

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Imidapril Qualigen 5 mg comprimidos EFG
Imidapril Qualigen 10 mg comprimidos EFG
Imidapril Qualigen 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Imidapril Qualigen 5 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 5 mg de imidapril hidrocloreuro

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 56,1 mg de lactosa monohidrato.

Imidapril Qualigen 10 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 10 mg de imidapril hidrocloreuro

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 112,3 mg de lactosa monohidrato.

Imidapril Qualigen 20 mg comprimidos EFG:

Cada comprimido contiene 20 mg de imidapril hidrocloreuro

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido contiene 224,6 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Imidapril Qualigen 5 mg comprimidos EFG:

Comprimido de color blanco, oblongo, con la inscripción “K1” en una cara y ranurado en ambas caras.

Imidapril Qualigen 10 mg comprimidos EFG:

Comprimido de color blanco, oblongo, con la inscripción “K2” en una cara y ranurado en ambas caras.

Imidapril Qualigen 20 mg comprimidos EFG:

Comprimido de color blanco, oblongo, con la inscripción “K3” en una cara y ranurado en ambas caras.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Imidapril Qualigen está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial en adultos. (Ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- Adultos

El tratamiento debe iniciarse con 5 mg una vez al día.

Si no se consigue un control óptimo de la presión arterial después de al menos 3 semanas de tratamiento, la dosis diaria debe aumentarse a 10 mg, la cual, según se ha establecido, es la dosis diaria más eficaz.

Sin embargo, en un pequeño número de pacientes puede ser necesario incrementar la dosis diaria a 20 mg (dosis máxima recomendada) o, preferiblemente, considerar el tratamiento de combinación con un diurético.

No se ha comprobado si los pacientes hipertensos se beneficiarían de una combinación de imidapril con otros tratamientos antihipertensivos.

(Ver sección 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1)

- Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

La dosis inicial es de 2,5 mg una vez al día. Esta dosis debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial. La dosis máxima recomendada es de 10 mg una vez al día.

- Pacientes con insuficiencia renal

El imidapril y su metabolito farmacológicamente activo, el imidaprilato, se excretan predominantemente a través del riñón.

Es necesario evaluar la función renal antes de iniciar el tratamiento con imidapril en pacientes con posible insuficiencia renal.

Es posible que haya que determinar el aclaramiento de creatinina antes del tratamiento empleando la fórmula de COCKROFT Y GAULT (Nephron 1976; 16: 31-41):

$$CL_{\text{Crea}} = \frac{140 - \text{edad (años)} \times \text{peso corporal (kg)}}{72 \times \text{creatinina sérica mg/dl}}$$

(en las mujeres, el valor resultante se multiplicará por 0,85; si se utilizan las unidades mol/l en vez de mg/dl, 72 se sustituirá por 0,813)

- Aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 80 ml/min (ver sección 4.4):

En estos pacientes se necesitan dosis menores, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con 2,5 mg.

- Aclaramiento de creatinina entre 10 ml/min y 29 ml/min (ver sección 4.4):

Se ha demostrado un incremento del AUC del imidaprilato (ver sección 5.2), pero dada la limitada experiencia, no se debe administrar imidapril a este grupo de pacientes.

- Aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min (insuficiencia renal con o sin hemodiálisis) El medicamento está contraindicado en estos pacientes (ver sección 4.3).

- Pacientes con insuficiencia hepática

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es 2,5 mg una vez al día. El imidapril debe usarse con precaución en enfermos con esta patología.

- Pacientes con mayor riesgo de hipotensión de primera dosis

Se puede producir hipotensión de primera dosis en pacientes de alto riesgo (ver sección 4.4). El comienzo del tratamiento requiere, si es posible, la corrección de los déficit de sal y de líquidos corporales y la interrupción de cualquier tratamiento diurético existente durante dos o tres días antes de la inhibición de la ECA. Si ello no es posible, la dosis inicial será 2,5 mg de imidapril. En pacientes hipertensos con

insuficiencia cardiaca concomitante se ha observado hipotensión sintomática después del tratamiento con inhibidores de la ECA.

