

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Inibace 1 mg compresse rivestite con film
Inibace 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene:
1,044 mg di cilazapril pari a 1 mg di cilazapril anidro
5,22 mg di cilazapril pari a 5 mg di cilazapril anidro

Eccipienti con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 81,506 mg di lattosio monoidrato (compressa da 1 mg)

Ciascuna compressa contiene 121,78 mg di lattosio monoidrato (compressa da 5 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, ovali, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e con impresso "CIL 1" sul lato opposto.

Compresse rivestite con film di colore rosso-bruno, ovali, biconvesse, con una linea di frattura su un lato e con impresso "CIL 5" sul lato opposto.

La compressa può essere suddivisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Inibace è indicato per il trattamento dell'ipertensione.

Inibace è indicato per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

La dose iniziale è 1 mg/giorno. La pressione arteriosa deve essere misurata e il dosaggio deve essere corretto caso per caso secondo il valore ottenuto.

L'intervallo di dose abituale di Inibace è da 2,5 a 5,0 mg una volta al giorno.

I pazienti con sistema renina-angiotensina-aldosterone fortemente attivato (in particolare deplezione di sale e/o di volume, scompenso cardiaco o ipertensione grave) possono incorrere in un calo eccessivo di pressione arteriosa in seguito alla dose iniziale. In questi pazienti è raccomandata una dose iniziale inferiore pari a 0,5 mg una volta al giorno e l'inizio del trattamento deve avere luogo sotto sorveglianza medica.

Pazienti ipertesi trattati con diuretici

Per ridurre la probabilità di ipotensione sintomatica, se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con Inibace. Se necessario, in seguito ne può essere ripresa l'assunzione. La dose iniziale raccomandata in questi pazienti è 0,5 mg una volta al giorno.

Insufficienza cardiaca cronica

La terapia con Inibace deve essere iniziata alla dose iniziale raccomandata di 0,5 mg una volta al giorno sotto stretta sorveglianza medica. Questa dose deve essere mantenuta per circa una settimana. Se questa dose è stata ben tollerata, può essere aumentata a 1,0 mg o 2,5 mg, a intervalli settimanali e in funzione dello stato clinico del paziente. La dose massima giornaliera per questi pazienti è 5,0 mg. La raccomandazione posologica per il cilazapril nell'insufficienza cardiaca cronica è basata sugli effetti sul miglioramento sintomatico piuttosto che sui dati che mostrano una riduzione, con cilazapril, della morbilità e della mortalità in questo gruppo di pazienti (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Per i pazienti con compromissione della funzionalità renale sono necessari dosaggi ridotti, a seconda della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.4). Si raccomanda di attenersi ai seguenti regimi posologici:

Tabella 1: Regime posologico raccomandato per i pazienti con compromissione della funzionalità renale

Clearance della creatinina	Dose iniziale di Inibace	Dose massima di Inibace
>40 ml/min	1 mg una volta al giorno	5 mg una volta al giorno
10-40 ml/min	0,5 mg una volta al giorno	2,5 mg una volta al giorno
<10 ml/min	Non raccomandato	

Se è presente anche ipertensione renovascolare, esiste un rischio maggiore di ipotensione grave e di insufficienza renale. In questi pazienti il trattamento deve essere iniziato sotto stretta sorveglianza medica, con basse dosi attentamente titolate. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore contributivo, questi farmaci devono essere sospesi e la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia con Inibace.

I risultati degli studi clinici hanno mostrato che nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica la clearance del cilazapril era correlata alla clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica e compromissione

della funzionalità renale deve essere pertanto seguita la raccomandazione particolare sul dosaggio.

Cirrosi epatica

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica (ma senza ascite), che richiedono una terapia antipertensiva, il cilazapril deve essere dosato con grande cautela, senza superare la dose di 0,5 mg/giorno; deve essere inoltre istituito un attento monitoraggio della pressione arteriosa perché può svilupparsi un'ipotensione significativa.

