

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

Inhibace[®]

Cilazapril

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacoterapéutico

Inhibidor de la enzima convertora de la angiotensina (IECA)

Código ATC: C09AA08.

1.2 Forma farmacéutica

Comprimidos recubiertos.

1.3 Vía de administración

Uso oral.

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

No procede.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: cilazapril.

Comprimidos recubiertos de ~~0,5 mg, 1 mg,~~ 2,5 mg y 5 mg.

Excipientes: Según última fórmula aprobada en el registro sanitario.

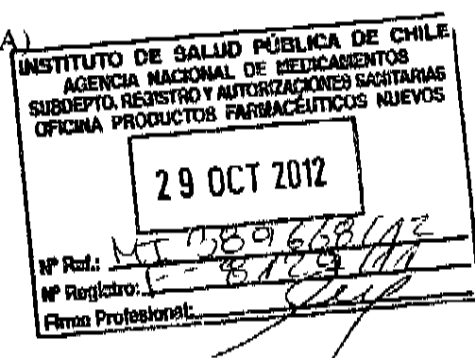
Los comprimidos recubiertos de Inhibace contienen lactosa. Respecto a las advertencias relacionadas con el monohidrato de lactosa, véase el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Inhibace está indicado ~~en~~ para el tratamiento de la hipertensión arterial ~~esencial y la hipertensión vasculorrenal de cualquier grado.~~

Inhibace también está indicado ~~en~~ para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica, ~~habitualmente como tratamiento complementario de los digitálicos o diuréticos.~~ habitualmente como tratamiento complementario de los digitálicos o diuréticos.



**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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 esencial-esencial:* La dosis inicial recomendada es de 1-1,25, 0-1,25 mg una vez al día. Se evaluará la tensión arterial y se ajustará individualmente la dosis de acuerdo con la respuesta de la tensión arterial. El intervalo posológico habitual es de 2,5-5 mg una vez al día. En el caso de que no se controle adecuadamente la tensión arterial con 5 mg de Inhibace una vez al día, puede administrarse concomitantemente una dosis baja de un diurético no ahorrador de potasio, a fin de potenciar el efecto antihipertensivo. - 5 mg una vez al día. En el caso de que no se controle adecuadamente la tensión arterial con 5 mg de Inhibace una vez al día, puede administrarse concomitantemente una dosis baja de un diurético no ahorrador de potasio, a fin de potenciar el efecto antihipertensivo.~~

~~*Hipertensión vasculorrenal:* El tratamiento con Inhibace se instaurará con una dosis $\leq 0,5$ mg una vez al día, dado que estos pacientes pueden sufrir reducciones de la tensión arterial en respuesta a los IECA más pronunciadas que los pacientes con hipertensión esencial. La dosis de mantenimiento se ajustará individualmente~~

Los pacientes con un sistema renina-angiotensina-aldosterona fuertemente activado en particular depleción salina y/o hipovolemia, descompensación cardíaca o hipertensión grave pueden sufrir una caída tensional excesiva tras la dosis inicial. En tales pacientes, se recomienda una dosis inicial menor, de 0,5 mg una vez al día, y que un 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 una vez al día.

~~*Insuficiencia cardíaca crónica:* Inhibace puede usarse como tratamiento complementario con digitálicos, diuréticos o ambos, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Inhibace puede usarse como tratamiento complementario con digitálicos, diuréticos o ambos, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. El tratamiento con Inhibace se instaurará con la dosis inicial recomendada de 0,5 mg una vez al día, bajo una estricta supervisión clínica. La dosis se aumentará hasta alcanzar la menor-menor-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 una vez al día.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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

2.2.1 Pautas posológicas especiales

Pacientes con insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal puede ser preciso reducir la dosis, dependiendo de su aclaramiento de creatinina (v. véase el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). Se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

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 0,25-0,5 mg una o dos veces por semana, dependiendo de la respuesta de la tensión arterial	

Si la hipertensión vasculorrenal también está presente, hay un riesgo aumentado de hipotensión intensa y de insuficiencia renal. En estos pacientes, el tratamiento debe comenzar bajo estrecha supervisión médica 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 la 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 crónica. Por consiguiente en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y con disfunción renal debe seguirse una recomendación especial de dosis.

