total, LDL y VLDL aumentados), hipertrigliceridemia

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes

Trastorno del sueño, depresión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes

Mareo

Poco frecuentes

Estado de confusión

Trastornos oculares

Poco frecuentes

Lagrimeo disminuido, deterioro visual, xantopsia

Frecuencia no conocida

Derrame coroideo.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes

Arritmia

Trastornos vasculares

Poco frecuentes

Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes

Neumonitis intersticial, edema pulmonar agudo

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes

Náuseas

Poco frecuentes

Boca seca, sialoadenitis, pérdida de apetito, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes

Ictericia colestática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes

Eritema, fotosensibilidad, pseudoporfiria, vasculitis cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes

Calambres musculares

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes

Nefritis intersticial, insuficiencia renal

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes

Disfunción sexual

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes

Fatiga

Descripción de algunas reacciones adversas

Se puede producir hipotensión e hipotensión ortostática 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 cardíaca grave, estenosis arterial renal, trastornos renales pre-existentes o hipovolemia (ver sección 4.4).

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.

Se puede producir hipopotasemia en pacientes en tratamiento con Inocar Plus, aunque es menos frecuente que en pacientes en tratamiento con monoterapia tiazídica.

El riesgo de hiponatremia es mayor en mujeres, pacientes con hipopotasemia o baja ingesta de sales de sodio y en ancianos.

Los electrolitos y la función renal deben controlarse en todos los pacientes en tratamiento con Inocar Plus.

La cefalea es una reacción adversa notificada con frecuencia, aunque la incidencia de cefalea es mayor en pacientes en tratamiento con placebo que en aquellos en tratamiento con cilazapril + hidroclorotiazida.

La frecuencia de reacciones adversas atribuibles a cilazapril que se producen en pacientes en tratamiento con terapia combinada (cilazapril + hidroclorotiazida) puede variar respecto a la observada en pacientes en tratamiento con cilazapril en monoterapia. Las razones pueden incluir (i) diferencias entre los pacientes que son tratados con Inocar Plus e Inocar, (ii) diferencias en la dosis de cilazapril, y (iii) efectos específicos de la terapia combinada.

* Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

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

Los datos disponibles relativos a sobredosis en humanos son limitados.

Los síntomas asociados con sobredosis de inhibidores de la ECA pueden incluir hipotensión, shock circulatorio, alteraciones electrolíticas, fallo renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareo, ansiedad y tos.

La sobredosis de hidroclorotiazida puede inducir retención urinaria aguda en pacientes predispuestos (por ej. hiperplasia prostática).

El tratamiento recomendado de la sobredosis de Inocar Plus es la 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 terapia. Deben vigilarse de forma continuada los signos vitales y las concentraciones de electrolitos y creatinina en suero.

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: Antihipertensivos; Inhibidores de la ECA y diuréticos, código ATC: C09BA08

Mecanismo de Acción

Inocar Plus es una combinación de cilazapril e hidroclorotiazida. Los efectos antihipertensivos de cilazapril e hidroclorotiazida en combinación son aditivos, resultando en un porcentaje más alto de pacientes hipertensos que responden satisfactoriamente así como en una reducción mayor de la presión arterial que en comparación con los efectos de cada componente administrado por separado.

Cilazapril se convierte en su metabolito activo, cilazaprilato, 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 se mantiene hasta 24 horas.

Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa eliminando líquidos y disminuyendo la presión arterial, debido a que inhibe sustancias que aumentan la reabsorción tubular de sodio en el segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y cloro y, en menor proporción, la excreción de potasio y magnesio, de modo que aumenta la diuresis y ejerce un efecto antihipertensivo. La utilización de este fármaco incrementa la actividad de la renina plasmática y la secreción de aldosterona, produciendo una disminución del potasio en suero.

Eficacia clínica y seguridad

Ensayos realizados con Inocar Plus han demostrado que la combinación de diferentes dosis de cilazapril e hidroclorotiazida administrada una vez al día, reduce la presión arterial sistólica y diastólica en comparación con placebo 24 horas después de la administración, hasta un nivel estadística y clínicamente significativo. La combinación de varias dosis produce una reducción de la presión arterial mayor que la

obtenida con los dos componentes por separado. En pacientes que no responden a la administración de 5 mg de cilazapril en monoterapia, la adición de una dosis baja de 12,5 mg de hidroclorotiazida una vez al día, mejora sustancialmente la respuesta al tratamiento. La combinación es efectiva independientemente de la edad, el sexo y la raza.

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.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cilazapril se absorbe de una forma eficiente tras la administración oral de Inocar Plus, y se convierte rápidamente por escisión del éster en la forma activa cilazaprilato. 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 de cilazaprilato se alcanzan en el plazo de 2 horas.

Hidroclorotiazida se absorbe rápidamente tras la administración oral de Inocar Plus. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2 primeras horas tras la administración. La biodisponibilidad de hidroclorotiazida administrado por vía oral es de aproximadamente un 65%, basándose en datos de recuperación urinarios.