Pazienti anziani ipertesi

Il trattamento con Inibace deve essere iniziato a una dose compresa tra 0,5 e 1,0 mg una volta al giorno. Successivamente, la dose di mantenimento deve essere adattata alla tollerabilità, alla risposta e allo stato clinico del singolo paziente.

Pazienti anziani con insufficienza cardiaca cronica

Occorre rispettare scrupolosamente la dose iniziale raccomandata di 0,5 mg di Inibace.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di cilazapril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non ci sono dati disponibili.

Non può essere fatta pertanto alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Inibace deve essere somministrato una volta al giorno. Poiché l'assunzione di alimenti non influisce significativamente sull'assorbimento, Inibace può essere somministrato prima o dopo i pasti. La dose deve essere sempre assunta approssimativamente alla stessa ora del giorno.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o ad altri ACE inibitori.
- Anamnesi di angioedema associato a terapia precedente con ACE inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)

L'uso concomitante di Inibace con prodotti contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti con diabete mellito o con compromissione della funzionalità renale (GFR <60 ml / min / 1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza

Gli ACE inibitori non devono essere somministrati in gravidanza.

Salvo nei casi in cui la continuazione della terapia con ACE inibitori sia ritenuta essenziale, le pazienti che pianificano una gravidanza devono passare a trattamenti antipertensivi alternativi, con un profilo di sicurezza ben delineato per l'uso in gravidanza. Quando la gravidanza è accertata, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se opportuno, deve essere istituita una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Ipotensione

Gli ACE inibitori possono causare grave ipotensione, in particolare all'inizio del trattamento. La maggiore probabilità di ipotensione dopo la prima dose si ha nei pazienti in cui è attivato il sistema renina-angiotensina-aldosterone, come nel caso dell'ipertensione renovascolare, o per altre cause di ipoperfusione renale, deplezione di sodio o di volume o trattamento precedente con altri vasodilatatori. Queste condizioni possono coesistere, in particolare in presenza di insufficienza cardiaca grave.

L'ipotensione deve essere trattata ponendo il paziente in posizione supina e praticando un'espansione del volume ematico. Quando il volume ematico del paziente è ripristinato, è possibile continuare il trattamento con cilazapril, ma a dose ridotta; se l'ipertensione persiste occorre sospendere il farmaco.

I pazienti a rischio devono iniziare il trattamento con cilazapril sotto sorveglianza medica, con una dose iniziale bassa e un'attenta titolazione. Se possibile, la terapia diuretica deve essere temporaneamente sospesa.

Precauzioni simili devono essere adottate per i pazienti affetti da angina pectoris o malattia cerebrovascolare, in cui l'ipotensione può causare ischemia miocardica o cerebrale.

Doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Le evidenze indicano che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren determina un aumento del rischio di ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (ivi compresa insufficienza renale acuta). Il doppio blocco del RAAS mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Nel caso in cui si ritenga che la terapia con il doppio blocco sia assolutamente necessaria, è possibile ricorrere a tale trattamento, ma soltanto sotto la supervisione di uno specialista e fermo restando un monitoraggio attento e frequente della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa.

Nei pazienti affetti da nefropatia diabetica, ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati in associazione.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, il dosaggio di cilazapril deve essere corretto in funzione della clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2). Per questi pazienti è normale prassi medica istituire un monitoraggio di routine di potassio e creatinina.

Gli ACE inibitori hanno effetti renoprotettivi noti, ma possono causare compromissione reversibile della funzionalità renale in caso di perfusione renale ridotta, sia che sia dovuta a stenosi bilaterale dell'arteria renale, grave insufficienza cardiaca congestizia, deplezione del volume, iponatriemia o dosaggi elevati di diuretici, e durante il trattamento con FANS. Le misure preventive comprendono l'interruzione o la sospensione temporanea dei diuretici, l'inizio della terapia con dosi molto basse di ACE inibitori e un'attenta titolazione della dose.

