

# Inhibace<sup>®</sup>

Cilazapril

---

## 1. DESCRIPCIÓN

### 1.1 Clase terapéutica o farmacológica del fármaco

Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA).

Código ATC: C09AA08.

### 1.2 Forma farmacéutica

Comprimidos.

### 1.3 Vía de administración

Vía oral.

### 1.4 Declaración de esterilidad/radiactividad

No procede.

### 1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

*Principio activo:* cilazapril.

Comprimidos recubiertos de 2,5 mg y 5 mg.

*Excipientes:* lactosa, almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, talco, fumarato estearílico de sodio, dióxido de titanio, óxido de hierro (Los comprimidos de Inhibace contienen lactosa. Véase en 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* la advertencia relacionada con el monohidrato de lactosa).

## 2. DATOS CLÍNICOS

### 2.1 Indicaciones terapéuticas

Inhibace está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Inhibace también está indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

### 2.2 Posología y forma de administración

Inhibace debe administrarse una vez al día. Dado que la ingesta de alimentos no influye de manera clínicamente significativa en la absorción, Inhibace puede administrarse antes o después de las comidas. La dosis debe tomarse siempre aproximadamente a la misma hora del día.

*Hipertensión arterial:* La dosis inicial recomendada es de 1,0 mg una vez al día. Se evaluará la tensión arterial y según su respuesta se ajustará la dosis individualmente. El intervalo posológico habitual es de 2,5-5 mg una vez al día.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Los pacientes cuyo sistema renino-angiotensino-aldosterónico esté muy activado (en particular los pacientes con depleción salina, hipovolemia, descompensación cardíaca o hipertensión grave) pueden sufrir una caída tensional excesiva tras la dosis inicial. En tales pacientes, se recomienda administrar una dosis inicial menor, de 0,5 mg una vez al día, y que el médico supervise el comienzo del tratamiento .

*Pacientes hipertensos tratados con diuréticos:* Siempre que sea posible, se suspenderá el diurético 2-3 días antes de comenzar el tratamiento con Inhibace, a fin de reducir la probabilidad de aparición de hipotensión sintomática; si fuera preciso, posteriormente se puede reanudar el tratamiento diurético. La dosis inicial de Inhibace recomendada en estos pacientes es de 0,5 mg 1 vez al día.

*Insuficiencia cardíaca crónica:* El tratamiento con Inhibace se instaurará con la dosis inicial recomendada de 0,5 mg 1 vez al día, bajo estricta supervisión médica. La dosis se aumenta hasta alcanzar la dosis de mantenimiento más baja, de 1 mg al día, de acuerdo con la tolerabilidad y el estado clínico. Posteriormente se debe ajustar la dosis dentro del intervalo posológico de mantenimiento habitual de 1-2,5 mg al día, dependiendo de la tolerabilidad, de la respuesta y del estado clínico del paciente. La dosis máxima habitual es de 5 mg 1 vez al día.

Los resultados de ensayos clínicos han demostrado que la eliminación del cilazaprilato se correlacionaba con el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Por consiguiente, se seguirá la recomendación posológica especial en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que presenten insuficiencia renal (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*).

### 2.2.1 Pautas posológicas especiales

*Pacientes con insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal es posible que sea preciso reducir la dosis, dependiendo del aclaramiento de creatinina (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Se recomiendan las pautas posológicas que se indican a continuación:

**Tabla 1: Pautas posológicas recomendadas para los pacientes con insuficiencia renal**

| Aclaramiento de creatinina | Dosis inicial de Inhibace | Dosis máxima de Inhibace |
|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| > 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                | Dosis no recomendada      |                          |

Si la hipertensión vasculorenal 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 en 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.

