

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acuprel 5 mg comprimidos recubiertos con película
Acuprel 20 mg comprimidos recubiertos con película
Acuprel 40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película de Acuprel 5 mg contiene:
Quinapril hidrocloreuro correspondiente a 5 mg de quinapril

Cada comprimido recubierto con película de Acuprel 20 mg contiene:
Quinapril hidrocloreuro correspondiente a 20 mg de quinapril

Cada comprimido recubierto con película de Acuprel 40 mg contiene:
Quinapril hidrocloreuro correspondiente a 40 mg de quinapril

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película de Acuprel 5 mg contiene 38 mg de lactosa hidratada por comprimido.

Cada comprimido recubierto con película de Acuprel 20 mg contiene 33,3 mg de lactosa hidratada por comprimido

Cada comprimido recubierto con película de Acuprel 40 mg contiene 66,7 mg de lactosa hidratada por comprimido

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: Acuprel está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Acuprel es efectivo tanto en monoterapia como asociado a diuréticos o beta-bloqueantes en pacientes con hipertensión (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Insuficiencia cardíaca congestiva: Acuprel es efectivo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva cuando se administra asociado a un diurético y/o a un glucósido cardíaco.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión:

Monoterapia: La dosis inicial recomendada de Acuprel en pacientes que no toman diuréticos es de 10 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la pauta puede ser modificada (duplicando la dosis) hasta una dosis de mantenimiento de 20 mg/día a 40 mg/día, administrados como dosis única o divididos en dos tomas. En general, el ajuste de dosis debe realizarse en intervalos de 4 semanas. En la mayoría de los pacientes en régimen de una sola dosis diaria se mantiene el control de la tensión arterial a largo plazo. Han sido tratados pacientes con dosis de Acuprel de hasta 80 mg/día.

Tratamiento concomitante con diuréticos: En los pacientes que al mismo tiempo reciban diuréticos, la dosis inicial recomendada de Acuprel es de 5 mg ajustando posteriormente la dosis (según se describe anteriormente) hasta conseguir la respuesta óptima (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Insuficiencia cardíaca congestiva:

Acuprel está indicado como terapia coadyuvante asociada a diuréticos y/o glucósidos cardíacos. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es 5 mg una vez al día; a continuación, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado para descartar hipotensión sintomática. Si la dosis inicial de Acuprel es bien tolerada, los pacientes podrán ser titulados hasta la dosis efectiva, generalmente de 20 mg/día a 40 mg/día administrados como dosis única o dividida en dos dosis, asociado a la terapia concomitante.

Uso en insuficiencia renal (ver sección 4.4):

Datos farmacocinéticos indican que la eliminación de quinapril es dependiente del nivel de función renal. La dosis inicial recomendada de Acuprel es 5 mg en pacientes con aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min y 2,5 mg en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min. Si la dosis inicial es bien tolerada, Acuprel puede ser administrado al día siguiente como dosis única o dividido en dos tomas. En la ausencia de hipotensión excesiva o deterioro significativo de la función renal, la dosis puede ser aumentada en intervalos semanales en función de la respuesta clínica y hemodinámica.

Los datos farmacocinéticos indican que la vida media aparente de eliminación del quinaprilato aumenta a medida que desciende el aclaramiento renal de creatinina. El plan de dosificación inicial obtenido de estudios clínicos y farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal es el siguiente;

| <u>Aclaramiento de Creatinina (ml/min)</u> | <u>Dosis inicial máxima recomendada (mg/día)</u> |
|--|--|
| > 60 | 10 |
| 30-60 | 5 |
| 10-30 | 2,5 |
| < 10 | * |

* No hay suficiente experiencia por el momento para permitir recomendaciones de dosis específicas para estos pacientes.

Población pediátrica:

Los datos actualmente disponibles se incluyen en las secciones 5.1 y 5.2 aunque no se puede hacer ninguna recomendación posológica.

Pacientes de edad avanzada:

La edad no parece afectar a la eficacia o perfil de seguridad del quinapril. Por ello, la dosis inicial recomendada en pacientes de edad avanzada es de 10 mg, administrados una vez al día ajustando posteriormente la dosis hasta alcanzar la respuesta óptima (ver sección 5.2).

Forma de administración

Acuprel puede ser administrado durante o después de las comidas, ya que no afectan a su absorción.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con el tratamiento previo con otro inhibidor de la ECA.
- Edema angioneurótico hereditario o idiopático.
- Combinaciones con sacubitril/valsartan debido al aumento del riesgo de angioedema.
- Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver Secciones 4.4 y 4.6).
- Pacientes con obstrucción dinámica del flujo ventricular izquierdo.
- El uso concomitante de Acuprel con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Quinapril se debe utilizar con precaución en pacientes con estenosis aórtica.