Nei pazienti con stenosi dell'arteria renale, l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone contribuisce a mantenere la perfusione renale in quanto causa la costrizione dell'arteriola efferente. Di conseguenza, il blocco della formazione di angiotensina II, e talvolta anche un aumento della formazione di bradichinina, causano una vasodilatazione dell'arteriola efferente che produce una riduzione della pressione di filtrazione glomerulare. L'ipotensione contribuisce ulteriormente alla riduzione della perfusione renale (vedere paragrafo 4.4 "Ipotensione"). Come con altri farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, è presente un aumento del rischio di insufficienza renale, inclusa insufficienza renale acuta, quando i pazienti affetti da stenosi dell'arteria renale sono trattati con cilazapril, pertanto occorre prestare cautela in questi pazienti. Se si presenta insufficienza renale, il trattamento deve essere interrotto.

Ipersensibilità/angioedema

L'angioedema è stato associato agli ACE inibitori, con un'incidenza segnalata di 0,1-0,5%. L'angioedema indotto dagli ACE inibitori può manifestarsi sotto forma di episodi ricorrenti di gonfiore del viso, che si risolvono con la sospensione del trattamento, o come edema orofaringeo acuto con occlusione delle vie respiratorie, che richiede un trattamento di emergenza e può essere potenzialmente letale. Una variante è l'angioedema dell'intestino, che tende a manifestarsi nelle prime 24-48 ore di trattamento. Il rischio di angioedema sembra essere maggiore nei pazienti di colore. I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato agli ACE inibitori possono essere a maggior rischio.

L'uso concomitante di ACE inibitori e terapia con inibitori della mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus) o della DPP-IV (ad es. vildagliptin) può determinare un aumento del rischio di angioedema. Occorre prestare cautela al momento di iniziare la somministrazione di un inibitore della mTOR o della DPP-IV a pazienti già in trattamento con un ACE inibitore.

Anafilassi

Emodialisi

Si sono verificati casi di anafilassi in pazienti dializzati con membrane ad alto flusso (es. AN 69) trattati con ACE inibitori. In questi pazienti occorre prendere in considerazione l'uso di un tipo diverso di membrana dialitica o di una classe diversa di antipertensivi.

Aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Nei pazienti trattati con ACE inibitori durante l'aferesi delle LDL con solfato di dextrano, si sono osservati casi potenzialmente letali di anafilassi. Per evitare questo effetto indesiderato, sospendere temporaneamente la terapia con ACE inibitori prima di ogni aferesi.

Desensibilizzazione

Nei pazienti sottoposti a terapia di desensibilizzazione con veleno di vespa o di ape durante il trattamento con ACE inibitori, si possono sviluppare reazioni anafilattiche. Il cilazapril deve essere interrotto prima dell'inizio della terapia di desensibilizzazione e non deve essere sostituito con un β -bloccante.

Disturbi epatici

Sono stati segnalati casi singoli di disturbi della funzionalità epatica, quali aumento dei valori di funzionalità epatica (transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT) ed epatite colestatica con o senza necrosi. I pazienti trattati con cilazapril, che sviluppano ittero o aumenti marcati degli enzimi epatici, devono sospendere il farmaco ed essere sottoposti ad adeguato follow-up.

Nei pazienti affetti da cirrosi epatica (ma senza ascite), che richiedono una terapia antipertensiva, il cilazapril deve essere iniziato a una dose inferiore e con grande cautela perché potrebbe svilupparsi una ipotensione significativa (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti che presentano ascite, la somministrazione di cilazapril non è raccomandata.

Patologie del sistema emopoietico

Trombocitopenia, neutropenia e agranulocitosi sono state associate agli ACE inibitori. In particolare, l'agranulocitosi è stata segnalata nei pazienti con insufficienza renale o malattia vascolare del collagene e in quelli sottoposti a terapia immunosoppressiva. In questi pazienti si raccomanda il monitoraggio periodico della conta leucocitaria.