Cirrosis hepática. En el caso improbable de que los pacientes con cirrosis hepática (pero sin ascitis) que requieran tratamiento con antihipertensivo, el cilazapril debe administrarse con gran precaución, en una dosis $\leq 0,5$ mg una vez al día sin sobrepasar 0,5 mg/día y con una estrecha vigilancia de la tensión arterial, dado ya que puede causar podría producirse una hipotensión importante.

Ancianos hipertensos. El tratamiento con Inhibace se instaurará con una dosis de entre 0,5 mg y 1,0 0,5-1,25 mg una vez al día. Posteriormente, la dosis de mantenimiento se adaptará en función de la tolerabilidad, la respuesta y el estado clínico del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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

Niños: No se ha determinado la seguridad ni la eficacia en niños. Por consiguiente, 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.

~~Al igual que otros IECA, Al igual que otros IECA, Inhibace está contraindicado en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado asociado con el tratamiento previo con un IECA.~~

Angioedema hereditario o idiopático.

~~Inhibace, como otros IECA, como otros IECA, está contraindicado en el durante el embarazo y la lactancia (v. véanse los apartados 2.5.1 Embarazo y 2.5.2 Lactancia).~~

2.4 **Advertencias y precauciones**

2.4.1 **Advertencias y precauciones generales**

~~Al igual que otros IECA, Inhibace debe usarse con cautela en pacientes con estenosis aórtica o con obstrucción infundibular.~~

~~Insuficiencia hepática: En raras ocasiones, los IECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica y evoluciona hacia la necrosis hepática fulminante y, en ocasiones, a la muerte; no se conocen los mecanismos de este síndrome. Los pacientes que reciban IECA y sufran ictericia o una elevación notable de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con IECA y someterse al seguimiento médico adecuado.~~

~~Véanse las advertencias respecto a los pacientes ancianos en el apartado 2.5.3 Uso en geriatría.~~

~~Neutrocitopenia: Se han notificado casos raros de neutrocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con IECA. Se planteará el control periódico del recuento de leucocitos en pacientes que sufran enfermedades del tejido conjuntivo con afectación vascular y renal, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia, o en pacientes que reciban tratamiento inmunosupresor, especialmente cuando presenten también insuficiencia renal.~~

~~Hipotensión sintomática: En ocasiones, se ha producido hipotensión sintomática con el tratamiento con IECA, en particular en pacientes con hiponatremia o hipovolemia.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~relacionadas con trastornos como vómitos o diarrea, tratamiento previo con diuréticos, dieta hiposódica o después de la diálisis.~~

~~La hipotensión aguda debe tratarse poniendo al paciente en reposo en decúbito supino, y puede ser preciso instaurar una infusión de solución fisiológica o de expansores del volumen. Después de restaurar la volemia, puede continuarse el tratamiento con Inhibace. No obstante, si persistieran los síntomas, se reducirá la dosis o se suspenderá el fármaco.~~

~~Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pueden sufrir una reducción pronunciada de la tensión arterial como respuesta a los IECA. No obstante, no se ha observado hipotensión sintomática en los ensayos clínicos después de administrar la primera dosis de 0.5 mg de Inhibace en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.~~

~~Véanse las advertencias respecto a los pacientes con insuficiencia renal en el apartado 2.5.4 Insuficiencia renal.~~

~~Potasio sérico: La administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio puede causar un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, si estuviera indicado el uso concomitante de tales fármacos, se deberá reducir su dosis cuando se comience el tratamiento con Inhibace, y se controlará estrictamente la potasemia y la función renal (véanse los apartados 3.1.1 Mecanismo de acción y 2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).~~

~~Diabetes: La administración de IECA en pacientes con diabetes puede potenciar el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes o de la insulina.~~

~~Cirugía y anestesia: El uso de IECA en combinación con anestésicos que también tienen efectos hipotensores puede causar hipotensión arterial. Si eso ocurriera, está indicada la expansión del volumen por medio de una infusión intravenosa o, en caso de respuesta insuficiente a estas medidas, la infusión de angiotensina II.~~

~~Hipersensibilidad y edema angioneurótico: Se han registrado casos de edema angioneurótico en pacientes tratados con IECA.~~