Angioedema de cabeza y cuello:

Se han descrito casos de angioedema en pacientes tratados con IECAs, incluido un 0,1% de los pacientes tratados con quinapril. Si durante el curso del tratamiento aparece estridor laríngeo o edema facial, lingual o de glotis, la administración de quinapril deberá ser discontinuada inmediatamente, el paciente será tratado según criterio médico y observado hasta que desaparezca la hinchazón. En los casos en los que el edema esté limitado en cara y labios la situación se resuelve generalmente sin tratamiento, no obstante el uso de antihistamínicos puede ser beneficioso para la remisión de la sintomatología. Sin embargo, la aparición de angioedema en la zona laríngea puede ser fatal. Cuando la zona afectada sea potencialmente crítica para el flujo aéreo (lengua, glotis o laringe), se deberá administrar rápidamente el tratamiento adecuado, como por ejemplo, adrenalina (epinefrina) subcutánea al 1:1000 (0,3 a 0,5 ml).

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECAs pueden tener mayor riesgo de presentar angioedema usando IECA (ver sección 4.3).

Diferencias étnicas:

Se ha comunicado una mayor incidencia de angioedema en los pacientes de raza negra que recibieron tratamiento con un IECA que en los de otras razas. Debe hacerse notar que en los ensayos clínicos controlados, los IECAs tuvieron menor efecto sobre la tensión sanguínea en los pacientes de raza negra. Se ha calculado la incidencia de angioedema en pacientes de distintas razas en dos grandes estudios clínicos abiertos que evaluaron la eficacia de quinapril en el tratamiento de la hipertensión. En un estudio se evaluaron 1.656 pacientes de raza negra y 10.583 de otras razas, la incidencia de angioedema, independientemente de la asociación con el tratamiento con quinapril fue del 0,3% en pacientes de raza negra y del 0,39% en los de otras razas. En el otro estudio (1.443 de raza negra y 9.300 de otras razas), la incidencia de angioedema fue del 0,55% en los de raza negra y del 0,17% en los de otras razas.

La combinación de quinapril con sacubitril/valsartan está contraindicada debido al riesgo aumentado de angioedema (ver sección 4.3). El tratamiento con sacubitril/valsartan no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de quinapril. Si se interrumpe el tratamiento con sacubitril/valsartan, el tratamiento con quinapril no debe iniciarse hasta 36 horas después de tomar la última dosis de

sacubitril/valsartan (ver secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de otros inhibidores NEP (por ejemplo, racecadotril) e inhibidores de la ECA puede también aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.5). Por tanto, antes de iniciar el tratamiento con inhibidores NEP (por ejemplo, racecadotril) es necesaria una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo en pacientes tratados con quinapril.

Los pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (o mTOR como por ejemplo, temsirolimus) o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (o DPP-IV como por ejemplo, vildagliptina) pueden tener un mayor riesgo de presentar angioedema. Se deberá actuar con prudencia al iniciar tratamiento con inhibidores de mTOR o de DPP-IV en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de ECA.

Angioedema intestinal:

Se han descrito casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con IECAs. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no había antecedentes de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluían tomografía computarizada o ecografía abdominal, o durante la intervención quirúrgica, y los síntomas desaparecieron tras la interrupción del tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con IECAs que presenten dolor abdominal.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con el tratamiento con IECAs pueden tener mayor riesgo de presentar angioedema cuando reciban un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Reacciones de hipersensibilidad:

Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial, por ejemplo, púrpura, fotosensibilidad, angeftis necrotizante, urticaria, insuficiencia respiratoria, incluyendo neumonitis, edema pulmonar y reacciones anafilácticas.

Desensibilización:

Los pacientes en tratamiento con IECAs presentan reacciones anafiláctoides potencialmente fatales durante tratamiento desensibilizador con veneno de himenópteros. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los IECAs fueron suspendidos temporalmente, pero reaparecieron tras su readministración accidental.

Aféresis de las lipoproteínas de baja densidad:

Se han comunicado reacciones anafiláctoides en los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) por absorción con sulfato de dextrano que recibieron tratamiento concomitante con un IECA. No debe utilizarse esta metodología en pacientes tratados con IECAs.

Hemodiálisis:

Es muy probable que los pacientes hemodializados con membranas de alto flujo (como membranas de poliacrilonitrilo, AN69) pueden presentar reacciones anafiláctoides asociadas al tratamiento con IECAs. Esta combinación debe de ser evitada, ya sea utilizando otros antihipertensivos u otras membranas de hemodiálisis.