Potassio sierico

Gli ACE inibitori possono causare ipercaliemia perché inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto in genere non è significativo nei pazienti con una funzionalità renale normale. Tuttavia, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (compresi i sostituti del sale) o diuretici risparmiatori di potassio, e in particolare antagonisti dell'aldosterone bloccanti del recettore

dell'angiotensina, può svilupparsi ipercaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere somministrati con cautela ai pazienti trattati con ACE inibitori; occorre inoltre monitorare il potassio sierico e la funzionalità renale.

Diabete

La somministrazione di ACE inibitori a pazienti diabetici può potenziare l'effetto ipoglicemizzante degli ipoglicemici orali o dell'insulina, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. In questi pazienti, i livelli glicemici devono essere monitorati attentamente all'inizio del trattamento con un ACE inibitore.

Interventi chirurgici/anestesia

Gli anestetici a effetto ipotensivo possono causare ipotensione nei pazienti trattati con ACE inibitori. In questo contesto, l'ipotensione può essere trattata con l'espansione del volume ematico.

Stenosi aortica/cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE inibitori devono essere somministrati con cautela nei pazienti affetti da disturbi cardiaci ostruttivi (ad es. stenosi mitralica, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica) poiché la gittata cardiaca non può aumentare per compensare la vasodilatazione sistemica ed esiste il rischio di ipotensione grave.

Inibace contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Etnia

Gli ACE inibitori sono meno efficaci come antipertensivi nei pazienti di colore. Questi pazienti presentano inoltre un maggior rischio di angioedema.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Doppio blocco del RAAS

I dati emersi dagli studi clinici hanno dimostrato che il doppio blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) mediante l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren è associato a una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperkaliemia e riduzione della funzionalità renale (ivi compresa insufficienza renale acuta) rispetto all'utilizzo di un unico farmaco che agisce sul RAAS (vedere sezioni 4.3, 4.4 e 5.1).

Nel caso in cui si ritenga che il doppio blocco realizzato attraverso terapia di associazione a base di ACE-inibitori + ARB sia assolutamente necessario, è possibile ricorrere a tale trattamento, ma soltanto sotto la supervisione di uno

specialista e fermo restando un monitoraggio attento e frequente della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

L'associazione di ACE inibitori e aliskiren è controindicata in pazienti con diabete mellito o compromissione della funzionalità renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) e non è raccomandata in altri pazienti (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Litio

Sono stati riportati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità del litio e incrementare il rischio già maggiore di tossicità del litio presente con gli ACE inibitori. L'uso di cilazapril con il litio non è raccomandato, ma se l'associazione si conferma necessaria, deve essere effettuato un attento monitoraggio delle concentrazioni sieriche del litio.

Altri agenti antipertensivi

Si può osservare un effetto aggiuntivo quando il cilazapril viene somministrato in associazione ad altri agenti antipertensivi.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga normalmente entro livelli normali, in alcuni pazienti trattati con cilazapril si può presentare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (ad es. spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono provocare aumenti significativi del potassio sierico. L'associazione di cilazapril con questi farmaci non è quindi raccomandata (vedere paragrafo 4.4). Se l'uso concomitante è indicato a causa di ipokaliemia conclamata, questi farmaci devono essere impiegati con cautela, monitorando frequentemente il potassio sierico.

Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa)

Il trattamento precedente con diuretici a dose elevata può determinare deplezione di volume e rischio di ipotensione quando si inizia la terapia con cilazapril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti dalla sospensione del diuretico, dall'aumento di assunzione di liquidi o di sali o iniziando la terapia con una bassa dose di cilazapril.

