

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

quinapril cinfa 5 mg comprimidos EFG
quinapril cinfa 20 mg comprimidos EFG
quinapril cinfa 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de quinapril cinfa 5 mg contiene 5 mg de quinapril (como quinapril hidrocloreuro).
Excipientes: cada comprimido contiene 51,44 mg de sorbitol.

Cada comprimido de quinapril cinfa 20 mg contiene 20 mg de quinapril (como quinapril hidrocloreuro).
Excipientes: cada comprimido contiene 25,72 mg de sorbitol.

Cada comprimido de quinapril cinfa 40 mg contiene 40 mg de quinapril (como quinapril hidrocloreuro).
Excipientes: cada comprimido contiene 51,44 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color blanco, cilíndricos, biconvexos, ranurados por una de las caras y con inscripción en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: quinapril está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. 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 cardiaca congestiva: quinapril es efectivo en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca 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 quinapril cinfa 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 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 hasta 80 mg/día.

Tratamiento concomitante con diuréticos: en los pacientes que al mismo tiempo reciban diuréticos, la dosis inicial recomendada de quinapril cinfa es de 5 mg, siendo modificada (según se describe anteriormente) hasta conseguir la respuesta óptima (ver sección 4.5).

Insuficiencia cardiaca congestiva:

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

Disfunción 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 quinapril cinfa 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, quinapril cinfa 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 base a 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:

| Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Dosis inicial máxima recomendada (mg/día) |
|-------------------------------------|---|
| >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

MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN:

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al quinapril o a alguno de los excipientes.

Historia de angioedema relacionado con el consumo previo de otro inhibidor de la ECA. No se ha evaluado la sensibilidad cruzada con otros inhibidores de la ECA.

Segundo y tercer trimestres del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).

El uso concomitante de quinapril 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

Angioedema de cabeza y cuello:

Se han descrito casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, 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 predomine 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 (p. ej., adrenalina subcutánea al 1:1.000 (0,3 a 0,5 ml)).

Se ha comunicado una mayor incidencia de angioedema en los pacientes de raza negra que recibieron tratamiento con un inhibidor de la ECA, que en los de otras razas. Debe hacerse notar que en los ensayos clínicos controlados, los inhibidores de la ECA 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.

Angioedema intestinal:

Se han descrito casos de angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. 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 escáner 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 inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

En pacientes con historia de angioedema no relacionado con la terapia con inhibidores de la ECA, el riesgo de angioedema puede aumentar al administrarse un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilácticas:

Desensibilización: los pacientes en tratamiento con inhibidores de la ECA presentan reacciones anafilácticas potencialmente fatales durante el tratamiento desensibilizador con veneno de himenoptera. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los inhibidores de la ECA fueron discontinuados temporalmente, pero reaparecieron tras su readministración accidental.

Aféresis LDL: se han comunicado reacciones anafilactoides en los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con dextrán-sulfato, que recibieron tratamiento concomitante con un IECA.

Hemodiálisis: Evidencias clínicas han demostrado que pacientes hemodializados con membranas de alto flujo (como membranas de poliacrilonitrilo) pueden presentar reacciones anafilácticas asociadas al tratamiento con inhibidores de la ECA. 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 tratados con quinapril, siendo una consecuencia posible en el uso de tratamientos con inhibidores de la ECA en pacientes con depleción salina, tal y como ocurre en los tratados previamente con diuréticos, los que realizan restricción salina, o en diálisis.

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 dos primeras semanas de tratamiento, y siempre que se aumente la dosis de quinapril.

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

Los pacientes en tratamiento con un diurético pueden presentar hipotensión sintomática al recibir quinapril, por lo cual es recomendable discontinuar el diurético varios días antes de la primera toma de quinapril. Si la tensión arterial no se controla solo con quinapril, debe reintroducirse el diurético. Si no es posible retirar el diurético, empezar el tratamiento con dosis bajas de quinapril (ver sección 4.5).

Neutropenia/agranulocitosis:

Los inhibidores de la ECA 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 a enfermedades del colágeno vascular. Raramente se ha descrito agranulocitosis durante el tratamiento con quinapril. Tal y como ocurre con otros inhibidores de la ECA, en los pacientes con enfermedad del colágeno y/o insuficiencia renal se deberá considerar la monitorización de los leucocitos plasmáticos.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:

Ver sección 4.6.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de quinapril en la población pediátrica no ha sido establecida.

