

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quinapril Tamarang 5 mg comprimidos EFG
Quinapril Tamarang 20 mg comprimidos EFG
Quinapril Tamarang 40 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de **Quinapril Tamarang 5 mg** contiene:
Quinapril (DOE) (hidrocloruro) 5 mg

Cada comprimido de **Quinapril Tamarang 20 mg** contiene:
Quinapril (DOE) (hidrocloruro) 20 mg

Cada comprimido de **Quinapril Tamarang 40 mg** contiene:
Quinapril (DOE) (hidrocloruro) 40 mg

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Quinapril Tamarang 5 mg y 20 mg: comprimidos de color ocre, de forma redonda biconvexa y ranurados en una cara.

Quinapril Tamarang 40 mg: comprimidos de color marrón, de forma redonda biconvexa.

4. DATOS CLINICOS

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 está indicado 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

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

Hipertensión:

Monoterapia: la dosis inicial recomendada 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 es de 5 mg, siendo modificada (según se describe anteriormente) hasta conseguir la respuesta óptima. (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1.).

Disfunción renal: los datos farmacocinéticos indican que la vida media aparente de eliminación del quinaprilato, principal metabolito activo, 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:

<i>Aclaramiento de creatinina</i>	<i>Dosis inicial máxima recomendada</i>
>60 (ml/min.)	10 (mg/día)
30-60 (ml/min.)	5 (mg/día)
10-30 (ml/min.)	2,5 (mg/día)
<10 (ml/min.)	*

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

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 10 mg al día, administrados como dosis única o divididos en dos dosis; a continuación, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado para descartar hipotensión sintomática. Si la dosis inicial 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 divididos en dos dosis, asociado a la terapia concomitante.

Disfunción renal: datos farmacocinéticos indican que la eliminación de quinaprilato depende del nivel de función renal. La dosis inicial recomendada es de 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, puede ser administrado al día siguiente como dosis única o dividido en dos tomas. En 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.

4.3. Contraindicaciones

Quinapril está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a quinapril o a cualquiera de los excipientes y en pacientes con historia de angioedema relacionado con el consumo previo de otro IECA. No se ha evaluado la sensibilidad cruzada con otros IECAs.

El uso concomitante de Quinapril Tamarang 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: 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 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)) (ver 4.8 Reacciones adversas).

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 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.

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 IECA.

Reacciones anafilácticas:

Desensibilización: los pacientes en tratamiento con IECAs presentan reacciones anafilácticas potencialmente fatales durante el tratamiento desensibilizador con veneno de himenoptera. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los IECAs 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.

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 de la función renal estrecha y frecuente, 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 IECAs en pacientes con depleción salina, tal y como ocurre en los tratados previamente con diuréticos, los que realizan restricción salina, o en los pacientes en diálisis. (Ver 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y 4.8 Reacciones adversas). 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 es posible, o comenzar con dosis bajas del mismo.

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 a enfermedades del colágeno vascular. Raramente se ha descrito agranulocitosis durante el 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 los leucocitos sanguíneos.

Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:

Los IECAs pueden provocar morbilidad y mortalidad neonatal cuando son administrados a mujeres embarazadas. Antes de que quinapril sea utilizado durante el embarazo, deben considerarse los posibles efectos adversos en el feto. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con quinapril, la medicación debe ser discontinuada.

Cuando los IECAs han sido utilizados en el segundo y tercer trimestre del embarazo, se han descrito casos de hipotensión, hipoplasia craneal, anuria, fallo renal y/o muerte del recién nacido. También se ha descrito oligohidramnios, posiblemente debido a disminución de la función renal en el feto; contracturas de extremidades, deformaciones craneofaciales, desarrollo hipoplásico del pulmón y retraso en el crecimiento intrauterino han sido descritos en asociación con oligohidramnios. A pesar de que estos efectos adversos no parecen ser el resultado de la exposición limitada al primer trimestre, las madres cuyos embriones y fetos han sido expuestos sólo durante el primer trimestre, deben ser informadas. De todas formas, si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con IECAs, la droga debe ser discontinuada tan pronto como sea posible.

Las pacientes que requieran IECAs durante el segundo y tercer trimestres del embarazo deben ser informadas de las posibles consecuencias para el feto. Se realizarán ecografías periódicas para detectar oligohidramnios. Las pacientes y los médicos deben tener en cuenta, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto

presenta lesión persistente irreversible. Si se detecta oligohidramnios, se discontinuará el tratamiento con quinapril, a no ser que éste se considere vital para la madre.