~~Hemodiálisis y anafilaxia: Aunque no se ha demostrado definitivamente cuál es el mecanismo implicado, existen pruebas clínicas de que la hemodiálisis o la hemofiltración con membranas de alto flujo de metil sulfato de poliacrilonitrilo (por ejemplo, AN69) o la aféresis de LDI, si se realizan en pacientes que reciben tratamiento con IECA (el cilazapril inclusive), pueden provocar anafilaxia o reacciones anafilactoides, incluido el choque potencialmente mortal. Por consiguiente, los procedimientos mencionados se evitarán en tales pacientes.~~

~~Las reacciones anafilácticas también pueden afectar a pacientes que se someten a tratamiento de desensibilización con veneno de avispa o abeja mientras toman un IECA.~~

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~Por tanto, se interrumpirá la administración de cilazapril antes de iniciar el tratamiento de desensibilización. En esta situación, no debe sustituirse el cilazapril por un betabloqueante.~~

~~Los pacientes que presentan problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, o de malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.~~

Estenosis aórtica / miocardiopatía hipertrófica

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

Hipotensión

Los IECA pueden causar hipotensión grave, especialmente al comienzo del tratamiento. Hipotensión de la primera dosis es más probable en pacientes con el sistema renina-angiotensina-aldosterona activado, como en la hipertensión vasculorrenal u otras causas de hipoperfusión renal, hiponatremia o hipovolemia o con tratamiento previo con otros vasodilatadores. Estos trastornos pueden coexistir, particularmente en la insuficiencia cardiaca grave.

La hipotensión debe tratarse colocando al paciente en decúbito supino y con expansión de la volemia. La administración de cilazapril puede proseguirse una vez restaurada la volemia, pero en una dosis menor, y si la hipotensión persiste, debe suspenderse.

En los pacientes en riesgo de hipotensión, el tratamiento con cilazapril debe iniciarse con una dosis baja cuidadosamente ajustada y bajo la supervisión de un médico. Si es posible, los diuréticos deben retirarse transitoriamente.

Igual precaución debe observarse en los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en los que la hipotensión puede causar isquemia miocárdica o cerebral.

Véanse advertencias en pacientes ancianos en 2.5.3 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.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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

En pacientes con estenosis arterial renal, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona ayuda a mantener la perfusión renal causando constricción de la arteriola eferente. Por lo tanto, el bloqueo de la formación de angiotensina II, y posiblemente también un aumento en la formación de bradicinina, produce una vasodilatación arteriolar eferente resultando en una reducción de la presión de filtración glomerular. La hipotensión contribuye además a una reducción de la perfusión renal. Como sucede con otros agentes que ejercen su acción sobre el sistema renina-angiotensina, hay un aumento del riesgo de insuficiencia renal, incluyendo insuficiencia renal aguda, cuando se administra cilazapril a pacientes con estenosis arterial renal. Por consiguiente se debe tener precaución en estos pacientes. Si se produce insuficiencia renal, debe interrumpirse el tratamiento.

Hipersensibilidad / angioedema

Angioedema asociado con IECA se ha notificado con una incidencia del 0,1 – 0,5%. Angioedema debido a IECA puede presentarse en forma de episodios recurrentes de tumefacción facial, que desaparecen tras la retirada de la medicación, o como edema orofaríngeo agudo y obstrucción de las vías respiratorias potencialmente mortal, que requieren tratamiento de urgencia. Otra variante es el angioedema intestinal, que suele producirse dentro de las 24 – 48 horas de iniciado el tratamiento. Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con IECA pueden correr un riesgo mayor.

Anafilaxia

Hemodiálisis: Se ha observado anafilaxia en pacientes dializados con membranas de alta permeabilidad (p. ej. AN 69) en tratamiento con IECA. Se considerará la posibilidad de utilizar en tales pacientes un tipo diferente de membrana de diálisis o un antihipertensor de un grupo distinto.

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL): Pacientes en tratamiento con IECA durante la aféresis de LDL con sulfato de dextrano han sufrido anafilaxia potencialmente mortal. Esto puede evitarse retirando temporalmente el tratamiento con IECA antes de cada aféresis.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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

Trastornos hepáticos

Se han descrito casos de disfunción hepática, como valores elevados en pruebas funcionales hepáticas (transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma glutamiltransferasa) y hepatitis colestásica. Siempre que un paciente tratado con cilazapril presente ictericia o elevación importante de las enzimas hepáticas, debe suspenderse la administración de cilazapril y procederse a un seguimiento médico adecuado.