Resultados de estudios clínicos mostraron que el aclaramiento de cilazapril estaba correlacionado con el aclaramiento de creatinina en pacientes con insuficiencia cardíaca

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

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 requieran tratamiento antihipertensor, el cilazapril debe administrarse con gran precaución, sin sobrepasar la dosis de 0,5 mg/día y con una estrecha vigilancia de la tensión arterial, ya que podría producirse una hipotensión important

*Ancianos hipertensos:* El tratamiento con Inhibace se instaurará con una dosis de 0,5-1,0 mg 1 vez al día. Posteriormente, la dosis de mantenimiento se adaptará en función de la tolerabilidad, la respuesta y el estado clínico del paciente .

*Ancianos con insuficiencia cardíaca crónica:* La dosis inicial recomendada de 0,5 mg de Inhibace debe seguirse estrictamente en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica que reciban dosis altas de diuréticos.

*Niños:* No se han determinado la seguridad ni la eficacia en los niños, por lo que no pueden hacerse recomendaciones respecto a la administración de cilazapril en esta población.

### 2.3 Contraindicaciones

Inhibace está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al cilazapril, a cualquiera de los componentes del producto o a otros IECA.

Inhibace está contraindicado en pacientes con antecedentes de angioedema asociado al tratamiento previo con un IECA, y en pacientes con angioedema hereditario o idiopático.

Inhibace está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (v. 2.5.1 Embarazo y 2.5.3 Lactancia).

El uso concomitante de Inhibace y aliskireno en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) está contraindicado (v. 2.4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### 2.4 Advertencias y precauciones

#### 2.4.1 Advertencias y precauciones generales

##### **Estenosis aórtica / Miocardiopatía hipertrófica**

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con trastornos cardíacos obstructivos (por ejemplo: estenosis mitral, estenosis aórtica, miocardiopatía hipertrófica), dado que el gasto cardíaco no puede elevarse para compensar la vasodilatación sistémica y existe el riesgo de hipotensión grave.

##### **Hipotensión**

Los IECA pueden causar hipotensión grave, especialmente al iniciar el tratamiento. La hipotensión con la primera dosis es más probable en aquellos pacientes cuyo sistema renino-angiotensino-aldosterónico esté activado, como en caso de hipertensión vasculorrenal u otras causas de hipoperfusión renal, hiponatremia o hipovolemia, o

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

tratamiento previo con otros vasodilatadores. Estos trastornos pueden coexistir, particularmente en la insuficiencia cardíaca grave.

La hipotensión debe tratarse colocando al paciente en decúbito supino y con reposición de la volemia. La administración de Inhibace puede reanudarse una vez restaurada la volemia, pero en una dosis menor, y se suspenderá si la hipotensión persiste.

En los pacientes con riesgo de presentar hipotensión, el tratamiento con Inhibace debe iniciarse bajo la supervisión de un médico, con una dosis baja y un ajuste posológico minucioso. Si es posible, los diuréticos se retirarán transitoriamente.

Se actuará con la misma precaución al tratar a pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en los que la hipotensión puede causar isquemia miocárdica o cerebral.

Véanse las advertencias relativas a los pacientes ancianos en el apartado 2.5.5 *Uso en geriatría*.

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con insuficiencia renal, la dosis de cilazapril debe ajustarse de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. 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 bradicinina, produce una vasodilatación arteriolar eferente resultando en una reducción de la presión de la filtración glomerular. La hipotensión contribuye además a una reducción de la perfusión renal. 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 y angioedema**

Se ha asociado el angioedema a los IECA, con una incidencia notificada del 0,1-0,5%. El angioedema debido a IECA puede presentarse en forma de episodios recidivantes de tumefacción facial, que desaparecen tras retirar la medicación, o como edema bucofaríngeo agudo y obstrucción de las vías respiratorias potencialmente mortal, que requieren tratamiento urgente. Otra variante es el angioedema intestinal, que suele producirse en las primeras 24-48 horas de tratamiento. Los pacientes con antecedentes

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

de angioedema no relacionado con los IECA pueden correr un riesgo mayor (v. 2.3 *Contraindicaciones*)