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

L'impiego concomitante di alcuni farmaci anestetici, di antidepressivi triciclici e di antipsicotici con gli ACE inibitori può determinare un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) inclusa l'aspirina ≥ 3 g/giorno

Quando si somministrano ACE inibitori contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (come l'acido acetilsalicilico a regime posologico antinfiammatorio, inibitori delle COX-2 e FANS non selettivi), si può verificare

un'attenuazione dell'effetto antipertensivo. L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può determinare un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale, inclusa possibile insufficienza renale acuta, e un aumento del potassio sierico, specialmente nei pazienti già caratterizzati da una scarsa funzione renale. L'associazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nell'anziano. Dopo l'avvio della terapia concomitante, e successivamente a cadenza periodica, i pazienti devono essere idratati adeguatamente e occorre valutare l'opportunità di monitorare la funzione renale.

Inibitori della mTOR

L'uso concomitante di ACE inibitori e terapia con inibitori della mTOR (ad es. temsirolimus, everolimus) può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici

I farmaci simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE inibitori.

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno suggerito che la somministrazione concomitante di ACE inibitori e di farmaci antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può causare un effetto più marcato di riduzione dello zucchero nel sangue con rischio di ipoglicemia. Questo fenomeno sembrava essere più probabile durante le prime settimane di trattamento di associazione e nei pazienti con insufficienza renale.

L'uso concomitante di ACE inibitori e terapia con inibitori della DPP-IV (ad es. vildagliptin) può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Oro

Sono state segnalate raramente reazioni nitritoidi (con sintomi quali l'arrossamento del viso, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori.

Altri

Non si sono osservate interazioni clinicamente significative con la somministrazione concomitante di cilazapril e digossina, nitrati, anticoagulanti cumarinici e bloccanti dei recettori H₂.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di cilazapril è controindicato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori quali il cilazapril è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Le evidenze epidemiologiche emerse sul rischio teratogeno conseguente a esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non sono state conclusive; non può tuttavia essere escluso un piccolo aumento del rischio. A meno che la continuazione della terapia con ACE inibitori sia considerata essenziale, le pazienti che stanno pianificando una gravidanza devono essere sottoposte a trattamenti antipertensivi alternativi che possiedano un profilo di sicurezza definito per l'uso in gravidanza. Quando viene accertata la gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione a una terapia con ACE inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza induce nell'uomo fetotossicità (riduzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, ipercaliemia). In caso di esposizione agli ACE inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un esame ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere sottoposti ad attenta osservazione per individuare segni di ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso del cilazapril durante l'allattamento al seno, il farmaco non è raccomandato e sono preferibili trattamenti alternativi con profili di sicurezza meglio conosciuti, specialmente nel caso di neonati o bambini prematuri.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Se i pazienti si pongono alla guida di un veicolo o utilizzano un macchinario, devono tenere in considerazione che occasionalmente si può presentare affaticamento e capogiro, in particolare all'inizio della terapia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

(a) Riassunto del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più frequenti attribuibili al farmaco osservati in pazienti che prendono ACE inibitori, sono tosse, rash cutaneo e disfunzione renale. La tosse è più comune nelle donne e nei non fumatori. Se il paziente è in grado di tollerare la tosse, è ragionevole continuare il trattamento. In alcuni casi, la riduzione della dose può alleviare questo effetto.

Eventi avversi correlati al trattamento, sufficientemente gravi da richiedere la sospensione del trattamento, si verificano in meno del 5% dei pazienti trattati con ACE inibitori.

(b) Tabella delle reazioni avverse

Il seguente elenco di reazioni avverse è derivato dagli studi clinici e dai dati di farmacovigilanza associati al cilazapril e/o ad altri ACE inibitori. Le stime delle frequenze sono basate sulla percentuale di pazienti che hanno segnalato ogni reazione avversa durante gli studi clinici su cilazapril che sono stati condotti su una popolazione totale combinata di 7171 pazienti. Reazioni avverse che non sono state segnalate durante gli studi clinici su cilazapril, ma che sono state segnalate in relazione all'impiego di altri ACE inibitori o segnalate in dati di farmacovigilanza, sono classificate come "rare".