Neutropenia

En raras ocasiones se han asociado neutropenia y agranulocitosis con IECA, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad del colágeno vascular y en los tratados con inmunodepresores. En tales pacientes se recomienda la vigilancia periódica del recuento leucocitario.

~~*Hipotensión sintomática:* En ocasiones, se ha producido hipotensión sintomática con el tratamiento con IECA, en particular en pacientes con hiponatremia o hipovolemia relacionadas con trastornos como vómitos o diarrea, tratamiento previo con diuréticos, dieta hiposódica o después de la diálisis.~~

~~La hipotensión aguda debe tratarse poniendo al paciente en reposo en decúbito supino, y puede.~~
Potasemia

Los IECA pueden causar hiperpotasemia, puesto que inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser ~~preciso instaurar una infusión de solución fisiológica o de expansores del volumen.~~ Después de restaurar la volemia, puede continuarse el tratamiento con Inhibace. No obstante, si persistieran los síntomas, se reducirá la dosis o se suspenderá el fármaco.

~~Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica pueden sufrir una reducción pronunciada de la tensión arterial como respuesta a los IECA. No obstante, no se ha observado~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~hipotensión sintomática importante en los ensayos clínicos después de administrar la primera dosis de 0,5 mg de Inhibace en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica.~~

~~Véanse las advertencias respecto a los pacientes con insuficiencia~~
~~normofunción renal en el apartado 2.5.4 Insuficiencia. Pero en pacientes con disfunción~~
~~renal.~~

~~*Potasio sérico:* La administración concomitante de y/o que estén recibiendo suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal) o diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio puede causar un aumento del, especialmente antagonistas de la aldosterona, puede producirse hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio sérico, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Por consiguiente, si estuviera indicado el uso concomitante de tales fármacos, se deberá reducir su dosis cuando se comience el tratamiento con Inhibace, y se controlará estrictamente deben utilizarse con precaución en pacientes tratados con IECA, y deben vigilarse la potasemia y la función renal (véanse los apartados 3.1.1 Mecanismo de acción y 2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).~~

~~Véanse advertencias en pacientes con disfunción renal en 2.5.6 Insuficiencia renal.~~

Diabetes

~~La administración de IECA en pacientes con diabetes puede potenciar en los diabéticos el efecto hipoglucemiante de los fármacos hipoglucemiantes orales o de la insulina, sobre todo en pacientes con disfunción renal. En tales pacientes deben realizarse controles frecuentes de la glucemia al comienzo del tratamiento con un IECA.~~

~~*Cirugía y anestesia:* El uso de IECA en combinación con anestésicos que también tienen efectos hipotensores puede causar hipotensión arterial. Si eso ocurriera, está indicada la expansión del volumen por medio de una infusión intravenosa o, en caso de respuesta insuficiente a estas medidas, la infusión de angiotensina II.~~

~~*Hipersensibilidad y edema angioneurótico:* Se han registrado casos de edema angioneurótico en **Intervenciones quirúrgicas / anestesia**~~

~~Los anestésicos con efecto hipotensor pueden causar hipotensión en los pacientes tratados con IECA.~~

~~*Hemodiálisis y anafilaxia:* Aunque no se ha demostrado definitivamente cuál es el mecanismo implicado, existen pruebas clínicas de que la hemodiálisis o la hemofiltración. En estos casos, la hipotensión puede corregirse con membranas de alto flujo de~~

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~metalilsulfato de poliacrilonitrilo (por ejemplo, AN69) o la aféresis de LDL, si se realizan en pacientes que reciben tratamiento con IECA (el cilazapril inclusive), pueden proveer anafilaxia o reacciones anafilactoides, incluido el choque potencialmente mortal. Por consiguiente, los procedimientos mencionados se evitarán en tales pacientes.~~ expansión de la volemia.

~~Las reacciones anafilácticas también pueden afectar a pacientes que se someten a tratamiento de desensibilización con veneno de avispa o abeja mientras toman un IECA.~~ Etnia

Los IECA son menos eficaces que los antihipertensivos 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 lactosa monohidrato. Por tanto, se interrumpirá la administración de cilazapril antes de iniciar el tratamiento de desensibilización. En esta situación, no debe sustituirse el cilazapril por un betabloqueante.