En estos pacientes la dosis inicial debe ser de 2,5 mg de imidapril una vez al día bajo estrecha supervisión médica. Se debe vigilar a los pacientes con alto riesgo de hipotensión aguda y grave de primera dosis, preferentemente en el hospital, durante un periodo de hasta 6-8 horas después de la administración de la primera dosis de imidapril y siempre que se aumente la dosis de este fármaco o de un diurético concomitante. La dosis inicial debe ser de 2,5 mg. Esto también se aplica a los pacientes con angina de pecho y enfermedad cerebrovascular. Estos enfermos tienen mayor riesgo de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular después de una hipotensión excesiva.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Imidapril Qualigen en niños. No se dispone de datos.

Forma de administración

Se recomienda tomar los comprimidos en el mismo momento del día, 15 minutos antes de las comidas, condiciones bajo las que la eficacia ha quedado demostrada.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier otro inhibidor de la ECA o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado con tratamiento previo con inhibidores de la ECA.
- Angioedema hereditario/idiopático.
- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6)
- Insuficiencia renal con o sin hemodiálisis (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min).
- El uso concomitante de Imidapril Qualigen 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

Hipotensión

Al igual que con otros inhibidores de la ECA, el imidapril puede provocar un descenso acentuado de la presión arterial, sobre todo después de la primera dosis. La hipotensión sintomática es rara en pacientes hipertensos no complicados. Este trastorno es más probable en pacientes que presenten una disminución del volumen de depleción por tratamiento con diuréticos, restricción de sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos.

Este problema se ha descrito fundamentalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, con o sin insuficiencia renal asociada. Es más probable en pacientes que reciben dosis altas de diuréticos de asa o en aquellos que padecen hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una supervisión médica muy estrecha, preferentemente en el hospital, con 2,5 mg de imidapril y ajustando la dosis cuidadosamente. Si es posible, se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con diuréticos.

Estas consideraciones también se aplican a los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en quienes una hipotensión excesiva podría originar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si aparece hipotensión, hay que colocar al paciente en posición supina. Puede ser necesario reponer el volumen con solución salina normal por vía intravenosa. La aparición de hipotensión tras la dosis inicial, no excluye la posibilidad de un posterior y cuidadoso ajuste de la dosis con imidapril para obtener un tratamiento eficaz.

- Estenosis aórtica o mitral/miocardiopatía hipertrófica

Al igual que con los otros inhibidores de la ECA, el imidapril debe utilizarse con precaución en pacientes con obstrucción del flujo en la vía de salida del ventrículo izquierdo.

- Neutropenia/agranulocitosis

En raras ocasiones, fueron comunicados casos de neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que tomaban inhibidores de la ECA, incluyendo el imidapril. En pacientes con función renal normal y sin otras complicaciones la neutropenia es rara.

Debe utilizarse el imidapril con extrema precaución en pacientes con enfermedad del colágeno vascular, en tratamiento inmunosupresor, tratamiento con alopurinol o procainamida, o que presentan una combinación de estas complicaciones, sobre todo si hay una insuficiencia de la función renal previa. Algunos de ellos desarrollaron infecciones graves, que en unos pocos casos no respondieron al tratamiento antibiótico intenso.

Si se emplea el imidapril en estos pacientes, se recomienda la realización de controles incluyendo recuento y fórmula leucocitaria antes del comienzo del tratamiento, y cada 2 semanas durante los primeros 3 meses de duración del mismo, y después más espaciadamente. Durante el tratamiento todos los pacientes deben ser instruidos para comunicar cualquier signo de infección (por ej. inflamación de la faringe, fiebre) realizándose siempre el control de la cifra de leucocitos.

El imidapril y cualquier otra medicación concomitante deben ser interrumpidas en el caso de sospecha de neutropenia (neutrófilos menor que $1000/\text{mm}^3$).

En la mayoría de los pacientes los valores de los neutrófilos vuelven a la normalidad tras la interrupción del imidapril.

- Pacientes con insuficiencia renal

Cabe prever variaciones en la función renal en sujetos ya predispuestos como resultado de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por tanto, el imidapril, al igual que otros inhibidores de la ECA, debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Se necesitan dosis menores en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 ml/min y 80 ml/min (ver sección 4.2).

No se debe administrar imidapril a pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min dada la limitada experiencia en estos casos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Si se considera oportuno, debe vigilarse atentamente la función renal durante el tratamiento.