Le categorie della frequenza sono:

Molto comune	$\geq 1/10$
Comune	$\geq 1/100$ e $< 1/10$
Non comune	$\geq 1/1.000$ e $< 1/100$
Rara	$< 1/1.000$

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rara

Neutropenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia

Disturbi del sistema immunitario

Non comune

Angioedema (può colpire il viso, le labbra, la lingua, la laringe o il tratto gastrointestinale) (vedere paragrafo 4.4)

Rara

Anafilassi (vedere paragrafo 4.4)

Sindrome lupus simile (i sintomi possono comprendere vasculite, mialgia, artralgia/artrite, anticorpi antinucleo positivi, aumento della velocità di eritrosedimentazione, eosinofilia e leucocitosi)

Patologie del sistema nervoso

Comune

Cefalea

Non comune

Disgeusia

Rara

Ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico

Neuropatia periferica

Patologie cardiache

Non comune

Ischemia miocardica, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni

Rara

Infarto del miocardio, aritmia

Patologie vascolari

Comune

Capogiri

Non comune

Ipotensione, ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipotensione possono comprendere sincope, debolezza, vertigini e disturbi della vista.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune

Tosse

Non comune

Dispnea, broncospasmo, rinite

Rara

Pneumopatia interstiziale, bronchite, sinusite

Patologie gastrointestinali

Comune

Nausea

Non comune

Secchezza delle fauci, stomatite aftosa, diminuzione dell'appetito, diarrea, vomito,

Rara

Glossite, pancreatite

Patologie epatobiliari

Rara

Alterazione dei valori di funzionalità epatica (compresi transaminasi, bilirubina, fosfatasi alcalina, gamma GT)

Epatite colestatica con o senza necrosi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune

Rash, rash maculopapulare,

Rara

Dermatite psoriasiforme, psoriasi (esacerbazione), lichen planus, dermatite esfoliativa, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, pemfigoide bolloso, pemfigo, sarcoma di Karposi, vasculite/porpora, reazioni di fotosensibilità, alopecia, onicolisi

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune

Crampi muscolari, mialgia, artralgia

Patologie renali e urinarie

Rara

Compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale acuta, (vedere paragrafo 4.4), aumento della creatininemia, aumento dell'urea ematica, iperkaliemia, iponatremia, proteinuria, sindrome nefrotica, nefrite

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune

Impotenza

Rara

Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune

Affaticamento

Non comune

Sudorazione eccessiva, rossore, astenia, disturbi del sonno

(c) Descrizione di alcuni eventi avversi

L'ipotensione e l'ipotensione posturale si possono presentare all'inizio del trattamento o all'aumento della dose, in particolare nei pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4).

La compromissione della funzionalità renale e l'insufficienza renale acuta sono più probabili in pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, stenosi arteriosa renale, disturbi renali preesistenti o deplezione di volume (vedere paragrafo 4.4).

L'iperkaliemia si può presentare con maggiore probabilità in pazienti con funzionalità renale compromessa e in quelli che assumono diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio.

Gli eventi di ischemia cerebrale, attacco ischemico transitorio e ictus ischemico segnalati raramente in associazione agli ACE inibitori possono essere correlati a ipotensione in pazienti con malattia cerebrovascolare sottostante. Analogamente, l'ischemia miocardica può essere correlata a ipotensione in pazienti con cardiopatia ischemica sottostante.

La cefalea è un evento avverso riferito comunemente, sebbene l'incidenza della cefalea sia maggiore in pazienti trattati con placebo rispetto a quelli trattati con ACE inibitori.

(d) Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Sono disponibili dati limitati sul sovradosaggio nell'uomo. I sintomi associati al sovradosaggio di ACE inibitori possono comprendere ipotensione, shock circolatorio, disturbi elettrolitici, insufficienza renale, iperventilazione, tachicardia, palpitazioni, bradicardia, capogiro, ansia e tosse.

Gestione

Il trattamento raccomandato per il sovradosaggio è l'infusione endovenosa di sodio cloruro in soluzione a 9 mg/ml (0,9%). Se si presenta ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione anti-shock. Se disponibile, si può valutare anche il trattamento con angiotensina II per infusione e/o con catecolamine per via endovenosa.