~~Los pacientes que presentan problemas hereditarios raros de~~ con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia de lactasa de los lapones (deficiencia Lapp, lactasa) o de malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

2.4.2 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

~~Como ocurre con otros IECA, no es previsible que el tratamiento con Inhibace altere el desempeño de actividades que requieren una alerta completa (por ejemplo, conducción de vehículos a motor). No obstante, cabe señalar que en ocasiones pueden presentarse mareos (véase el apartado 2.6.2 Experiencia tras la comercialización [Reacciones adversas]).~~

Mareo y fatiga pueden producirse ocasionalmente, sobre todo al comienzo del tratamiento (v. 2.4 Advertencias y precauciones y 2.6 Reacciones adversas).

2.4.3 Pruebas analíticas

Véase el apartado 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

~~En general, no se deben administrar compuestos de litio con IECA. Los IECA reducen la eliminación renal de litio, aumentando el riesgo de toxicidad por estos compuestos.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~Puede observarse un efecto aditivo cuando se administra Inhibace en combinación con otros fármacos hipotensores.~~

~~Los diuréticos ahorradores de potasio o los suplementos de potasio administrados junto con Inhibace pueden causar aumentos del potasio sérico, en particular en pacientes con insuficiencia renal (véanse los apartados 3.1.1 Mecanismo de acción y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales).~~

~~Como ocurre con otros IECA, el uso de Inhibace junto con antiinflamatorios no esteroides (AINE) puede reducir el efecto antihipertensivo de Inhibace. Esto no parece ocurrir en pacientes tratados con Inhibace antes de la administración de AINE.~~

Litio

Se han notificado aumentos reversibles de la concentración sérica de litio durante la administración concomitante de litio e IECA. El uso concomitante de tiacidas 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 del cilazapril con litio, pero si es necesaria esta combinación, han de vigilarse estrechamente las cifras séricas de litio.

Otros antihipertensivos

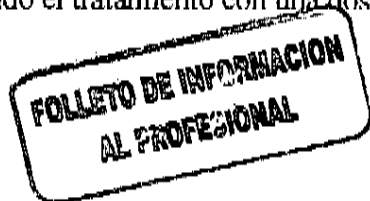
Puede observarse un efecto aditivo cuando se administra Inhibace en combinación con otros fármacos hipotensores.

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

Aunque la concentración sérica de potasio suele permanecer dentro de los límites normales, es posible la hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con Inhibace. Los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej. espironolactona, triamtereno, amilorida), los suplementos de potasio y los sustitutos de la sal que contengan potasio pueden alterar en grado significativo la concentración sérica de potasio (v. 3.1.1 Mecanismo de acción y 2.4.1 Advertencias y precauciones generales). Por consiguiente, no se recomienda la combinación de cilazapril con los medicamentos antedichos (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Si estuviera indicado el uso concomitante a causa de una hipopotasemia demostrada, su uso exige precaución y controles frecuentes de la concentración sérica de potasio.

Diuréticos (tiacidas o diuréticos del asa)

Un tratamiento previo con diuréticos en dosis altas puede dar lugar a hipovolemia y riesgo de hipotensión al comienzo del tratamiento con cilazapril (v. 2.4 Advertencias y precauciones). El efecto hipotensor puede reducirse retirando los diuréticos, elevando la volemia o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de cilazapril.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

Antidepresivos tricíclicos / antipsicóticos / anestésicos / opioides

El uso concomitante de anestésicos en el curso de una anestesia general, así como de antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos con IECA, puede traducirse en un descenso tensional mayor (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), incluida Aspirina ≥ 3 g/día

Cuando se administran simultáneamente IECA y AINE (es decir, ácido acetilsalicílico en dosis antiinflamatorias, inhibidores de la COX-2 y AINE no selectivos), puede atenuarse el efecto antihipertensivo. El uso concomitante de IECA y AINE puede elevar el riesgo de empeoramiento de la función renal, incluida posiblemente una insuficiencia renal aguda, y dar lugar a un aumento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal preexistente deteriorada. Esta combinación exige precaución, sobre todo en los ancianos. Los pacientes deben estar adecuadamente hidratados y se considerará la realización de controles de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, así como periódicamente después.