Otros riesgos potenciales para el feto/neonato expuestos a IECAs incluyen prematuridad, retardo del crecimiento intrauterino y persistencia del ductus arteriovenoso. También se ha descrito muerte fetal. No está claro, sin embargo, si estos eventos descritos están relacionados a la inhibición de la ECA o a la patología materna subyacente. Se desconoce si la exposición durante el primer trimestre puede afectar al desarrollo fetal.

Los nacidos expuestos intrauterinamente a IECAs deberán ser observados cuidadosamente con especial referencia a hipotensión, oliguria e hipercaliemia. Si apareciese oliguria, la atención se dirigirá fundamentalmente a conservar la presión sanguínea y la perfusión renal.

Empleo en pediatría: la seguridad y eficacia de quinapril en niños no ha sido establecida.

Empleo en geriatría: la edad no parece afectar a la eficacia o perfil de seguridad del quinapril. Por ello, la dosis inicial recomendada en pacientes ancianos es de 10 mg, administrados una vez al día valorando alcanzar la respuesta óptima.

Los pacientes ancianos presentan un aumento en el área bajo la curva 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 ancianos.

Precauciones generales:

Función renal deteriorada: evidencias clínicas han demostrado que pacientes hemodializados con membranas de alto flujo (como membranas de poliacrilonitrilo) pueden presentar reacciones anafilácticas asociadas al tratamiento con IECAs. Esta combinación debe ser evitada, ya sea utilizando otros fármacos antihipertensivos u otras membranas de hemodiálisis. 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 IECAs, 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 <60 ml/min se deberá empezar la terapia a las dosis diarias recomendadas (ver 4.2 Posología y forma de administración), siendo titulados con posterioridad según la respuesta terapéutica. 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 IECAs, se ha observado un incremento sérico del nitrógeno ureico y creatinina, siendo casi siempre reversibles a la discontinuación del tratamiento inhibidor 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.

Hipoglucemia y pacientes diabéticos: los IECAs 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.

Hipercaliemia y diuréticos ahorradores de K⁺: tal y como ocurre con otros IECAs, quinapril puede elevar los niveles séricos de potasio. Este efecto puede ayudar a disminuir la hipocaliemia inducida por diuréticos tiazídicos. No se ha estudiado la asociación de quinapril con diuréticos ahorradores de potasio. Debido al riesgo teórico de potenciales aumentos del potasio sérico, 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 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tos: como con otros IECAs, quinapril puede asociarse a tos persistente no productiva que desaparece al interrumpir el tratamiento. En el diagnóstico diferencial de la tos debe considerarse la tos inducida por los IECAs.

Cirugía y anestesia: se tendrá precaución cuando se induzca anestesia general o se realice cirugía mayor, puesto que los IECA 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tetraciclinas: 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 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, cimetidina o warfarina.

Terapia diurética concomitante: tal y como ocurre con otros IECAs, 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 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.2 Posología y forma de administración).

Agentes que incrementan el potasio sérico: cuando esté indicado el uso de quinapril con diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno, amilorida), o suplementos de potasio o derivados de la sal que contienen potasio, esta asociación deberá ser utilizada con precaución, monitorizando de forma apropiada los niveles séricos de potasio.

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).

Insulina e hipoglucemiantes orales: su administración concomitante con IECAs en pacientes diabéticos se ha asociado con hipoglucemia (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.6. Embarazo y lactancia

Advertencia

Si se administran durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, los inhibidores del enzima de conversión de angiotensina (grupo al que pertenece este producto) pueden causar daño y muerte fetal.

Si se detecta embarazo, la administración de este medicamento debe ser suspendida lo antes posible.

Las pacientes en edad fértil deberán ser informadas de las consecuencias de la exposición a IECAs en el segundo y tercer trimestre, siendo desconocidas las consecuencias de una exposición intrauterina al IECA limitada al primer trimestre. (Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, el punto referente a *Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal*).

Hasta cierto punto los IECAs se secretan por la leche materna. Por ello, debe tenerse precaución si se administra quinapril a una madre lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Una respuesta hipotensora transitoria no es motivo de suspensión del fármaco, pero se valorará disminuir la dosis o eliminar la medicación concomitante, por ello, es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducción de vehículos, maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria.

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 ancianos, 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 son 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%). Es de 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 aparecen en la tabla.

Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en estudios controlados.