Personas 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 valorando alcanzar la respuesta óptima.

Los pacientes de edad avanzada presentan un aumento en el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC), y en 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 pacientes tenía edad ≥ 65 años, no se observaron diferencias globales de eficacia o seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes. De todas formas, no puede descartarse la mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

Precauciones generales:

Función renal deteriorada:

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina, pueden esperarse cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa, en los cuales la función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina, el tratamiento con inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, puede estar asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y, ocasionalmente, con fracaso renal agudo y/o muerte.

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 deberá empezar la terapia a las dosis diarias recomendadas siendo titulados con posterioridad según la respuesta terapéutica (ver sección 4.2). La función renal se monitorizará estrechamente, a pesar de que los estudios iniciales en este sentido no indican que quinapril produzca un mayor deterioro en la función renal de estos pacientes.

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

Algunos pacientes hipertensos o con insuficiencia cardíaca sin aparente enfermedad vascular renal previa han presentado incrementos leves y transitorios de la urea y creatinina sérica, especialmente cuando se administra quinapril concomitantemente con un diurético. Este hecho parece ocurrir con más preferencia en pacientes con deterioro preexistente de la función renal. Puede ser necesario reducir o discontinuar la asociación con diuréticos y/o quinapril.

Función hepática alterada:

La combinación de quinapril con un diurético debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del balance de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. Además, como el metabolismo de quinapril a quinaprilato depende normalmente de las esterasas hepáticas, las concentraciones de quinaprilato se encuentran reducidas en los pacientes con cirrosis alcohólica debido a la disminución de la desesterificación de quinapril.

Hipoglucemia y diabetes:

Los inhibidores de la ECA han sido asociados con hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o hipoglucemiantes orales, por tanto, puede ser necesario un estrecho seguimiento de los pacientes diabéticos.

Hipercalemia y diuréticos ahorradores de K⁺:

Tal y como ocurre con otros inhibidores de la ECA, los pacientes que reciben quinapril en monoterapia pueden presentar elevaciones de los niveles séricos de potasio. Cuando se administran conjuntamente, quinapril puede reducir la hipocaliemia inducida por diuréticos tiazídicos. Quinapril no ha sido estudiado en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio. Debido al riesgo teórico de potenciales aumentos del potasio en suero, se advierte que si está indicada tal combinación, se inicie con precaución y se controlen estrechamente los niveles de potasio en suero de los pacientes (ver Hipotensión, anteriormente y sección 4.5).

Tos:

Se ha comunicado la aparición de tos asociada al uso de inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril. Típicamente, esta tos es no productiva, persistente y desaparece tras la interrupción del tratamiento.

La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía y anestesia:

Se tendrá precaución cuando se induzca anestesia general o se realice cirugía mayor, puesto que los inhibidores de la ECA muestran un bloqueo de la formación de la angiotensina II, secundaria a la liberación compensatoria de renina, creando una hipotensión que puede ser corregida mediante expansión de volumen plasmático.

Embarazo:

Durante el embarazo, no debe iniciarse el tratamiento con inhibidores de la ECA a menos que el tratamiento continuado con inhibidores de la ECA se considere esencial, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6)

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tetraciclinas y otros fármacos 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 inhibidores de la ECA debido a la pérdida de sodio que estos agentes producen. Estas drogas 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.

Otros agentes: 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.

Terapia diurética concomitante: tal y como ocurre con otros inhibidores de la ECA, 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 dos horas tras la dosis inicial de quinapril (ver secciones 4.4 y 4.2).

Agentes que incrementan el potasio sérico: quinapril es un inhibidor del enzima conversor de angiotensina capaz de reducir los niveles de aldosterona, que a su vez, puede ocasionar retención de potasio. Por tanto, el tratamiento concomitante de quinapril y diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida), o suplementos de potasio o derivados de la sal que contienen potasio, deberá utilizarse con precaución, monitorizando de forma apropiada los niveles séricos de potasio (ver sección 4.4).

Bloqueo dual del sistema reninaangiotensina (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).