Se ha descrito insuficiencia renal en asociación con inhibidores de la ECA, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o nefropatías subyacentes, como estenosis de la arteria renal. Algunos pacientes, sin aparente nefropatía previa, pueden experimentar aumentos de las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina cuando se administra simultáneamente un diurético. A veces hay que reducir la dosis del inhibidor de la ECA o suspender el diurético. Se recomienda vigilar la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

- Pacientes con hipertensión renovascular

Cuando los pacientes que presentan estenosis bilateral de las arterias renales o estenosis de la arteria renal de un único riñón normofuncionante reciben tratamiento con inhibidores de la ECA, aumenta el riesgo de hipotensión e insuficiencia renal. Puede darse cierta pérdida de función renal con pequeñas variaciones de la creatinina sérica.

En estos pacientes, el tratamiento se iniciará bajo estricta vigilancia médica con dosis bajas, ajuste cuidadoso de la dosis y control de la función renal.

- Pacientes en hemodiálisis

Se han comunicado reacciones anafilactoides en pacientes dializados con membranas de alto flujo (por ej. AN 69®) tratados de forma concomitante con un inhibidor de la ECA. En estos casos, debe considerarse la posibilidad de usar un tipo diferente de membrana de diálisis o una clase diferente de agente antihipertensivo.

- Trasplante de riñón

No hay experiencia relativa a la administración de imidapril en pacientes con un trasplante reciente de riñón.

- Edema angioneurótico

Ha aparecido edema angioneurótico de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo el imidapril. Esto puede suceder en cualquier momento durante el tratamiento. En estos casos, se debe suspender de inmediato el imidapril y se debe establecer una vigilancia adecuada hasta asegurarse la completa resolución de los síntomas previo a dar de alta al paciente. En aquellos casos en los que el edema se ha limitado a la cara y labios, generalmente se ha resuelto sin necesidad de ningún tratamiento, aunque la administración de antihistamínicos ha sido útil para aliviar los síntomas.

El edema angioneurótico asociado a edema de la laringe puede ser mortal. Si afecta a la lengua, la glotis o la laringe puede provocar obstrucción respiratoria, por lo que se debe administrar rápidamente el tratamiento apropiado, que puede requerir inyección de adrenalina al 1:1.000 (0,3 a 0,5 ml) por vía subcutánea y/o medidas para asegurar un estado de la vía aérea adecuado.

Se ha comunicado que los pacientes de raza negra que reciben inhibidores ECA tienen una mayor incidencia de angioedema, comparados con los pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la administración de un inhibidor de la ECA pueden tener un mayor riesgo de desarrollar angioedema al ser tratados con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.3).

Raramente fue comunicado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA (ver sección 4.8).

- Pacientes en lípido aféresis de LDL

Los pacientes tratados con un inhibidor de la ECA y sometidos a lípido aféresis de LDL con sulfato de dextrano pueden experimentar reacciones anafilactoides semejantes a las registradas en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de hiperflujo (ver anterior). Se recomienda emplear en estos pacientes un fármaco de otra familia de antihipertensivos.

- Reacciones anafilactoides durante la desensibilización

Raramente, pacientes que han recibido otro inhibidor de la ECA durante la desensibilización con veneno de himenópteros han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. Estas reacciones se evitaron suspendiendo temporalmente el tratamiento con los IECAs antes de cada desensibilización, pero reaparecieron tras la reintroducción del medicamento de forma inadvertida.

Por consiguiente, debemos tener precaución en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA y que reciben tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros.

- Pacientes con insuficiencia hepática

En casos raros, los IECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestática y progresa hasta necrosis hepática fulminante y a veces incluso a muerte. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Si un paciente que recibe tratamiento con un IECA, presenta ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas, se suspenderá el tratamiento y será sometido a un seguimiento médico apropiado.

- Tos

Durante el tratamiento con imidapril puede aparecer una tos seca y no productiva, que desaparece al suspender el tratamiento.

- Cirugía/Anestesia

No se dispone de datos del uso de imidapril en caso de cirugía o anestesia. Sin embargo, el imidapril, como otros inhibidores de la ECA, puede provocar hipotensión o incluso shock hipotensor en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia, gracias a la intensificación de otros factores hipotensores. Si no es posible suspender el imidapril, el manejo del volumen durante la intervención debe ser cuidadoso.