El uso concomitante de IECA con inhibidores de la molécula diana de la rapamicina en células de mamíferos (mTOR) o inhibidores de la dipeptidil-peptidasa IV (DPP-IV) puede asociarse a un riesgo elevado de angioedema. Se debe actuar con cautela cuando se usen inhibidores de la mTOR o inhibidores de la DPP-IV simultáneamente con IECA (v. 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*)

### **Anafilaxia**

*Hemodiálisis:* Se han dado casos de anafilaxia en pacientes sometidos a diálisis con membranas de alta permeabilidad (por ejemplo: AN69) en tratamiento con IECA. En tales pacientes se planteará el uso de un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de antihipertensor.

*Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL):* Se han registrado casos de anafilaxia potencialmente mortal en pacientes tratados con IECA durante la aféresis de LDL con sulfato de dextrano. Esto puede evitarse retirando temporalmente el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

*Desensibilización:* Pueden presentarse reacciones anafilácticas en pacientes sometidos a desensibilización con veneno de avispa o abeja que están recibiendo tratamiento con un IECA. Inhibace debe retirarse antes de comenzar la desensibilización y no debe sustituirse por un betabloqueante.

### **Bloqueo doble del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA)**

El uso concomitante de IECA con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA) o aliskireno aumenta el riesgo hipotensión, hiperpotasemia y función renal reducida (incluyendo insuficiencia renal aguda) . Así pues, no se recomienda el bloqueo doble del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (ver 2.3 *Contraindicaciones* y 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si se considera necesario el tratamiento de bloqueo doble con IECA y ARA, se llevará a cabo bajo la supervisión de un especialista y realizando un control estricto y frecuente de la función renal, los electrolitos y la tensión arterial.

### **Trastornos hepáticos**

Se han descrito casos de disfunción hepática, como valores elevados en las pruebas de la función hepática (aminotransferasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina,  $\gamma$ -glutamyl-transferasa) y hepatitis colestásica. Siempre que un paciente tratado con Inhibace presente ictericia o una elevación importante de las enzimas hepáticas, se suspenderá la administración de Inhibace y se realizará el seguimiento médico adecuado.

### **Trastornos hemáticos**

El uso de IECA se ha asociado a trombocitopenia, neutropenia y agranulocitosis. La agranulocitosis se ha notificado especialmente en pacientes con insuficiencia renal o

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

conjuntivopatía vascular y en los tratados con inmunodepresores. En tales pacientes se recomienda controlar periódicamente la cifra de leucocitos.

### **Potasemia**

Los IECA pueden causar hiperpotasemia, ya que inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser importante en los pacientes cuya función renal es normal, pero puede dar lugar a una hipopotasemia en los pacientes que presentan una disfunción renal o están recibiendo suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal) o diuréticos ahorradores de potasio (especialmente antagonistas de la aldosterona). En los pacientes tratados con IECA se utilizarán con precaución los diuréticos ahorradores de potasio y se controlarán la potasemia y la función renal. Véanse las advertencias relativas a los pacientes con disfunción renal en 2.5.6 *Insuficiencia renal*.

### **Diabetes**

La administración de IECA a pacientes diabéticos puede potenciar el efecto de los hipoglucemiantes orales o la insulina, sobre todo en aquellos que presentan disfunción renal. En tales pacientes se debe controlar minuciosamente la glucemia al comienzo del tratamiento con Inhibace.

### **Intervenciones quirúrgicas y anestesia**

Los anestésicos con efecto hipotensor pueden causar hipotensión en los pacientes tratados con IECA. En estos casos, la hipotensión puede corregirse con reposición de la volemia.

### **Etnia**

Los IECA son menos eficaces como antihipertensores en los pacientes de piel negra de origen africano. En los pacientes de piel negra también es mayor el riesgo de angioedema.

### **Intolerancia a la lactosa**

La formulación de Inhibace contiene monohidrato de lactosa. Así pues, no deben tomar este medicamento los pacientes que presenten problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (alactasia lapona) o malabsorción de glucosa-galactosa.