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

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

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

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

Hipotensión:

Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada. En pacientes hipertensos tratados con quinapril, es más probable que aparezca hipotensión en aquellos con depleción de volumen, por ejemplo en los tratados previamente con diuréticos, los que realizan dieta con restricción salina, en los pacientes en diálisis, con diarrea o vómitos o con hipertensión grave renina dependiente. (ver secciones 4.5 y 4.8).

Si apareciera hipotensión sintomática, se colocará al paciente en posición supina y, si es necesario, recibirá una infusión intravenosa de suero salino. Una respuesta hipotensora excesiva, pero transitoria, no es una contraindicación para continuar el tratamiento con quinapril, no obstante, se debe valorar la disminución de la dosis de quinapril o la eliminación o disminución de dosis del tratamiento diurético concomitante si fuera el caso.

Los pacientes en tratamiento con un diurético pueden presentar hipotensión sintomática al comenzar el tratamiento con quinapril. Es recomendable, si es posible, interrumpir el diurético 2 ó 3 días antes de la primera toma de Acuprel. Si no es posible interrumpir el diurético, comenzar el tratamiento con quinapril a dosis bajas (ver sección 4.5).

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, los cuales tienen riesgo de hipotensión excesiva, el tratamiento con quinapril debe iniciarse a la dosis recomendada bajo estrecha supervisión médica. Estos pacientes deben ser seguidos de forma cuidadosa durante las 2 primeras semanas de tratamiento, y siempre que se aumente la dosis de quinapril.

Consideraciones similares se aplican a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la tensión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Neutropenia/Agranulocitosis:

Los IECAs raramente se han asociado con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada, siendo más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si se asocia enfermedad del colágeno vascular. Raramente se ha descrito agranulocitosis durante tratamiento con quinapril. Tal y como ocurre con otros IECAs, en los pacientes con enfermedad del colágeno y/o insuficiencia renal se deberá considerar la monitorización de leucocitos plasmáticos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, debe monitorizarse la función renal durante el tratamiento como se considere oportuno, aunque en la mayoría de los casos no se alterará o incluso puede mejorar.

La vida media del quinaprilato se prolonga a medida que disminuye el aclaramiento de creatinina. En pacientes con aclaramiento de creatinina <60 ml/min se debe empezar el tratamiento con la mínima dosis diaria recomendada (ver sección 4.2). La dosis en estos pacientes se debe ir aumentando posteriormente según la respuesta terapéutica. La función renal se debe monitorizar estrechamente, a pesar de que los estudios iniciales no indican que quinapril produzca un mayor deterioro en la función renal.

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden esperarse cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave, en los cuales la función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el

tratamiento con IECA, incluyendo quinapril, puede estar asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y, raramente, con fallo renal agudo y/o muerte.

En estudios clínicos realizados en pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal uni o bilateral y tratados con IECA se ha observado un incremento sérico del nitrógeno ureico y de la creatinina, siendo casi siempre reversibles con la interrupción del tratamiento con IECA y/o diurético. En tales pacientes, la función renal debe ser monitorizada durante las primeras semanas de tratamiento.

Algunos pacientes hipertensos o con insuficiencia cardiaca sin aparente enfermedad renal previa han presentado incrementos ($>1,25$ veces el límite superior normal), del nitrógeno ureico y creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando se administra quinapril concomitantemente con un diurético. El aumento sérico del nitrógeno ureico y la creatinina se han observado en el 2% y 2% respectivamente de los pacientes hipertensos en monoterapia con quinapril y en el 4% y 3%, respectivamente de los pacientes hipertensos de quinapril/HCTZ. Estos aumentos son más probables en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal. Puede ser necesaria una reducción de la dosis y/o suspensión del diurético y o quinapril.

No hay suficiente experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml / min). El tratamiento con quinapril no se recomienda en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, quinapril se debe utilizar con precaución cuando se combina con un diurético. Pequeñas alteraciones del balance de líquidos y del equilibrio electrolítico pueden precipitar un coma hepático. El metabolismo de quinapril a quinaprilato normalmente depende de las esterasas hepáticas. Las concentraciones de quinaprilato se reducen en pacientes con cirrosis alcohólica debido a la alteración en la desesterificación de quinapril.

Raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que empieza como ictericia colestásica y progresa a una necrosis hepática fulminante (en algunos casos mortales). Los pacientes que durante el tratamiento con un IECA experimentan ictericia o clara elevación de las enzimas hepáticas, deben suspender el tratamiento con quinapril y recibir seguimiento médico adecuado.

Hiperpotasemia:

Tal y como ocurre con otros IECAs, los pacientes que reciben quinapril en monoterapia pueden presentar elevaciones de los niveles séricos de potasio. Debido al riesgo teórico de potenciales aumentos de potasio en suero, se advierte que si está indicado el tratamiento combinado con diuréticos ahorradores de K^+ u otros medicamentos conocidos que elevan los niveles séricos de potasio, se inicie con precaución y se controlen estrechamente los niveles de potasio en suero de los pacientes (ver Hipotensión anteriormente y la sección 4.5). Cuando se administran conjuntamente, quinapril puede reducir la hipopotasemia inducida por los diuréticos tiazídicos.

Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH):

Se ha observado síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y posterior hiponatremia en algunos pacientes tratados con quinapril y otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Se recomienda vigilar regularmente los niveles séricos de sodio en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de presentar hiponatremia.

Pacientes diabéticos:

Los IECAs pueden aumentar la sensibilidad a la insulina y han sido asociados con hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales. Por tanto puede ser necesario un estrecho seguimiento de la glucemia en los pacientes diabéticos especialmente durante el primer mes de tratamiento con un IECA (ver sección 4.5).

Tos:

Se ha comunicado la aparición de tos asociada al uso de IECAs, incluyendo quinapril. Típicamente, esta tos es no productiva, persistente y desaparece tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los IECAs debe considerarse parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia:

En pacientes sometidos a anestesia general o cuando se realice cirugía mayor, quinapril, al igual que otros IECAs, puede bloquear la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, puede ser corregida mediante expansión de volumen plasmático (ver sección 4.5).

Embarazo:

No debe iniciarse el tratamiento con IECAs durante el embarazo. A menos que continuar con el tratamiento se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a tratamiento antihipertensivo alternativo con un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostica un embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con IECAs y, si se considera adecuado, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

Acuprel contiene lactosa

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tetraciclinas y otros medicamentos que interaccionan con el magnesio:

La administración concomitante de tetraciclina con quinapril reduce la absorción gastrointestinal de tetraciclina en un 28% a 37%. Esto es debido a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación del quinapril. Esta interacción se tendrá en cuenta cuando se prescriban quinapril y tetraciclinas conjuntamente.

Litio:

Se han observado incrementos en la litemia y síntomas de intoxicación por litio en pacientes que reciben concomitantemente litio con IECAs debido a la pérdida de sodio que producen estos medicamentos. Estos medicamentos deberán ser coadministradas con precaución y se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles séricos de litio. Si también se utiliza un diurético los riesgos de toxicidad por litio pueden verse incrementados.

Antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2:

En algunos pacientes, la administración de un anti inflamatorio no esteroideo (AINE) puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs. Además, se ha descrito que los AINE (incluyendo los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2)) y los IECAs ejercen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede reducirse (incluyendo una posible insuficiencia renal aguda). Estos efectos son en principio reversibles y se producen especialmente en pacientes con la función renal comprometida (como pacientes de edad avanzada o pacientes que tienen depleción de volumen), incluyendo aquellos en tratamiento con diuréticos.

En los pacientes que reciben quinapril junto con AINE se debe vigilar periódicamente la función renal.

Otros medicamentos que producen angioedema:

Los pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus) o inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, vildagliptina) pueden tener un mayor riesgo de presentar angioedema. Se deberá actuar con prudencia al iniciar tratamiento con inhibidores de mTOR o de DPP-IV en pacientes que ya estén tomando un inhibidor de ECA.

Inhibidores NEP:

El uso concomitante de quinapril con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que la inhibición concomitante de neprilisina (NEP) y ECA puede aumentar el riesgo de angioedema. No debe iniciarse el

tratamiento con sacubitril/valsartan hasta 36 horas después de la última dosis de quinapril. El tratamiento con quinapril no debe iniciarse hasta 36 horas después de la última dosis de sacubitril/valsartan (ver secciones 4.3 y 4.5). El uso concomitante de otros inhibidores NEP (por ejemplo, racecadotril) y quinapril puede también aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Terapia diurética concomitante:

Los pacientes en tratamiento con diuréticos, especialmente cuando la terapia diurética ha sido instaurada recientemente, pueden experimentar una reducción de la tensión arterial excesiva al iniciar la terapia con quinapril. Los efectos hipotensores tras la primera dosis de quinapril pueden ser minimizados al discontinuar el tratamiento con diuréticos unos días antes de iniciar la terapia con quinapril. Si no es posible discontinuar el diurético, la dosis inicial de quinapril deberá ser reducida. En los pacientes en los que se mantiene el tratamiento diurético, se deberá controlar al paciente durante 2 horas tras la dosis inicial de quinapril (ver secciones 4.4. y 4.2).