Insulina e hipoglucemiantes orales: su administración concomitante con inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos se ha asociado con hipoglucemia (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver

sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado en el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica en relación al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo no puede excluirse un pequeño aumento del riesgo. A menos que el tratamiento continuado con un inhibidor de la ECA se considere esencial, los pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con los inhibidores de la ECA debe interrumpirse inmediatamente y, si es apropiado, deberá iniciarse un tratamiento alternativo. Se sabe que la exposición al tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo produce toxicidad para el feto humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad en recién nacidos (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si la exposición a inhibidores de la ECA ha ocurrido durante el segundo trimestre de embarazo, se recomienda hacer una revisión ecográfica de la función renal y del cráneo.

Los niños de madres que hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados estrechamente en relación a hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia:

Los limitados datos farmacocinéticos demuestran muy bajas concentraciones en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de quinapril en la lactancia de niños prematuros ni en las primeras semanas después del parto, debido al riesgo potencial de efectos cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica. En caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de quinapril en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier efecto adverso.

En caso de un lactante más mayor, puede considerarse el uso de quinapril en una madre que está dando el pecho si este tratamiento es necesario para ella y debe observarse al niño por si aparece cualquier 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 personas 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 un año o más.

Las reacciones adversas fueron habitualmente transitorias y leves. Las más frecuentes encontradas 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 discontinuación del tratamiento.

La discontinuación del tratamiento debido a reacciones adversas únicamente ha sido necesaria en un 5,2% de los pacientes tratados con quinapril en ensayos clínicos controlados.

Las reacciones adversas que aparecieron en más de un 1% de los 3.203 pacientes tratados con quinapril, asociado o no a diuréticos en ensayos clínicos controlados, se muestran en la tabla siguiente. A título comparativo aparece la incidencia de reacciones adversas en los 655 pacientes de más de 65 años evaluados. El subgrupo de 2.005 pacientes tratados en monoterapia con quinapril en ensayos clínicos controlados de hipertensión arterial también aparece en la tabla.

| Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en estudios controlados. | | | | |
|--|-----------------------|-------------------|----------------|--------------|
| Reacciones adversas | Quinapril + diurético | | Monoterapia | Placebo |
| | Total N=3.203* | >65 años N=655 | % N=2.005** | % N=579** |
| Dolor de cabeza | 7,2 | 4,0 | 8,1 | 16,9 |
| Vértigo | 5,5 | 6,6 | 4,1 | 4,3 |
| Tos | 3,9 | 4,1 | 3,2 | 1,4 |
| Fatiga | 3,5 | 3,5 | 3,2 | 2,1 |
| Rinitis | 3,2 | 2,1 | 3,2 | 4,5 |
| Náuseas y vómitos | 2,8 | 3,8 | 2,3 | 2,6 |
| Mialgia | 2,2 | 1,2 | 1,7 | 3,3 |
| Diarrea | 2,0 | 2,4 | 1,9 | 1,0 |
| Dolor torácico | 2,0 | 1,8 | 1,2 | 1,9 |
| Dolor abdominal | 1,9 | 1,8 | 2,0 | 2,2 |
| Dispepsia | 1,6 | 1,2 | 1,9 | 1,2 |
| Disnea | 1,5 | 2,3 | 0,9 | 0,5 |
| Dolor de espalda | 1,4 | 1,7 | 1,3 | 1,0 |
| Faringitis | 1,3 | 0,5 | 1,5 | 1,9 |
| Insomnio | 1,3 | 0,8 | 1,3 | 0,7 |
| Hipotensión | 1,1 | 1,8 | 1,0 | 0,0 |
| Parestesias | 1,1 | 0,9 | 1,0 | 0,9 |

* Incluye 454 pacientes tratados por insuficiencia cardiaca congestiva.

** Incluye pacientes tratados únicamente por hipertensión.

Las siguientes reacciones adversas (probablemente, posiblemente, claramente relacionadas o con una relación incierta con el tratamiento) se produjeron con una frecuencia entre un 0,5 y un 1% en los pacientes tratados con quinapril (con o sin diuréticos concomitantes) en ensayos clínicos controlados y no controlados. Adicionalmente se incluyen, entre los siguientes, otros acontecimientos adversos clínicamente significativos menos frecuentes observados en los ensayos clínicos, tras la comercialización (marcados con *):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica*, trombocitopenia*.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafilactoide*.