- Hiperpotasemia

Se han observado elevaciones en el potasio sérico en algunos pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo imidapril. Los pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia son aquellos con insuficiencia renal, diabetes *mellitus* no controlada, o aquellos que utilizan concomitantemente diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio, o aquellos pacientes que tomen otros fármacos que ocasionen elevaciones del potasio sérico (p.ej. heparina). Si el uso concomitante de imidapril con los fármacos anteriormente mencionados se considera necesario, se recomienda la monitorización constante del potasio sérico (ver sección 4.5).

- Proteinuria

Rara vez se ha registrado proteinuria con imidapril. Puede aparecer sobre todo en pacientes que ya tienen insuficiencia renal previa, pero también se ha observado con dosis relativamente altas de otros inhibidores de la ECA.

- Pacientes diabéticos

En pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe vigilar estrechamente el control glucémico durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA.

- Pacientes de edad avanzada

Algunos pacientes de edad avanzada, en especial los pacientes muy mayores, pueden ser más sensibles al efecto del imidapril que enfermos más jóvenes. En los pacientes de 65 años o más, la dosis inicial de imidapril debe ser de 2,5 mg. Se recomienda evaluar la función renal al principio del tratamiento, en dichos pacientes.

- Población pediátrica

No se debe administrar imidapril a los niños hasta que se haya establecido su eficacia y su seguridad.

- Diferencias étnicas

Los inhibidores de la ECA son menos efectivos disminuyendo la presión arterial en pacientes de raza negra que en pacientes no negros, posiblemente debido a una mayor prevalencia de niveles de renina baja en la población negra hipertensa.

- Lactosa

Imidapril Qualigen contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

- Interacciones

Por lo general, Imidapril Qualigen no está recomendado en asociación con diuréticos ahorradores de potasio, sales de potasio y litio (ver sección 4.5).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRRA).

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 estrecha y frecuente monitorización 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.

- Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando el embarazo esté diagnosticado se debe interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo (ver secciones 4.3 y 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diuréticos ahorradores de potasio o suplementos de potasio: el imidapril, al igual que otros inhibidores de la ECA, puede atenuar la pérdida de potasio inducida por los diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio, por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida, los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal con potasio pueden aumentar significativamente el potasio sérico (situación potencialmente mortal), sobre todo en asociación con insuficiencia renal (efectos hiperpotasémicos adicionales). Los inhibidores de la ECA no deben asociarse a sustancias hiperpotasémicas, excepto en caso de hipopotasemia. Si está indicado el uso simultáneo de estos productos por una hipopotasemia confirmada, deben utilizarse con precaución y vigilando con frecuencia el potasio sérico.

Diuréticos no ahorradores de potasio: Riesgo de hipotensión súbita y/o insuficiencia renal aguda al iniciar el tratamiento con un inhibidor de la ECA en pacientes con depleción de volumen o de la sal preexistente. En la hipertensión arterial, cuando un tratamiento previo con diuréticos produce una depleción de sal o del volumen, se debe suspender el diurético antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la ECA, añadiendo posteriormente un diurético no ahorrador de potasio, o bien se iniciará el tratamiento con un inhibidor de la ECA a una dosis baja, que será aumentada de forma progresiva. La función renal (niveles de creatinina) debe ser monitorizada durante las primeras semanas de tratamiento con el inhibidor de la ECA.

Litio: Aumento de la concentración de litio, potencialmente hasta niveles tóxicos (excreción renal de litio disminuida). La administración concomitante de imidapril con litio no está recomendada, pero si la asociación se considera necesaria, se deberán monitorizar cuidadosamente los niveles séricos de litio (ver sección 4.4).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La administración simultánea de inhibidores de la ECA con antiinflamatorios no esteroideos (ej. ácido acetilsalicílico a dosis antiinflamatorias, e inhibidores de la COX-2 y otros AINEs no selectivos) puede reducir el efecto antihipertensivo.