Simpaticomiméticos

Los simpaticomiméticos pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECA.

Antidiabéticos

Los resultados de estudios epidemiológicos sugieren 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.

Oro

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

Otros medicamentos

Cuando se administró Inhibace junto con digoxina, no se produjo aumento alguno de las concentraciones de digoxina. No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas al administrar Inhibace junto con nitratos, anticoagulantes cumarínicos y bloqueantes de los receptores H₂. No se han detectado interacciones farmacocinéticas significativas entre Inhibace y la furosemida o las tiazidas-tiacidas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

2.5 Uso en poblaciones especiales

2.5.1 Embarazo

~~Aunque no existe experiencia específica con Inhibace, el uso de IECA durante el embarazo en el ser humano se ha asociado a oligohidramnios, reducción del crecimiento intrauterino, hipotensión neonatal, anuria y displasia tubular renal (véase el apartado 3.3.1 Teratogenicidad).~~

El cilazapril está contraindicado durante el embarazo. Mujeres embarazadas no deben tomar cilazapril durante el embarazo, y se les debe informar de los posibles riesgos para el feto (v. 2.3 Contraindicaciones). A las pacientes que tengan previsto quedar embarazadas se les debe cambiar el tratamiento por otras terapias antihipertensivas alternativas con un perfil de seguridad conocido durante el embarazo. Si se diagnostica el embarazo, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con IECA y, si resulta apropiado, iniciar una terapia alternativa.

Se ha descrito una asociación entre ~~Además~~ la exposición fetal a los IECA durante el primer trimestre de la gestación y un aumento del riesgo de sufrir 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 a un aumento del riesgo de malformaciones renales.

Se sabe que la exposición a IECA durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo induce en el ser humano fetotoxicidad (hipofunción renal, oligohidramnios, retardo de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). En el caso de exposición a IECA desde el segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una ecografía renal y otra cerebral. En los lactantes cuyas madres hayan tomado IECA debe vigilarse estrechamente el desarrollo de hipotensión.

~~Se informará de los posibles riesgos para el feto a las mujeres embarazadas, que no deben tomar Inhibace durante el embarazo (véase el apartado 2.3 Contraindicaciones).~~

2.5.2 Lactancia

~~No se sabe si el cilazaprilato pasa a la leche humana, pero dado que~~ ~~Los datos de los estudios en animales demuestran~~ revelan la presencia de cilazaprilato en la leche de ~~la rata~~ las ratas. Ahora bien, ~~no se debe administrar Inhibace a las mujeres lactantes~~ hay información disponible sobre la seguridad del cilazapril en el ser humano durante la lactancia materna. Inhibace no debe administrarse a madres lactantes (v. véase 2.3 Contraindicaciones). Son preferibles tratamientos alternativos con un perfil de seguridad mejor conocido durante la lactancia materna.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

2.5.3 Uso en geriatría

La dosis inicial recomendada de Inhibace de 0,5 mg debe seguirse estrictamente en pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca 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. véase 2.2.1 Pautas posológicas especiales). El tratamiento con IECA puede causar un aumento del nitrógeno ureico sanguíneo o de 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.

~~En esta población de Los pacientes, debe controlarse la~~ con estenosis de la arteria renal tratados con cilazapril tienen un riesgo mayor de insuficiencia renal, incluida una insuficiencia renal aguda. Por consiguiente, ha de procederse con especial precaución en estos pacientes. Se debe vigilar su 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 antihipertensivo, la administración del cilazapril debe iniciarse en una dosis menor y con gran precaución, ya que podría producirse una hipotensión importante. En pacientes con ascitis no está recomendado el cilazapril.

2.6 Reacciones adversas

2.6.1 Ensayos clínicos

~~Cefaleas y mareos son~~ han sido las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia en los ~~pacientes que toman~~ tomaban Inhibace para el tratamiento de la hipertensión. En ensayos clínicos en la insuficiencia cardiaca crónica, los mareos y la tos fueron las reacciones más frecuentes en los pacientes tratados con Inhibace.