La terapia con pacemaker è indicata in caso di bradicardia resistente al trattamento. Segni vitali, elettroliti sierici e concentrazioni di creatinina devono essere monitorati con continuità.

Se indicato, il cilazaprilato, la forma attiva di cilazapril, può essere rimosso dalla circolazione generale per emodialisi (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE inibitore, codice ATC: C09AA08

Meccanismo di azione

Inibace è un inibitore specifico a rilascio prolungato dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), che sopprime il sistema renina-angiotensina-aldosterone e quindi la conversione dell'angiotensina I inattiva in angiotensina II, che è un potente vasocostrittore. Alle dosi raccomandate, l'effetto di Inibace sui pazienti ipertesi e in quelli affetti da insufficienza cardiaca cronica si mantiene fino a 24 ore.

Efficacia e sicurezza clinica

Ipertensione

Inibace induce una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica sia in posizione supina che eretta, in genere senza componente ortostatica. È efficace in tutti i gradi di ipertensione essenziale, nonché nell'ipertensione renale. L'effetto antipertensivo di Inibace si manifesta in genere entro la prima ora dalla somministrazione orale e l'effetto massimo si osserva dopo 3-7 ore dall'assunzione. In generale, la frequenza cardiaca rimane inalterata. Non viene indotta tachicardia riflessa, sebbene possano svilupparsi lievi alterazioni, clinicamente non significative, della frequenza cardiaca. In alcuni pazienti, la riduzione della pressione arteriosa può diminuire verso la fine dell'intervallo di somministrazione.

L'effetto antipertensivo di Inibace si mantiene durante la terapia a lungo termine. Dopo la sospensione improvvisa di Inibace non si è osservato un rapido aumento della pressione arteriosa.

Nei pazienti ipertesi con compromissione da moderata a grave della funzionalità renale, la velocità di filtrazione glomerulare e il flusso ematico renale rimangono in genere inalterati con Inibace, nonostante una riduzione clinicamente significativa della pressione arteriosa.

Come con altri ACE inibitori, l'effetto ipotensivo di Inibace può essere meno pronunciato nei pazienti di colore. Tuttavia, le differenze etniche della risposta non si osservano più quando Inibace viene somministrato in associazione a idroclorotiazide.

Doppio blocco del RAAS

Due studi randomizzati e controllati su larga scala (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in

combination with Ramipril Global Endpoint Trial] e VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) hanno esaminato l'uso della terapia di associazione a base di un ACE-inibitore e di un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

Lo studio ONTARGET è stato condotto su pazienti con anamnesi positiva per malattia cardiovascolare o cerebrovascolare, oppure diabete mellito di tipo 2 con evidenza di danno degli organi bersaglio. Lo studio VA NEPHRON-D è stato invece condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e nefropatia diabetica.

Tali studi non hanno dimostrato alcun effetto benefico significativo sugli outcome renali e/o cardiovascolari e sulla mortalità, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperkaliemia, lesione renale acuta e/o ipotensione rispetto a quanto riscontrato con la monoterapia. Considerate le proprietà farmacodinamiche analoghe, questi risultati sono altrettanto significativi per altri ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Nei pazienti affetti da nefropatia diabetica, ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono pertanto essere usati in associazione.

Il disegno dello studio ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) aveva l'obiettivo di testare il beneficio dell'aggiunta di aliskiren a una terapia standard a base di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare o entrambe. Lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di un aumento del rischio di outcome avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono risultati entrambi più frequenti, in termini numerici, nel gruppo trattato con aliskiren che nel gruppo trattato con placebo. Nel gruppo a cui è stato somministrato aliskiren sono stati inoltre segnalati con maggiore frequenza eventi avversi ed eventi avversi gravi di particolare interesse (iperkaliemia, ipotensione e disfunzione renale) rispetto a quanto osservato nel gruppo trattato con placebo.