Agentes que incrementan el potasio sérico:

Quinapril es un IECA, inhibidor del enzima conversor de angiotensina capaz de reducir los niveles de aldosterona, que a su vez, puede ocasionar una elevación de potasio sérico. Por tanto, el tratamiento concomitante de quinapril y diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida), o suplementos de potasio, derivados de la sal que contienen potasio u otros medicamentos conocidos que elevan los niveles séricos de potasio, deberá utilizarse con precaución, monitorizando de forma apropiada los niveles séricos de potasio (ver sección 4.4). En los pacientes de edad avanzada o en pacientes con la función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA con sulfametoxazol / trimetoprim se ha asociado con hiperpotasemia grave, que se cree que es debido a trimetoprim. Quinapril y los productos que contienen trimetoprim deben, por lo tanto, co-administrarse con precaución y monitorizando frecuentemente los niveles séricos de potasio sérico.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA):

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

Cirugía/anestesia:

Aunque no hay datos disponibles que indiquen la existencia de una interacción entre quinapril y los anestésicos que producen hipotensión, debe vigilarse con cuidado a los pacientes sometidos a cirugía mayor o anestesia, ya que se ha demostrado que los IECAs bloquean la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Esto puede llevar a una hipotensión que se puede corregir por expansión del volumen plasmático (ver sección 4.4).

Oro:

Se han notificado raramente reacciones nitroides (entre los síntomas se incluyen rubor facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes sometidos a tratamiento con oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato de sodio) y el tratamiento concomitante con IECAs.

Alopurinol, citostáticos e inmunosupresores, corticoides sistémicos o procainamida:

La administración concomitante con IECA puede llevar a un aumento del riesgo de leucopenia (ver sección 4.4).

Alcohol, barbitúricos o narcóticos:

Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

Otros fármacos antihipertensivos:

Se puede producir un efecto aditivo o potenciación.

Antiácidos:

Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de quinapril.

Fármacos antidiabéticos (hipoglucemiantes orales e insulina):

En pacientes diabéticos los IECA pueden aumentar la sensibilidad a la insulina y se han asociado con hipoglucemia en pacientes tratados con antidiabéticos orales o insulina. Debe vigilarse con cuidado el control de la glucemia especialmente durante el primer de tratamiento con IECA (ver sección 4.4).

Otros medicamentos:

No se han detectado interacciones farmacocinéticas importantes cuando se administra quinapril concomitantemente con propranolol, hidroclorotiazida, digoxina o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medida por el tiempo de protrombina) no resultó significativamente alterado por la administración conjunta de quinapril dos veces al día.

La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de atorvastatina junto con 80 mg de quinapril no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de atorvastatina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de IECAs durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica sobre el riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los IECAs durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. A menos que continuar el tratamiento con el inhibidor de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se detecte el embarazo, el tratamiento con IECAs debe interrumpirse inmediatamente y si se considera adecuado, debe iniciarse otro tratamiento alternativo.

La exposición al tratamiento con IECAs durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3). Si la exposición a IECAs se ha producido a partir del segundo trimestre, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres hayan tomado IECAs deben ser estrechamente observados por el riesgo de hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Los datos farmacocinéticos son limitados, pero demuestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver Sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, el uso de quinapril en la lactancia materna no se recomienda para los neonatos prematuros ni para las primeras semanas después del parto, debido al riesgo potencial de efectos cardiovasculares y renales, y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En el caso de niños mayores, el uso de quinapril en una madre lactante puede ser considerado si este tratamiento es necesario para la madre y en el niño no se observa ningún efecto adverso.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para realizar actividades tales como conducir o manejar máquinas puede verse afectada, por el tratamiento con quinapril, especialmente al inicio del mismo.

4.8. Reacciones adversas

La seguridad de quinapril ha sido evaluada en más de 4.960 individuos y pacientes, siendo bien tolerado. De ellos, 3.203 pacientes, incluyendo 655 pacientes de edad avanzada, participaron en ensayos clínicos controlados. La seguridad a largo plazo de quinapril ha sido evaluada en más de 1.400 pacientes tratados durante 1 año o más.

Los acontecimientos adversos fueron habitualmente transitorios y leves. Los más frecuentes encontrados en los ensayos clínicos controlados fueron: dolor de cabeza (7,2 %), vértigo (5,5 %), rinitis (3,2 %), tos (3,9 %), fatiga (3,5 %), náuseas o vómitos (2,8 %) y mialgia (2,2 %). A destacar que característicamente la tos es no productiva, persistente y se resuelve tras interrupción del tratamiento.

La interrupción del tratamiento debido a acontecimientos adversos ha sido necesaria en un 5,3 % de los pacientes tratados con quinapril en ensayos clínicos controlados.