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

~~Véase el apartado el apartado~~ 2.6.2 Experiencia tras la comercialización (Reacciones adversas)

2.6.2 Experiencia tras la comercialización

~~Habitualmente Inhibace se tolera bien. En la mayoría de los casos, las reacciones adversas son transitorias, de intensidad leve o moderada, y no requieren la suspensión del~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes son tos seca, erupción, hipotensión, mareos, cansancio, cefaleas y náuseas, dispepsia y otros trastornos gastrointestinales.~~

~~Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Con los IECA se han registrado trastornos sanguíneos, como neutrocitopenia y agranulocitosis (en especial en pacientes con insuficiencia renal y con trastornos del tejido conjuntivo con afectación vascular, como el lupus eritematoso sistémico y la esclerodermia), trombocitopenia y anemia.~~

~~Trastornos cardíacos: Al comenzar el tratamiento con IECA, puede producirse hipotensión, en particular en caso de insuficiencia cardíaca y en pacientes con hiponatremia o hipovolemia. Se han registrado casos de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular que pueden relacionarse con reducciones importantes de la tensión arterial en pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular. Se han observado otros efectos cardiovasculares, como taquicardia, palpitaciones y dolor torácico.~~

~~Trastornos gastrointestinales: Al igual que ocurre con otros IECA, se han dado casos aislados de pancreatitis, en algunos casos mortal, en pacientes tratados con Inhibace.~~

~~Trastornos hepatobiliares: Se han registrado casos únicos de trastornos de la función hepática, como alteraciones de las pruebas de función hepática (aumento de las concentraciones de aminotransferasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina y γ GT) y hepatitis colestásica, con necrosis o sin ella.~~

~~Trastornos del sistema inmunitario: Como sucede con otros IECA, en pacientes tratados con Inhibace se han registrado casos de edema angioneurótico, aunque en raras ocasiones. Dado que este síndrome puede asociarse a edema laríngeo, se interrumpirá el tratamiento con Inhibace y se instaurará sin demora el tratamiento apropiado cuando haya afectación de cara, labios, lengua, glotis o laringe.~~

~~Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Pueden producirse erupciones cutáneas (incluidos el eritema multiforme y la necrólisis epidérmica tóxica); asimismo, se han registrado casos de fotosensibilidad, alopecia y otras reacciones de hipersensibilidad.~~

~~Trastornos renales y urinarios: Se han notificado casos aislados de insuficiencia renal aguda en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, estenosis de la arteria renal o trastornos renales (véase el apartado 2.5.4 Insuficiencia renal).~~

En asociación con el cilazapril y/u otros IECA se han observado las reacciones adversas señaladas a continuación.

Categorías de frecuencia:

Muy frecuente: $\geq 1/10$

Frecuente: entre $\geq 1/100$ y $< 1/10$



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg**

Poco frecuente : entre $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raras veces: $< 1/1.000$

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras veces: neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunitario

Poco frecuente: angioedema (puede afectar a cara, labios, lengua, laringe o tubo digestivo) (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Raras veces: anafilaxia (v. 2.4 Advertencias y precauciones), síndrome de tipo lupus (síntomas posibles: vasculitis, mialgia, artralgia/artritis, anticuerpos antinucleares, velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada, eosinofilia y leucocitosis).

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: cefalea.

Poco frecuente: disgeusia.

Raras veces: accidente isquémico transitorio, ictus isquémico.

Trastornos cardiacos

Poco frecuente: angina de pecho, taquicardia, palpitaciones.

Raras veces: infarto de miocardio.

Trastornos vasculares

Frecuente: mareos.

Poco frecuente: hipotensión (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuente: tos.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas.

Raras veces: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

Raras veces: alteración de las pruebas funcionales hepáticas (incluidas transaminasas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, gamma glutamiltransferasa) y hepatitis colestásica con o sin necrosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuente: erupción cutánea.

Raras veces: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, pénfigo, pénfigoide bulloso, epidermitis exfoliativa, dermatitis psoriasisiforme, psoriasis (agudización), liquen plano, urticaria, vasculitis/púrpura, reacciones de fotosensibilidad, alopecia, onicólisis.

Trastornos del aparato urinario

Raras veces: alteración renal, insuficiencia renal aguda, creatinina sérica elevada, urea elevada en sangre, hiperpotasemia, hiponatremia (v. 2.5.4 Insuficiencia renal).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Frecuente: fatiga.