Insufficienza cardiaca cronica

Non sono stati effettuati studi clinici che dimostrino l'effetto del cilazapril sulla morbilità e sulla mortalità nell'insufficienza cardiaca.

Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, il sistema renina-angiotensina-aldosterone e il sistema nervoso centrale sono in genere attivati, causando una maggiore vasocostrizione sistemica e promuovendo la ritenzione idrica e di sodio. Sopprimendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'inibitore migliora le condizioni di carico nel cuore insufficiente riducendo la resistenza vascolare sistemica (postcarico) e la pressione di cuneo capillare polmonare (precarico) nei pazienti trattati con diuretici e/o digitale. Inoltre, la tolleranza allo sforzo di questi pazienti aumenta significativamente. Gli effetti emodinamici e clinici si manifestano precocemente e sono duraturi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il cilazapril viene assorbito efficacemente e convertito rapidamente nella forma attiva, cilazaprilato. L'ingestione di alimenti immediatamente prima della somministrazione di Inibace ritarda e riduce l'assorbimento in misura minima, che, tuttavia, è irrilevante dal punto di vista terapeutico. La biodisponibilità del cilazaprilato dal cilazapril orale è di circa il 60% in base ai dati di recupero urinario. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 2 ore dalla somministrazione e sono direttamente correlate al dosaggio.

Eliminazione

Il cilazaprilato viene eliminato immodificato per via renale e possiede un'emivita efficace di 9 ore dopo una monosomministrazione giornaliera di Inibace.

Proprietà farmacocinetiche nelle popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, si osservano concentrazioni plasmatiche più elevate di cilazaprilato rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale, poiché la clearance del farmaco si riduce quando la clearance della creatinina è inferiore. Nei pazienti con insufficienza renale completa non vi è eliminazione, tuttavia l'emodialisi riduce in una certa misura le concentrazioni sia di cilazapril che di cilazaprilato.

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani la cui funzionalità renale è normale per l'età, le concentrazioni plasmatiche di cilazaprilato potrebbero essere maggiori anche del 40% e la clearance inferiore del 20% rispetto a pazienti più giovani.

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con cirrosi epatica si sono osservati un aumento delle concentrazioni plasmatiche e una riduzione della clearance plasmatica e renale, con un effetto maggiore sul cilazapril che sul metabolita attivo cilazaprilato.

Insufficienza cardiaca cronica

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, la clearance del cilazaprilato è correlata alla clearance della creatinina. Quindi, non dovrebbero essere necessarie correzioni del dosaggio oltre a quelle raccomandate per i pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia generale, tossicità da dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono una classe di farmaci che ha dimostrato di indurre effetti avversi sulle fasi avanzate dello sviluppo del feto, determinando morte del feto e malformazioni congenite, in particolare a carico del cranio. Sono stati segnalati inoltre fetotossicità, ritardo della crescita intrauterina e dotto arterioso pervio. Si ritiene che queste anomalie dello sviluppo siano dovute in parte all'azione diretta degli ACE

inibitori sul sistema renina-angiotensina fetale e in parte all'ischemia dovuta all'ipotensione materna, alla diminuzione del flusso sanguigno feto-placentare e al ridotto apporto di ossigeno e nutrienti al feto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Corpo della compressa

Inibace 1 mg e 5 mg compresse rivestite con film:
lattosio monoidrato, amido di mais, ipromellosa 3 cP, talco, sodio stearilfumarato.

Rivestimento con film

Inibace 1 mg e 5 mg compresse rivestite con film:
talco, ipromellosa 6 cP, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

1 mg: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
5 mg: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister ALU/ALU contenenti 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Inibace 1 mg compresse rivestite con film - 28 compresse AIC 027460056;
Inibace 5 mg compresse rivestite con film - 14 compresse AIC 027460043;

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Settembre 2012.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di {nome dell'Agenzia del farmaco}.

Agenzia Italiana del Farmaco