### **2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

En ocasiones pueden producirse mareos y fatiga, sobre todo al inicio del tratamiento (v. 2.6 *Reacciones adversas*).

### **2.4.3 Pruebas analíticas**

V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*.

### **2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### **Bloqueo doble del SRAA**

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Los datos de ensayos clínicos han demostrado que el bloqueo doble del sistema renino-angiotensino-aldosterónico (SRAA) por el uso concomitante de IECA con antagonistas de los receptores de la angiotensina II o el aliskireno se asocia a una mayor frecuencia de eventos adversos como hipotensión, hiperpotasemia y función renal reducida (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la utilización de un solo fármaco que actúe en el SRAA. Así pues, no se recomienda el bloqueo doble del SRAA (v. 2.3 Contraindicaciones y 2.4 Advertencias y precauciones). Si se considera necesario el tratamiento de bloqueo doble con IECA y ARA, se llevará a cabo bajo la supervisión de un especialista y realizando un control estricto y frecuente de la función renal, los electrolitos y la tensión arterial

El uso concomitante de IECA y aliskireno está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y no está recomendado en el resto de pacientes (v. 2.3 Contraindicaciones y 2.4 Advertencias y precauciones)

### **Litio**

Se han notificado aumentos reversibles de la concentración sérica de litio al administrar concomitantemente litio e IECA. El uso concomitante de diuréticos tiacídicos puede incrementar el riesgo de toxicidad por litio, así como el riesgo ya elevado de toxicidad por litio con IECA. No se recomienda el uso de Inhibace con litio, pero si esta combinación fuera necesaria, se vigilará estrechamente la concentración sérica de litio.

### **Otros antihipertensores**

Puede observarse un efecto aditivo cuando se administra Inhibace junto con otros fármacos hipotensores.

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

Aunque la concentración sérica de potasio suele mantenerse dentro de los límites normales, es posible que algunos pacientes tratados con Inhibace presenten hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo: espironolactona, triamtereno, amilorida), los suplementos de potasio y los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden alterar en grado significativo la concentración sérica de este elemento (v. 3.1.1 *Mecanismo de acción* y 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Por consiguiente, no se recomienda la combinación de Inhibace con los medicamentos antedichos (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Si estuviera indicado el uso concomitante a causa de una hipopotasemia demostrada, se hará con precaución y realizando controles frecuentes de la concentración sérica de potasio.

### **Diuréticos (tiacidas o diuréticos del asa)**

El tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede dar lugar a hipovolemia y riesgo de hipotensión al comienzo del tratamiento con Inhibace (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). El efecto hipotensor puede reducirse suspendiendo el tratamiento diurético, reponiendo la volemia o aumentando la ingesta de sal, o iniciando el tratamiento con una dosis baja de Inhibace.

### **Antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, anestésicos y opioides**

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

El uso concomitante de anestésicos en el curso de una anestesia general, así como de antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con IECA, puede traducirse en una mayor disminución de la tensión arterial (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

### **Antiinflamatorios no esteroides (AINE), incluido el ácido acetilsalicílico 33 g/día**

El efecto antihipertensor puede disminuir cuando se administran simultáneamente IECA y AINE (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos). El uso concomitante de IECA y AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida una posible insuficiencia renal aguda, y dar lugar a un aumento del potasio sérico, especialmente en los pacientes con una función renal deficiente. Esta combinación debe administrarse con cautela, sobre todo en los ancianos. Los pacientes han de estar adecuadamente hidratados y se considerará la realización de controles de la función renal tras iniciar el tratamiento concomitante, y posteriormente con regularidad.

### **Simpaticomiméticos**

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensor de los IECA.