Hipotensión puede producirse al comienzo del tratamiento o al elevar la dosis, especialmente en pacientes en riesgo (v. 2.4 Advertencias y precauciones). Síntomas de hipotensión pueden ser síncope, astenia, mareo o alteración visual.

Insuficiencia renal e insuficiencia renal aguda son más probables en pacientes con insuficiencia cardíaca grave, estenosis de la arteria renal, disfunción renal preexistente o hipovolemia (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Hiperpotasemia es más probable en pacientes con disfunción renal o que estén tomando diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio.

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

2.7 Sobredosis

~~Aunque se han administrado dosis únicas de Inhibace de hasta 160 mg a voluntarios sanos normales sin que se produjeran efectos adversos sobre la tensión arterial, se dispone de muy pocos datos sobre la sobredosificación en pacientes. Las manifestaciones más probables son hipotensión, que puede ser grave, hipopotasemia, hiponatremia e insuficiencia renal con acidosis metabólica. El tratamiento debe ser principalmente~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

~~sintomático. Si estuviera indicado, se puede eliminar parcialmente el cilazaprilato (principio activo de Inhibace) mediante hemodiálisis. El tratamiento específico con angiotensinamida puede plantearse si el tratamiento convencional fuera ineficaz~~

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

El tratamiento recomendado de una sobredosis consiste en la infusión intravenosa de solución salina isotónica (0,9%). En caso de hipotensión, debe colocarse al paciente en decúbito. También puede considerarse el tratamiento con infusión intravenosa de angiotensina II y/o catecolaminas i.v. si están disponibles.

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

Si está indicado, el cilazaprilato, ~~es~~ la forma activa del cilazapril, ~~se~~ 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 convertora de la angiotensina; suprime el sistema renina-angiotensina-aldosterona y, en consecuencia, la conversión de la angiotensina I, inactiva, a la 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~~ normofunción renal ~~normal~~ 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. véanse los apartados 2.4.1 Advertencias y precauciones generales y 2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia

Hipertensión

Inhibace induce una reducción de la tensión arterial sistólica y diastólica tanto en decúbito supino como en bipedestación, habitualmente sin mostrar ningún componente ortostático.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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 algunas 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 antihipertensivo de Inhibace se mantiene durante el tratamiento a largo plazo. Tras la interrupción brusca de Inhibace, no se ha observado ningún aumento rápido de la tensión arterial.

En pacientes hipertensos que sufren insuficiencia renal moderada o grave, la filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal generalmente no se modifican al administrar Inhibace, pese a presentar una 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 se refiere a la respuesta, ya no son evidentes cuando se administra Inhibace junto con ~~hidroclorotiazida hidroclorotiazida:hidroclorotiazida.~~

Insuficiencia cardíaca crónica

En pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático suelen estar activados, causando un incremento de la vasoconstricción sistémica y promoviendo la retención de sodio y agua. Al suprimir el sistema renina-angiotensina-aldosterona, 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 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.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

3.2.2 Eliminación

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

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 cardíaca crónica: En pacientes con insuficiencia cardíaca 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. véase 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 yuxtaglomerulares. 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg

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

~~En animales, se ha observado fetotoxicidad con los IECA.~~

El cilazapril no fue teratógeno en ratas ni en macacos de Java. Como con otros IECA, en las ratas se observaron signos de fetotoxicidad. Los efectos principales consistieron en un aumento de la tasa de pérdida preimplantación 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 (500 o más 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 sólo deberá ~~no debe~~ utilizarse ~~después de~~ hasta la fecha de caducidad (~~«EXP»~~), (~~«EXP»~~) indicada con VEN en el envase.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

La liberación de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Utilice los sistemas de recogida disponibles localmente.

4.3 Presentación

Comprimidos recubiertos (ranurados; de color rosa) de 2,5 mg

~~28, 98, 100~~ Según lo autorizado en el registro sanitario

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

~~28, 98, 100~~ Según lo autorizado en el registro sanitario



Ref.: MT389668/12

Reg.ISP N°:F-8129/11

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
INHIBACE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 2,5 mg**

Medicamento: manténgase fuera del alcance de los niños

Información actualizada en ~~julio~~ ~~julio~~ diciembre de ~~2007~~ 2011

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza
por Roche Farma SA, Leganés, España

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**