Los valores de AUC aumentan proporcionalmente para cilazaprilato e hidroclorotiazida cuando se administran dosis crecientes de la forma farmacéutica combinada de cilazapril e hidroclorotiazida. Los parámetros farmacocinéticos de cilazaprilato no se alteran en presencia de dosis crecientes del componente hidroclorotiazida. La administración concomitante de cilazapril con hidroclorotiazida no tiene efecto en la biodisponibilidad de cilazapril ni de hidroclorotiazida. La administración de cilazapril e hidroclorotiazida con comida retrasa la T_{max} de cilazaprilato 1,5 horas y reduce su C_{max} un 24%. De la misma forma, retrasa la T_{max} de hidroclorotiazida 1,4 horas y reduce su C_{max} un 14% sin tener efecto en la biodisponibilidad global de ambas moléculas, evaluada mediante el valor de AUC_{0-24} . Esto indica que influye sobre la velocidad pero no sobre el grado de absorción de ambos fármacos.

Distribución

Se ha determinado que el volumen de distribución de cilazaprilato es de aproximadamente 0,5 a 0,7 l/kg. La unión a proteínas plasmáticas es aproximadamente de un 25 % a un 30 %.

La unión de hidroclorotiazida a proteínas plasmáticas es del 65%; se ha determinado que su volumen de distribución relativo es de 0,5 a 1,1 l/kg.

Eliminación

Cilazaprilato se elimina inalterado a través de los riñones, con una semivida efectiva de unas 9 horas.

Hidroclorotiazida se elimina en su mayor parte inalterado a través de los riñones, con una vida media de 7 a 11 horas.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Poblaciones Especiales

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.

La excreción renal de hidroclorotiazida se reduce en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento renal de hidroclorotiazida está proporcionalmente relacionado al aclaramiento de creatinina. Esto da como resultado elevadas concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida, que disminuyen más lentamente que en pacientes con función renal normal.

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.

Datos limitados sugieren que el aclaramiento sistémico de hidroclorotiazida se reduce tanto en pacientes ancianos sanos como hipertensos en comparación con voluntarios sanos jóvenes.

Insuficiencia hepática

Se observaron mayores concentraciones plasmáticas y menor aclaramiento renal y plasmático en pacientes con cirrosis hepática.

La hepatopatía no afecta significativamente a la farmacocinética de hidroclorotiazida.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad

La toxicidad aguda oral de cilazapril es baja. Las dosis letales medias en ratas, ratones y monos cynomolgus fueron mayores de 2000 mg/kg de peso corporal. La toxicidad aguda oral de cilazapril en ratones no aumentó por la combinación con hidroclorotiazida.

Como sucede con otros inhibidores de la ECA, el riñón fue el objetivo principal de la toxicidad sistémica en estudios de toxicidad crónicos y subcrónicos con cilazapril en monoterapia. Los hallazgos incluyeron un aumento de los valores plasmáticos de urea y creatinina, y un engrosamiento de las arteriolas glomerulares, ocasionalmente asociado a hiperplasia de las células yuxtglomerulares. Estos cambios demostraron ser reversibles y son consecuencia de una actividad farmacodinámica exagerada de cilazapril que se produce solamente con varios múltiplos de las dosis terapéuticas humanas. Los estudios de toxicidad crónicos y subcrónicos con hidroclorotiazida en ratas y perros no mostraron hallazgos apreciables salvo por cambios en el balance electrolítico (hipopotasemia). Los estudios realizados con cilazapril e hidroclorotiazida en combinación produjeron hallazgos similares a los observados en estudios realizados solamente con cilazapril.

Los efectos principales de la combinación fueron la atenuación de la pérdida de potasio inducida por tiazidas y una disminución de la actividad motriz en monos a dosis elevadas.

Carcinogenicidad

No hubo evidencia de carcinogenicidad por cilazapril ni hallazgos relevantes por hidroclorotiazida en ratones y ratas. No se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad con la combinación de ambos fármacos.

Mutagenicidad

Cilazapril no mostró ningún efecto mutagénico o genotóxico en diversos estudios de mutagenicidad realizados in vitro e in vivo. La combinación de cilazapril e hidroclorotiazida no dio muestras relevantes de potencial mutagénico debido al tratamiento terapéutico.

Alteración de la Fertilidad

No se realizaron estudios sobre el efecto de la combinación en la actividad peri- y postnatal y en la fertilidad.

Teratogenicidad

Cilazapril no fue teratogénico en ratas y monos cynomolgus. Como sucede con otros inhibidores de la ECA, se observaron signos de fetotoxicidad en ratas. Los hallazgos principales fueron aumento de la pérdida preimplantación y pocos fetos viables. Estos hallazgos se produjeron solamente a dosis de 50 mg/kg, que se corresponden con varios múltiplos de las dosis terapéuticas humanas. En ratas a las que se

administraron 5 mg/kg/día se observó un ligero aumento de la incidencia de dilatación pélvica. Cilazapril no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas. No hubo ninguna evidencia de teratogenicidad con la combinación de cilazapril e hidroclorotiazida en ratas y ratones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato, almidón de maíz, hipromelosa 3 cp, talco, fumarato de estearilo y sodio.

Recubrimiento:

Hipromelosa 6 cp, talco, dióxido de titanio (E-171) y óxido de hierro rojo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con blísteres de Aluminio-Aluminio.

Tamaño del envase: 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

Nº registro: 61296

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

Fecha de la Autorización de comercialización: diciembre 1996

Fecha de la última renovación de la Autorización de comercialización: septiembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021