### **Inhibidores de la mTOR**

El uso concomitante de IECA con inhibidores de la mTOR puede asociarse a un riesgo elevado de angioedema (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

### **Antidiabéticos**

Los resultados de estudios epidemiológicos indican que la administración concomitante de IECA y antidiabéticos (insulinas, hipoglucemiantes orales) puede incrementar el efecto hipoglucemiante, con riesgo de hipoglucemia. Este fenómeno parecía más probable durante las primeras semanas del tratamiento combinado en los pacientes con disfunción renal.

El uso concomitante de IECA con inhibidores de la DPP-IV puede asociarse a un riesgo elevado de angioedema (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

### **Oro**

En raras ocasiones se han descrito reacciones nitritoides (con síntomas como rubefacción facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes tratados concomitantemente con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) e IECA .

### **Otros fármacos**

Cuando se administró Inhibace junto con digoxina, las concentraciones de digoxina no aumentaron. No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas al administrar Inhibace junto con nitratos, anticoagulantes cumarínicos y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> . No se han detectado interacciones farmacocinéticas significativas entre Inhibace y la furosemida o las tiacidas.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### 2.5 Uso en poblaciones especiales

#### 2.5.1 Embarazo

Está contraindicado el tratamiento con Inhibace durante el embarazo. Las mujeres no deben tomar Inhibace durante el embarazo, y se les informará de los riesgos para el feto (v. 2.3 *Contraindicaciones*). En el caso de pacientes que tengan previsto quedarse embarazadas, se sustituirá Inhibace por antihipertensores con un perfil de seguridad demostrado que los haga adecuados durante el embarazo. Si se diagnostica el embarazo, se debe suspender inmediatamente la administración de Inhibace y, si resulta pertinente, instaurar un tratamiento alternativo.

Se ha descrito una asociación entre la exposición fetal a IECA durante el primer trimestre de la gestación y el aumento del riesgo de malformaciones del sistema cardiovascular (defectos del tabique interauricular o interventricular, estenosis pulmonar, persistencia del conducto arterial) y del sistema nervioso central (microcefalia, espina bífida), así como de malformaciones renales.

Es sabido que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo induce en el ser humano fetotoxicidad (hipofunción renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). En caso de exposición a IECA desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una exploración ecográfica renal y craneal. Se debe vigilar estrechamente a los lactantes cuyas madres hayan tomado IECA para detectar la posible aparición de hipotensión.

#### 2.5.2 Lactancia

Los datos de los estudios en animales revelan la presencia de cilazaprilato en la leche de la rata. Ahora bien, no hay información disponible sobre la seguridad del cilazapril en el ser humano durante la lactancia materna. Las mujeres lactantes no deben recibir Inhibace (v. 2.3 *Contraindicaciones*); son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad más conocido durante la lactancia materna

#### 2.5.3 Uso en geriatría

La dosis inicial recomendada de 0,5 mg de Inhibace debe seguirse estrictamente en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca crónica que reciban dosis altas de diuréticos.

#### 2.5.4 Insuficiencia renal

Puede ser preciso reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, dependiendo del aclaramiento de creatinina (v. 2.2.1 *Pautas posológicas especiales*). El tratamiento con IECA puede hacer que aumente el nitrógeno ureico sanguíneo o la creatinina sérica. Aunque estas alteraciones suelen ser reversibles cuando se interrumpe el tratamiento con Inhibace o el tratamiento diurético, se han registrado casos de disfunción renal grave y, en raras ocasiones, de insuficiencia renal aguda

Los pacientes con estenosis de la arteria renal tratados con Inhibace tienen mayor riesgo de insuficiencia renal, incluida la insuficiencia renal aguda, por lo que se debe proceder con cautela.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

En estas poblaciones de pacientes, se vigilará la función renal durante las primeras semanas de tratamiento. Si se produce una insuficiencia renal, se suspenderá el tratamiento.