La administración concomitante de inhibidores de la ECA y AINE puede provocar un riesgo aumentado de deterioro de la función renal, incluso insuficiencia renal aguda, e incremento del potasio sérico, especialmente en pacientes con una función renal comprometida. La combinación deberá ser administrada con cuidado, especialmente en los ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados adecuadamente y hay que tener en cuenta la monitorización de la función renal tras el inicio del tratamiento concomitante, y después periódicamente.

Oro: Raramente, fueron comunicadas reacciones similares a las producidas por los nitritos (los síntomas incluyen rubor facial, náusea, vómito e hipotensión) en pacientes sometidos a tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y tratamiento concomitante con un inhibidor de la ECA.

Antihipertensivos y vasodilatadores: El uso concomitante de estos fármacos puede aumentar los efectos hipotensores de imidapril. El uso concomitante de nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, puede reducir aún más la presión arterial.

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).

Antidiabéticos (insulina, sulfonamidas hipoglucemiantes): La utilización de los inhibidores de la ECA puede potenciar el efecto hipoglucemiante en pacientes diabéticos tratados con insulina o sulfonamidas hipoglucemiantes.

Los episodios hipoglucémicos suelen ser raros (aumento de la tolerancia a la glucosa que puede causar un descenso de la necesidad de insulina).

Se deberá reforzar la auto-monitorización de la glucemia.

Ácido acetilsalicílico, trombolíticos y betabloqueantes: Imidapril puede administrarse concomitantemente con ácido acetilsalicílico (cuando es usado como trombolítico), trombolíticos y betabloqueantes.

Antidepresivos tricíclicos, neurolépticos: Aumentan el efecto antihipertensor y hay riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).

Rifampicina: La administración de rifampicina reduce la concentración plasmática de imidaprilato, el metabolito activo del imidapril. Por tanto, podría disminuir el efecto antihipertensivo del imidapril.

Antiácidos: estos pueden inducir una menor biodisponibilidad del imidapril.

Simpaticomiméticos: pueden disminuir los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ECA; es necesario vigilar cuidadosamente a los pacientes para confirmar que se obtiene el efecto deseado.

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). Está contraindicado el uso de inhibidores de la ECA 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 inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo no ha sido concluyente; sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que estén planeando quedarse embarazadas deberán cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante el embarazo. Cuando se diagnostique un embarazo, deberá interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si procede, iniciar un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad humana (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hiperpotasemia) (ver sección 5.3).

Si se produce una exposición a los inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar una prueba de ultrasonidos de la función renal y del cráneo. Los lactantes cuyas madres hayan sido tratadas con los inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Puesto que no existe información disponible sobre el uso de imidapril durante la lactancia, no se recomienda su uso, siendo preferible un tratamiento alternativo que tenga un perfil de seguridad conocido para su uso durante la lactancia, especialmente en caso de madres que amamantan recién nacidos o prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Imidapril Qualigen sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se debe tener en cuenta la posibilidad ocasional de mareos o cansancio.

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La incidencia de reacciones adversas en pacientes hipertensos tratados con imidapril ha sido del 34%, y con placebo del 36%. En el grupo de imidapril fueron más frecuentes la tos, los mareos, la fatiga/somnolencia, la dispepsia y los vómitos.

Las reacciones adversas observadas y comunicadas durante el tratamiento con imidapril en los ensayos pre-aprobación se encuentran descritas en el cuadro de abajo. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Lista tabulada de reacciones adversas

Infecciones e infestaciones

Poco frecuentes Bronquitis, Infección vírica, Infección de las vías aéreas superiores

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raros Leucopenia, Anemia

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes Cefalea, vértigo, Fatiga/Somnolencia

Poco frecuentes Trastornos cerebrovasculares, Síncope, Parestesia

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes Palpitaciones

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes Tos

Poco frecuentes Rinitis

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náusea

Poco frecuentes Vómito, dolor epigástrico, dispepsia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes Rash, Prurito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes Dolor de pecho, dolor en las extremidades, edema (articular, periférico)

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: Hiperpotasemia, Aumento de la creatinina, aumento de la uremia, aumento de la GPT/ALAT, aumento de la Gamma-GT

Raros: Aumento de la amilasa en la sangre, aumento de la GOT/ASAT, reducción de la albúmina, aumento de la PA, reducción de la proteína sérica, insuficiencia de la función renal.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han observado las reacciones adversas siguientes con imidapril o con otros inhibidores de la ECA. Consultar también la sección 4.4 para evitar estas reacciones.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Rara vez, se han descrito neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia y anemia en pacientes que recibían inhibidores de la ECA. En pacientes con un déficit congénito de G-6-PDH, y en tratamiento con otros inhibidores de la ECA, se han descrito casos individuales de anemia hemolítica.