	<i>Quinapril + diurético</i>		<i>Monoterapia</i>	<i>Placebo</i>
<i>%Reacciones adversas</i>	<i>Total N=3.203*</i>	<i>>65 años N=655</i>	<i>% N=2.005**</i>	<i>% N=579**</i>
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
Infección tracto respiratorio superior	2,0	0,6	2,3	2,2
Dolor abdominal	1,9	1,8	2,0	2,2
Infección vírica	1,8	0,6	2,0	2,4
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
Astenia	1,3	1,4	1,0	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
Sinusitis	1,1	0,3	1,2	2,4
Parestesias	1,1	0,9	1,0	0,9
Bronquitis	1,0	0,8	0,9	1,2

* Incluye 454 pacientes tratados por insuficiencia cardiaca congestiva.

** Incluye pacientes tratados únicamente por hipertensión.

Las reacciones adversas probable, posible o definitivamente relacionadas, o de relación incierta con el tratamiento con una frecuencia entre un 0,5 y un 1% (excepto los indicados) en los pacientes tratados con quinapril (con o sin diurético) en ensayos clínicos controlados y no controlados, y eventos adversos menos frecuentes observados en ensayos clínicos o experiencia postcomercialización fueron los siguientes:

Cardiovascular: palpitaciones, vasodilatación, angina de pecho, taquicardia.

Gastrointestinal: flatulencia, sequedad de boca o garganta, pancreatitis.

Nervioso/psiquiátrico: somnolencia, vértigo, depresión, nerviosismo.

Dérmico: prurito, rash, transpiración incrementada, alopecia, pénfigo, dermatitis exfoliativa.

Urogenital: impotencia, infecciones del tracto urinario.

Otros: edema, artralgia, ambliopía, anemia hemolítica.

Reacciones raras (<0,5%): en un 0,1% se ha descrito angioedema (ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.3 Contraindicaciones). Mientras se han descrito casos de neumonitis eosinofílica, hepatitis o fallo hepático con la utilización de otros IECAs, en el caso de quinapril esta patología ha sido muy infrecuente.

Hallazgos de laboratorio:

Hallazgos de laboratorio clínico: raramente se ha descrito agranulocitosis y neutropenia, siendo de dudosa relación causal con quinapril. (Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Hipercaliemia: ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Creatinina y BUN: se observaron incrementos del nivel sérico de creatinina y BUN (más de 1,25 veces el valor superior considerado como normal) 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 los tratados en monoterapia con quinapril. Estos incrementos a menudo desaparecen en el curso del tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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. Sobredosificación

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: Inhibidores de la ECA, monodrogas

Código ATC: C09A A06

La administración de 10 mg a 40 mg de quinapril a pacientes con hipertensión arterial esencial de leve a severa 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 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 ancianos (mayores de 65 años) o adultos más jóvenes, en el mismo ámbito de dosificación y sin presentarse incrementos de reacciones adversas en gente anciana.

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 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 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 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 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 ancianos (mayores de 65 años) y se correlaciona con su nivel de función renal (ver 4.2 Posología y forma de administración). 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El hidrocloreto 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 IECAs, se ha observado toxicidad materna y fetal a dosis de 0,05 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Quinapril Tamarang 5 mg y 20 mg comprimidos contienen: carbonato magnésico, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, estearato magnésico, eudragit E 12,5%, dióxido de titanio (E-171), talco, macrogol 6000 y óxido de hierro amarillo (E-172).

Quinapril Tamarang 40 mg comprimidos contiene: carbonato magnésico, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, estearato magnésico, eudragit E 12,5%, dióxido de titanio (E-171), talco, macrogol 6000 y óxido de hierro rojo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de Aluminio/Aluminio.

Quinapril Tamarang 5 mg comprimidos: envases con 60 comprimidos.

Quinapril Tamarang 20 mg comprimidos: envases con 28 comprimidos.

Quinapril Tamarang 40 mg comprimidos: envases con 28 comprimidos.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

No se precisan instrucciones especiales de uso y manipulación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TAMARANG S.A.
C/ Balmes 84, 4º 2ª
08008 BARCELONA, ESPAÑA

8. NUMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

QUINAPRIL TAMARANG 5 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: 66731
QUINAPRIL TAMARANG 20 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: 66730
QUINAPRIL TAMARANG 40 mg Comprimidos recubiertos con película EFG: 66732

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O REVALIDACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN
10 de mayo de 2005.

FECHA DE RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN
Febrero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

Febrero/2016