### 2.5.5 Insuficiencia hepática

En pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieran tratamiento antihipertensor, la administración del Inhibace debe iniciarse con una dosis menor y con gran precaución, ya que podría producirse una hipotensión importante. El tratamiento con Inhibace no está recomendado en los pacientes con ascitis

## 2.6 Reacciones adversas

### 2.6.1 Ensayos clínicos

Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia en los pacientes que tomaban Inhibace para el tratamiento de la hipertensión fueron las cefaleas y los mareos [23]. En ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, los mareos y la tos fueron las reacciones notificadas más frecuentemente en los pacientes tratados con Inhibace

#### 2.6.1.1 Alteraciones analíticas

V. 2.6.2 *Poscomercialización (Reacciones adversas)*

#### 2.6.2 Postcomercialización

Se han observado las siguientes reacciones adversas en asociación con el cilazapril y otros IECA.

Estas son las categorías de frecuencia:

Muy frecuente:  $\geq 1/10$   
Frecuente:  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$   
Poco frecuente:  $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$   
Rara:  $< 1/1.000$

#### Trastornos de la sangre y del sistema linfático

*Raros:* Neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia

#### Trastornos del sistema inmunitario

*Poco frecuentes:* Angioedema (puede afectar a cara, labios, lengua, laringe o tubo gastrointestinal) (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*)

*Raros:* Anafilaxia (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*), síndrome pseudolúpico (con síntomas como vasculitis, mialgias, artralgias o artritis, presencia de anticuerpos antinucleares, velocidad de sedimentación globular elevada, eosinofilia y leucocitosis)

#### Trastornos del sistema nervioso

*Frecuentes:* Cefalea

*Poco frecuentes:* Disgeusia

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

*Raros:* Accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular isquémico

### **Trastornos cardíacos**

*Poco frecuentes:* Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones

*Raros:* Infarto de miocardio

### **Trastornos vasculares**

*Frecuentes:* Mareos

*Poco frecuentes:* Hipotensión (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*)

### **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

*Frecuentes:* Tos

### **Trastornos gastrointestinales**

*Frecuentes:* Náuseas

*Raros:* Pancreatitis

### **Trastornos hepatobiliares**

*Raros:* Alteración de las pruebas funcionales hepáticas (incluidas las aminotransferasas, la bilirrubina, la fosfatasa alcalina y la  $\gamma$ -glutamil-transferasa) y hepatitis colestásica con o sin necrosis

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Poco frecuentes:* Exantema

*Raros:* Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, penfigoide ampoloso, dermatitis exfoliativa, dermatitis psoriasiforme, psoriasis (agudización), liquen plano, urticaria, vasculitis y púrpura, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, onicólisis

### **Trastornos renales y urinarios**

*Raros:* Insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, creatinina sérica elevada, urea elevada en sangre, hiperpotasemia, hiponatremia (v. 2.5.6 *Insuficiencia renal*).

### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Frecuentes:* Fatiga

Puede producirse hipotensión al comienzo del tratamiento o al elevar la dosis, especialmente en pacientes en riesgo (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*). Entre los síntomas de hipotensión se encuentran los siguientes: síncope, astenia, mareos y alteración visual.

La insuficiencia renal y la insuficiencia renal aguda son más probables en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, estenosis de la arteria renal, trastornos renales preexistentes o hipovolemia (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

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

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Los episodios de accidente isquémico transitorio y accidente cerebrovascular isquémico notificados en raras ocasiones en asociación con los IECA pueden relacionarse con la hipotensión en pacientes con enfermedad cerebrovascular subyacente. De igual modo, la isquemia miocárdica puede estar relacionada con la hipotensión en pacientes con cardiopatía isquémica subyacente.

### **2.6.2.1 Alteraciones analíticas**

V. 2.6.2 *Poscomercialización (Reacciones adversas)*

## **2.7 Sobredosis**

Los datos disponibles acerca de la sobredosis en el ser humano son limitados. Los síntomas asociados a una sobredosis de IECA pueden consistir en hipotensión, choque, trastornos electrolíticos, insuficiencia renal, hiperventilación, taquicardia, palpitaciones, bradicardia, mareos, ansiedad y tos.