- Trastornos del sistema nervioso:

Ocasionalmente se han descrito mareos, cansancio y fatiga. Rara vez pueden producirse depresiones, trastornos del sueño, parestesias, impotencia, trastornos del equilibrio, confusión, zumbidos de oídos, visión borrosa, cefalea y alteraciones del gusto.

- Trastornos cardíacos:

Se puede producir una hipotensión grave tras iniciar el tratamiento o aumentar la dosis en ciertos grupos de riesgo. Junto con la hipotensión pueden sobrevenir síntomas como vértigo, sensación de debilidad, alteraciones de la visión y rara vez trastornos de la conciencia (síncope). Se han descrito casos individuales de taquicardia, palpitaciones, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y hemorragia cerebral con inhibidores de la ECA, todo ello, en asociación a la hipotensión producida.

- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Se ha comprobado que los inhibidores de la ECA inducen tos en un número importante de pacientes. Rara vez se produce disnea, sinusitis, rinitis, glositis, bronquitis, broncoespasmo y angioedema en las vías respiratorias superiores, y muy raramente puede producirse alveolitis alérgica/neumonía eosinofílica.

- *Trastornos gastrointestinales:*

En ocasiones se ha descrito diarrea, náusea, vómitos, gastritis, dolor abdominal, estreñimiento, sequedad de boca, ictericia colestática, hepatitis, pancreatitis, íleo, asociados a los inhibidores de la ECA.

Rara vez, se han descrito angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Los síntomas fueron dolor abdominal con o sin náusea o vómito.

- *Trastornos hepatobiliares:*

Los pacientes que tomaron inhibidores de la ECA desarrollaron ictericia o presentaron aumentos importantes de las enzimas hepáticas.

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Rara vez se han descrito reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, como prurito, exantema y urticaria.

Los inhibidores de la ECA fueron asociados con el inicio de un edema angioneurótico que afecta a la cara y los tejidos bucofaríngeos.

Con otros inhibidores de la ECA se han registrado casos de eritema multiforme, síndrome de Steven-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eflorescencias de tipo psoriasis y alopecia. Los síntomas cutáneos pueden acompañarse de fiebre, mialgias, artralgias, eosinofilia y/o aumento de los niveles de ANA.

- *Trastornos renales y urinarios:*

Rara vez aparece o se intensifica una insuficiencia renal. Se ha descrito insuficiencia renal aguda con otros inhibidores de la ECA.

- *Exploraciones complementarias*

En algunos pacientes se ha descrito disminución de la hemoglobina, del hematocrito, plaquetas y leucocitos, así como aumento de las enzimas hepáticas, de la bilirrubina sérica y de la creatin-fosfoquinasa (CPK). Puede observarse aumento del potasio sérico, debido a que el imidapril provoca descenso de la secreción de la aldosterona. Incrementos de la urea en la sangre y de la creatinina plasmática, pueden ocurrir especialmente en caso de insuficiencia renal y son reversibles con la retirada del fármaco.

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. Sobredosis

Los síntomas de sobredosis consisten en hipotensión grave, shock, estupor, bradicardia, trastornos electrolíticos e insuficiencia renal. Tras la ingestión de una sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. Hay que vigilar con frecuencia la creatinina y los electrolitos séricos. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y la gravedad de los síntomas. Cuando la ingestión es reciente hay que adoptar medidas para prevenir la absorción y favorecer la eliminación, como lavado gástrico y administración de adsorbentes y sulfato sódico en los 30 minutos siguientes a la toma del medicamento.

Si se produce hipotensión, hay que colocar al paciente en postura de shock y administrar con rapidez suplementos de sal y volumen para su reposición. Es necesario considerar el tratamiento con angiotensina II. La bradicardia o las reacciones vagales intensas deben tratarse con atropina. Cabe considerar el uso de un marcapasos. El imidapril y el imidaprilato se eliminan de la circulación mediante hemodiálisis. Se debe evitar el uso de membranas de poliacrilonitrilo de hiperflujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidores de la ECA, código ATC: C09A A16.