Durante el tratamiento con quinapril se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| Sistema MedDRA de clasificación por órganos | Efectos adversos |
|--|---|
| Frecuencia | |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| No conocida | Agranulocitosis, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| No conocida | Reacción anafilactoide |
| Trastornos endocrinos | |
| No conocida | Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuente | Hiperpotasemia, hiponatremia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuente | Insomnio |
| Poco frecuente | Estado confusional, depresión, nerviosismo |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuente | Mareo, cefalea, parestesia |

| | |
|--|--|
| Poco frecuente | Ataque isquémico transitorio, somnolencia, |
| Raro | Trastorno del equilibrio, síncope |
| No conocida | Accidente cerebrovascular |
| Trastornos oculares | |
| Poco frecuente | Ambliopía |
| Muy raro | Visión borrosa |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Poco frecuente | Vértigo, acúfenos |
| Trastornos cardiacos | |
| Poco frecuente | Infarto de miocardio, angina de pecho, taquicardia, palpitaciones |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuente | Hipotensión |
| Poco frecuente | Vasodilatación |
| No conocida | Hipotensión ortostática |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Frecuente | Disnea, tos |
| Poco frecuente | Garganta seca |
| Raro | Neumonía eosinofílica |
| No conocida | Broncoespasmo En casos individuales, obstrucción de las vías aéreas superiores debido a angioedema (que puede ser mortal) |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuente | Vómitos, diarrea, dispepsia, dolor abdominal, náuseas |
| Poco frecuente | Flatulencia, boca seca |
| Raro | Glositis, estreñimiento, alteración del gusto |
| Muy raro | Ileo, angioedema del intestino delgado |
| No conocida | Pancreatitis* |
| Trastornos hepatobiliares | |
| No conocida | Hepatitis, ictericia colestática |

| | |
|--|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Poco frecuente | Angioedema, erupción, prurito, hiperhidrosis |
| Raro | Eritema multiforme, pénfigo, urticaria |
| Muy raro | Dermatitis tipo psoriásico |
| No conocida | Síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacción de fotosensibilidad. Trastornos de la piel que pueden estar asociados con pirexia, dolor muscular y articular (mialgia, artralgia, artritis), inflamación vascular (vasculitis), inflamación de tejidos serosos y ciertos cambios en los valores de laboratorio (eosinofilia, leucocitosis y/o anticuerpos antinucleares aumentados, velocidad de sedimentación eritrocitaria elevada), psoriasis, empeoramiento de la psoriasis. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Frecuente | Dolor de espalda, mialgia |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Poco frecuente | Insuficiencia renal, proteinuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Poco frecuente | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Frecuente | Fatiga, astenia, dolor torácico |
| Poco frecuente | Edema generalizado, pirexia, edema periférico |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuente | Creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre** |
| No conocida | Reducción de la hemoglobina, reducción del hematocrito, reducción del hematocrito y del RGB, elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina sérica. En los pacientes con deficiencia congénita de G-6-PDH, se han notificado casos individuales de anemia hemolítica |
| Infecciones e infestaciones | |
| Frecuente | Faringitis, rinitis |
| Poco frecuente | Bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, sinusitis |

* Se ha notificado raramente pancreatitis en pacientes tratados con IECAs, en algunos casos ha sido mortal

** Es más probable que se produzcan estos aumentos en pacientes que reciben quinapril junto con un diurético que en los que son tratados con quinapril en monoterapia. Los aumentos observados frecuentemente revierten continuando con el tratamiento.

Se han notificado vasculitis y ginecomastia con otros IECAs y por tanto no puede excluirse que estos efectos adversos sean específicos de clase.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

La LD₅₀ oral de quinapril en ratón y rata es de 1.440 mg/kg a 4.280 mg/kg.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de las sobredosis con quinapril. La manifestación clínica más probable será la aparición de síntomas secundarios a hipotensión grave, que deberá tratarse con la correspondiente expansión de volumen intravenoso.

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, de acuerdo con la práctica médica establecida.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen poco efecto sobre la eliminación de quinapril o quinaprilato.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: C02E: Hipotensores de acción sobre el sistema renina-angiotensina.

La administración de 10 mg a 40 mg de quinapril a pacientes con hipertensión arterial esencial de leve a moderada resulta en una reducción tanto de la tensión arterial en bipedestación como en sedestación, con un mínimo efecto sobre la frecuencia cardíaca. La actividad antihipertensiva se inicia al cabo de 1 hora observándose los máximos efectos al cabo de 2 a 4 horas. En algunos pacientes pueden ser necesarias 2 semanas de tratamiento para conseguir el máximo efecto antihipertensivo. A las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen en la mayoría de los pacientes durante un período de 24 horas entre dosis y continúan en el tratamiento a largo plazo.

La valoración hemodinámica realizada en pacientes hipertensos ha indicado que la disminución de la tensión arterial producida por quinapril se acompaña de una reducción en la resistencia periférica sistémica y resistencia vascular renal, sin cambios, o muy ligeros, en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, flujo plasmático renal, TFG o fracción de filtración.