El tratamiento recomendado de la sobredosis consiste en la perfusión intravenosa de solución de cloruro de sodio al 0,9% (9 mg/ml). En caso de hipotensión, se colocará al paciente en decúbito supino con las piernas elevadas. También puede considerarse el tratamiento con una perfusión intravenosa (i.v.) de angiotensina II, catecolaminas i.v., o ambas, si están disponibles.

En caso de bradicardia resistente al tratamiento, está indicado el uso de un marcapasos. Las constantes vitales y la concentración sérica de electrolitos y creatinina deben controlarse continuamente.

Si está indicado, el cilazaprilato —la forma activa del cilazapril— puede eliminarse de la circulación general mediante hemodiálisis (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

## **3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**

### **3.1 Propiedades farmacodinámicas**

#### **3.1.1 Mecanismo de acción**

Inhibace es un inhibidor, específico y de acción prolongada, de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) que bloquea el sistema renino-angiotensino-aldosterónico y, en consecuencia, la conversión de la angiotensina I, inactiva, en angiotensina II, que es un vasoconstrictor potente. En las dosis recomendadas, el efecto de Inhibace en pacientes hipertensos y en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se mantiene hasta 24 horas.

En pacientes con función renal normal, el potasio sérico suele mantenerse dentro de los límites normales durante el tratamiento con Inhibace. En pacientes que toman concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, las concentraciones de potasio pueden aumentar (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales* y 2.4.5 *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

#### **3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia**

*Hipertensión*

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

Inhibace induce una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica tanto en decúbito supino como en bipedestación, habitualmente sin ningún componente ortostático. Es eficaz en todos los grados de hipertensión esencial, así como en la hipertensión de origen renal. El efecto antihipertensivo de Inhibace suele ser aparente en la hora posterior a la administración, observándose el efecto máximo 3-7 horas después de la administración. En general, la frecuencia cardíaca no varía. No se induce taquicardia refleja, aunque pueden producirse pequeñas alteraciones de la frecuencia cardíaca, insignificantes desde el punto de vista clínico. En algunos pacientes, la reducción de la tensión arterial puede disminuir hacia el final del intervalo de administración.

El efecto antihipertensor de Inhibace se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras suspender bruscamente la administración de Inhibace, no se ha observado ningún aumento rápido de la tensión arterial.

En pacientes hipertensos que presentan una insuficiencia renal de moderada a grave, la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal suelen mantenerse al administrar Inhibace, a pesar de la reducción clínicamente significativa de la tensión arterial.

Como ocurre con otros IECA, el efecto hipotensor de Inhibace en pacientes de raza negra puede ser menos notable que en el resto de pacientes. Sin embargo, las diferencias raciales, en lo que atañe a la respuesta, ya no son evidentes cuando se administra Inhibace junto con hidroclorotiazida.

### *Insuficiencia cardíaca crónica*

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el sistema renino-angiotensino-aldosterónico y el sistema nervioso simpático suelen estar activados, lo cual provoca un incremento de la vasoconstricción sistémica y promueve la retención de sodio y agua. Al bloquear el sistema renino-angiotensino-aldosterónico, Inhibace mejora las condiciones de carga en el corazón insuficiente al reducir la resistencia vascular sistémica (poscarga) y la presión de enclavamiento capilar pulmonar (precarga) en pacientes tratados con diuréticos, digitálicos o ambos. Además, estos pacientes toleran el esfuerzo en un grado significativamente mayor, mejorando así su calidad de vida. Los efectos hemodinámicos y clínicos aparecen sin demora y son persistentes.

## **3.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **3.2.1 Absorción**

El cilazapril se absorbe eficazmente y se convierte rápidamente en cilazaprilato, la forma activa. La ingesta de alimentos inmediatamente antes de la administración de Inhibace retrasa y reduce la absorción en grado mínimo, aunque este efecto es irrelevante desde el punto de vista terapéutico. La biodisponibilidad del cilazaprilato a partir del cilazapril oral es casi del 60%, según los datos de la recuperación urinaria. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en las 2 horas posteriores a la administración y se relacionan directamente con la dosis.