Trastornos psiquiátricos: depresión, nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: somnolencia, vértigo. Trastornos oculares: ambliopía.

Trastornos cardíacos: angina de pecho, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: hipotensión postural*, síncope*, vasodilatación.

Trastornos gastrointestinales: boca o garganta seca, flatulencia, pancreatitis*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia*, dermatitis exfoliativa*, transpiración incrementada, pénfigo*, reacción de fotosensibilidad, prurito, erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia.

Trastornos renales y urinarios: infección del tracto urinario.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema (periférico y generalizado).

Reacciones adversas raras:

Se ha comunicado angioedema (0,1% *) en los pacientes tratados con quinapril (ver secciones 4.4 y 4.3). Mientras se han descrito casos de neumonitis eosinofílica*, hepatitis o fallo hepático con la utilización de otros inhibidores de la ECA, en el caso de quinapril esta patología ha sido muy infrecuente.

Hallazgos de laboratorio clínico:

Raramente se ha descrito agranulocitosis y neutropenia, siendo de dudosa relación causal con quinapril (ver sección 4.4).

Hiperkaliemia: ver sección 4.4.

Creatinina y BUN: incrementos del nivel sérico de creatinina y BUN (más de 1,25 veces el valor superior considerado como normal) se observaron en el 2 y el 2%, respectivamente, de los pacientes tratados con quinapril en monoterapia. Estos incrementos son más susceptibles de aparecer en pacientes que reciben medicación diurética concomitante que en monoterapia con quinapril. Estos incrementos a menudo desaparecen en el curso del tratamiento.

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 DL50 oral de quinapril en ratón y rata es de 1.440 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 severa, que deberá tratarse con la correspondiente expansión intravenosa de volumen.

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

El quinapril o el quinaprilato no son susceptibles de eliminación por diálisis peritoneal o hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

La administración de 10 a 40 mg de quinapril a pacientes con hipertensión arterial esencial de leve a grave resulta en una reducción tanto de la tensión arterial en bipedestación como en sedestación, con un mínimo efecto sobre la frecuencia cardiaca. La actividad antihipertensiva se inicia al cabo de una hora, observándose los máximos efectos al cabo de 2 a 4 horas. En algunos pacientes pueden ser necesarias dos semanas de tratamiento para conseguir el máximo efecto antihipertensivo. A las dosis

recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen durante un periodo 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 presión sanguínea 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 cardiaca, índice cardiaco, flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular o fracción de filtración.

El uso concomitante de diuréticos tipo tiazídicos y/o de betabloqueantes 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 ámbito de dosificación y sin presentarse incrementos de reacciones adversas en personas de edad avanzada.

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

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 cardiaca, 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 inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, pueden aumentar la sensibilidad a la insulina.

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, incluida 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 antihipertensivo 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 placebo, y se notificaron 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 una hora. Basándose en la recuperación de quinapril y sus metabolitos en 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 una hora. El pico plasmático de quinaprilato se observa aproximadamente a las dos 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 tres horas. Aproximadamente el 97% de quinapril o quinaprilato se une a proteínas plasmáticas.

En pacientes con insuficiencia renal la vida media aparente de liberación del quinaprilato se incrementa a 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 hematoencefálica.

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

El hidrocloreuro de quinapril no ha mostrado ser carcinogénico en ratones o ratas cuando se les administra dosis de 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 a dosis de 25 mg/kg/día o más. El quinapril no ha demostrado ser teratogénico en el conejo, sin embargo, igual que lo observado con otros inhibidores de la ECA, se ha observado toxicidad materna y fetal a dosis de 0,5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carbonato de magnesio, almidón de maíz pregelatinizado, sorbitol y estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de Aluminio/Aluminio.
quinapril cinfa 5 mg: envases con 60 y 500 comprimidos.
quinapril cinfa 20 mg: envases con 28 y 500 comprimidos.
quinapril cinfa 40 mg: envases con 28 comprimidos.

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 a la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIOS CINFA, S.A.
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

quinapril cinfa 5 mg comprimidos EFG: 65.720
quinapril cinfa 20 mg comprimidos EFG: 65.822
quinapril cinfa 40 mg comprimidos EFG: 65.721

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

Diciembre 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero de 2017