El uso concomitante de diuréticos tipo tiazídicos y/o de beta-bloqueantes refuerza el efecto antihipertensivo de quinapril, proporcionando una reducción de la tensión arterial superior que la observada con cada agente por separado.

Los efectos terapéuticos parecen ser idénticos para pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) o adultos más jóvenes, en el mismo esquema de dosificación y sin presentarse incrementos de reacciones adversas en personas de edad avanzada.

La administración de quinapril en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva reduce la resistencia vascular periférica, tensión arterial media, tensión arterial sistólica y diastólica, presión capilar enclavada pulmonar, y aumenta el gasto cardíaco.

En un estudio doble-ciego, controlado con placebo, de 6 meses de duración, y realizado en 129 pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada y ausencia de hipertensión o insuficiencia cardíaca, el tratamiento con quinapril 40 mg/día mejoró la disfunción endotelial coronaria de estos pacientes reduciendo significativamente la vasoconstricción producida por la acetilcolina (Estudio TREND).

Los IECAs, incluyendo quinapril, pueden aumentar la sensibilidad a la insulina.

En un ensayo clínico aleatorizado con dosis de 2,5, 5, 10 y 20 mg de quinapril, en 112 niños y adolescentes con hipertensión o tensión arterial normal alta, durante 8 semanas (2 semanas doble ciego y 6 semanas de extensión), no se logró alcanzar el objetivo principal de reducir la tensión arterial diastólica después de 2 semanas. Para la tensión arterial sistólica (variable secundaria de eficacia) en la segunda semana sólo hubo una respuesta lineal a la dosis estadísticamente significativa entre los tratamientos, con una diferencia significativa entre 20 mg de quinapril una vez al día y los grupos de tratamiento con placebo.

No se han estudiado los efectos a largo plazo del quinapril durante el crecimiento, la pubertad y el desarrollo en general.

Mecanismo de acción

Quinapril se desesterifica rápidamente en quinaprilato (diácido de quinapril, su principal metabolito), el cual es un potente inhibidor de la ECA, observado en estudios tanto en animales como en el hombre. La ECA es una enzima peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I al potente vasoconstrictor angiotensina II, el cual está directamente relacionado con la función y control vascular a través de diferentes mecanismos, incluido la estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. El mecanismo de acción de quinapril en humanos y animales es inhibir la actividad de la ECA circulante y tisular, disminuyendo la actividad vasoconstrictora y la secreción de aldosterona. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conlleva un incremento en la actividad de renina plasmática (ARP).

A pesar de que su principal mecanismo de acción antihipertensiva se cree debido a su efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, quinapril ejerce su acción antihipertensiva incluso en pacientes con hipertensión con renina baja. La monoterapia con quinapril ha sido efectiva en todas las razas estudiadas, a pesar de que fue algo menos eficaz en individuos de raza negra (generalmente un grupo predominante con renina baja) que en el resto. La ECA es idéntica a la cininasa II, enzima que degrada la bradicinina, un potente péptido vasodilatador; no está aclarado si los niveles elevados de bradicinina participan en el efecto terapéutico de quinapril.

Estudios realizados en animales demuestran que la acción antihipertensiva del quinapril supera a su efecto inhibidor de la ECA circulante, mientras que la inhibición de la ECA tisular se correlaciona más estrechamente con la duración de sus efectos antihipertensivos.

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

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

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

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

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, quinapril se absorbe rápidamente, observándose el pico de concentración plasmática de quinapril al cabo de 1 hora. Basándose en la recuperación de quinapril y sus metabolitos en la orina, se observa que hasta el 60 % de una dosis de quinapril oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. El 38 % del quinapril administrado oralmente se transforma en quinaprilato. Quinapril tiene una vida media aparente de eliminación de alrededor de 1 hora. El pico plasmático de quinaprilato se observa aproximadamente a las 2 horas de la administración oral de quinapril. El quinaprilato se elimina principalmente por vía renal y tiene una vida media de acumulación efectiva de unas 3 horas. Aproximadamente el 97 % de quinapril o quinaprilato se une a proteínas plasmáticas.

En pacientes con insuficiencia renal la vida media aparente de eliminación del quinaprilato se incrementa medida que el aclaramiento de creatinina disminuye. Estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal terminal o en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua indican que la eliminación por este medio de quinapril o quinaprilato es mínima. Existe una correlación lineal entre el aclaramiento plasmático de quinaprilato y el aclaramiento renal de creatinina. La eliminación de quinaprilato también está reducida en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y se correlaciona con su nivel de función renal (ver sección 4.2). Las concentraciones de quinaprilato disminuyen en pacientes con cirrosis alcohólica debido a un déficit en la desesterificación del quinapril.