### **3.2.2 Eliminación**

El cilazaprilato se elimina sin metabolizar por los riñones. Tras la administración de Inhibace una vez al día, su semivida efectiva es de 9 horas.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

### 3.2.3 Farmacocinética en poblaciones especiales

*Insuficiencia renal:* En pacientes con insuficiencia renal se han observado concentraciones plasmáticas de cilazaprilato más elevadas que en los pacientes con función renal normal, dado que la eliminación del fármaco se reduce cuando el aclaramiento de creatinina es menor. No existe eliminación en los pacientes con insuficiencia renal completa, pero la hemodiálisis reduce en cierta medida la concentración de cilazapril y de cilazaprilato.

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

*Insuficiencia hepática:* En pacientes que sufren cirrosis hepática se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas y una reducción de la eliminación plasmática y renal, con mayor efecto sobre el cilazapril que sobre su metabolito activo, el cilazaprilato.

*Insuficiencia cardiaca crónica:* En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, la eliminación del cilazaprilato se correlaciona con el aclaramiento de creatinina. Por consiguiente, no debe ser preciso realizar ajustes posológicos más allá de los recomendados para los pacientes con insuficiencia renal (v.2.2.1 Pautas posológicas especiales).

### 3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La toxicidad aguda del cilazapril es baja. Las dosis letales medias en ratas, ratones y macacos de Java eran superiores a 2.000 mg/kg peso corporal.

Como con otros IECA, el riñón fue el órgano primario de la toxicidad sistémica en los estudios de toxicidad subcrónica y crónica. Los resultados incluían valores elevados de urea y creatinina en plasma, con engrosamiento de las arteriolas glomerulares, ocasionalmente en asociación con hiperplasia de las células yuxtglomerulares. Se demostró que estos cambios eran reversibles y obedecían a una hiperactividad farmacodinámica del cilazapril, la cual se produce solamente con dosis muy superiores a las dosis terapéuticas para el ser humano (40 o más veces superiores a la dosis máxima recomendada en el ser humano, de 5 mg).

#### 3.3.1 Carcinogenicidad

No se observó ningún indicio de carcinogenicidad del cilazapril en ratones y ratas.

#### 3.3.2 Mutagenicidad

El cilazapril no tuvo ningún efecto mutágeno ni genotóxico en diversas pruebas de mutagenicidad in vitro e in vivo.

#### 3.3.3 Trastornos de la fecundidad

El cilazapril no afectó a la fecundidad de las ratas macho ni de las ratas hembra.

#### 3.3.4 Teratogenicidad

El cilazapril no fue teratógeno en la rata ni en el macaco. Como ocurre con otros IECA, en la rata se observaron signos de fetotoxicidad. Los efectos principales

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

consistieron en un aumento de la tasa de pérdidas antes de la implantación y una disminución de los fetos viables. Estos efectos se produjeron solamente con una dosis de 50 mg/kg, muy superior a las dosis terapéuticas para el ser humano (es decir  $\geq 500$  veces superior a la dosis máxima recomendada en el ser humano, de 5 mg) En las ratas, con 7 mg/kg/día se observó una incidencia ligeramente elevada de dilatación pélvica.

### 4. DATOS FARMACÉUTICOS

#### 4.1 Conservación

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

#### 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícense los sistemas de recogida disponibles localmente.

#### 4.3 Presentación

Comprimidos recubiertos (ranurados; de color rojo opaco) de 2,5 mg 28

Comprimidos recubiertos (ranurados; de color marrón rojizo) de 5 mg 28

|  |
|--|
| Medicamento: manténgase fuera del alcance de los niños |
|--|

Información actualizada en Septiembre 2014 .