Estudios en ratas indican que quinapril y sus metabolitos no cruzan la barrera hemato-encefálica.

Se ha estudiado la farmacocinética del quinapril en un estudio de dosis única (0,2 mg/kg) en 24 niños de entre 2,5 meses a 6,8 años, y un estudio de dosis múltiple (0,016 a 0,468 mg/kg) en 38 niños de entre 5-16 años de edad, de un promedio de peso de 66-98 kg.

Como en los adultos, el quinapril se convierte rápidamente en quinaprilato. El quinaprilato alcanza su concentración máxima 1 o 2 horas después de la administración que disminuye con una vida media de 2,3

horas En los lactantes y niños pequeños la exposición después de una dosis única de 0,2 mg/kg es comparable a la observada en los adultos después de una única dosis de 10 mg. En un estudio de dosis múltiple en escolares y adolescentes, los valores del AUC y Cmax de quinaprilato se ha observado que aumentan linealmente con el aumento de la dosis de quinapril en mg/kg.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada presentan un aumento del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC), y de las concentraciones máximas de quinaprilato en comparación con los valores obtenidos en pacientes más jóvenes; este hecho parece estar relacionado con una disminución de la función renal, más que con la edad. En estudios controlados y no controlados, donde el 21% de los pacientes tenía edad >65 años, no se observaron diferencias globales de eficacia o seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes. En cualquier caso, no puede descartarse una mayor sensibilidad de los pacientes de edad avanzada.

Lactancia:

Tras una dosis oral única de 20 mg de quinapril en 6 mujeres lactantes, el cociente L/P (leche/plasma) de quinapril fue de 0,12. A las 4 horas de la administración no se detectó quinapril en la leche. Los niveles de quinaprilato en leche fueron indetectables (<5 mcg/l) en todos los tiempos. Se estima que un lactante recibiría aproximadamente 1,6% de la dosis ajustada al peso maternal de quinapril.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

El clorhidrato de quinapril no ha mostrado ser carcinogénico en ratones o ratas cuando se les administra dosis de hasta 75 a 100 mg/kg/día (50 a 60 veces la dosis máxima diaria en humanos) durante 104 semanas. Ni el quinapril ni el quinaprilato fueron mutagénicos en el ensayo bacteriológico de Ames sin y con activación metabólica. Quinapril ha demostrado ser inocuo en estudios de toxicología genética: mutaciones puntuales en células de mamífero in vitro, cambio entre cromátidas hermanas en cultivos celulares de mamíferos, tests micronucleares en ratón, aberraciones cromosómicas in vitro con cultivos celulares V79 de pulmón y estudios citogenéticos in vitro con médula ósea de rata. No han aparecido efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas tratadas a dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 veces la dosis máxima diaria en humanos).

No se han observado efectos fetotóxicos o teratogénicos en ratas a dosis de quinapril de hasta 300 mg/kg/día (180 veces la dosis humana máxima diaria), a pesar de la toxicidad materna que aparece a 150 mg/kg/día. El peso corporal de las camadas de ratas disminuyó cuando las madres eran tratadas al final de la gestación y durante la lactancia a dosis de 25 mg/kg/día o más. Quinapril no ha demostrado ser teratogénico en el conejo, sin embargo, igual que lo observado con otros IECAs, se ha observado toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos a dosis de 0,5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Acuprel 5 mg comprimidos recubiertos con película, Acuprel 20 mg comprimidos recubiertos con película y Acuprel 40 mg comprimidos recubiertos con película: lactosa hidratada, carbonato de magnesio (E 504), estearato de magnesio (E 572), gelatina (E 441), crospovidona, cera candelilla (E 902), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de titanio (E 171), hidroxipropilmetilcelulosa (E 464), hidroxipropilcelulosa (E 463) y macrogol 400.

- Acuprel 5 mg comprimidos recubiertos con película y Acuprel 20 mg comprimidos recubiertos con película: óxido de hierro amarillo (E 172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Acuprel 5 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 60 comprimidos en blísteres.

Acuprel 20 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 28 comprimidos en blísteres.

Acuprel 40 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 28 comprimidos en blísteres.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.

Avda. de Europa 20-B

Parque Empresarial La Moraleja

28108 Alcobendas (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Acuprel 5 mg comprimidos recubiertos con película: 59.081

Acuprel 20 mg comprimidos recubiertos con película: 59.082

Acuprel 40 mg comprimidos recubiertos con película: 61.710

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

Acuprel 5 mg comprimidos recubiertos con película: julio 1991/diciembre 2008

Acuprel 20 mg comprimidos recubiertos con película: julio 1991/diciembre 2008

Acuprel 40 mg comprimidos recubiertos con película: diciembre 1997/diciembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril, 2022

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>.