Mecanismo de acción

El efecto hipotensor del imidapril en la hipertensión parece obedecer fundamentalmente a la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona en plasma. La renina es una enzima endógena sintetizada por los riñones y que se deposita en el torrente circulatorio, donde convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, un decapeptido relativamente inactivo. A continuación, la angiotensina I se convierte en angiotensina II gracias a la acción de la enzima convertidora de la angiotensina, una peptidilpeptidasa. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor, responsable de la vasoconstricción y del aumento de la presión arterial, así como de la estimulación de la glándula adrenal para secretar aldosterona. La inhibición de la ECA disminuye la concentración plasmática de angiotensina II, lo que se traduce en una disminución de la actividad vasopresora y en una reducción de la secreción de aldosterona.

Aunque esa última disminución es pequeña, se pueden producir ligeros incrementos de las concentraciones séricas de potasio, junto con pérdida de sodio y de líquidos. La supresión de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina aumenta la actividad de la renina plasmática.

Otra función de la enzima convertidora es degradar la bradicinina, un potente péptido vasodilatador del grupo de las cininas, en metabolitos inactivos. Por tanto, la inhibición de la ECA aumenta la actividad del sistema circulante y local de la calcireína-cinina, lo que contribuye a la vasodilatación periférica al activar el sistema de las prostaglandinas. Es posible que este mecanismo participe en el efecto hipotensor de los inhibidores de la ECA y sea responsable de algunos efectos adversos.

Efectos farmacodinámicos

La administración de imidapril a pacientes hipertensos reduce la presión arterial en sedestación, decúbito supino y bipedestación aproximadamente en el mismo grado, sin incremento compensador de la frecuencia cardiaca. El efecto hipotensor máximo se observa 6-8 horas después de la toma del fármaco. La consecución de una reducción óptima de la presión arterial puede requerir varias semanas de tratamiento en algunos pacientes. Los efectos antihipertensivos se mantienen durante el tratamiento a largo plazo. La interrupción brusca del tratamiento no se ha asociado con un rápido aumento de la presión arterial.

Se observa un aumento del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular se halla por lo general inalterada.

Eficacia clínica y seguridad

Los inhibidores de la ECA son efectivos incluso en pacientes hipertensos con niveles bajos de renina. Aunque los efectos antihipertensivos han sido detectados en todas las razas estudiadas, los pacientes hipertensos de raza negra (habitualmente una población con niveles de renina bajos) presentaron una tasa de respuesta media más baja al tratamiento en monoterapia con un IECA que los pacientes no negros. Esta diferencia desaparece cuando se añade un diurético.

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

Absorción

Después de la administración oral, el imidapril se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y alcanza su concentración plasmática máxima en un plazo de dos horas. Las concentraciones plasmáticas descienden de manera monofásica, con una semivida de eliminación aproximada de 2 horas.

La absorción se acerca al 70%. Las comidas ricas en grasas disminuyen significativamente la absorción del imidapril.

Distribución

La unión del imidapril y el imidaprilato a las proteínas fue moderada (85% y 53%, respectivamente).

Biotransformación, Eliminación

El imidapril se hidroliza fundamentalmente en su metabolito farmacológicamente activo, el imidaprilato. La concentración plasmática máxima de imidaprilato se alcanza en un plazo de 7 horas. Dichas concentraciones descienden de manera bifásica, con una semivida inicial de 7-9 horas y una semivida terminal de más de 24 horas. La biodisponibilidad absoluta del imidaprilato es del 42% aproximadamente. Tras la administración oral del compuesto radiomarcado, cerca del 40% de la radiactividad total se excreta en la orina y alrededor del 50% en las heces.

Linealidad

Tras una dosis oral única la absorción oral del imidapril es lineal desde al menos 10 mg hasta 240 mg, a tenor de los datos plasmáticos y de excreción urinaria.

Insuficiencia renal

Tras dosis múltiples, se alcanzan concentraciones de imidaprilato en estado estacionario, una vez transcurridos cinco días desde la primera administración de imidapril. En pacientes con insuficiencia renal

se han observado mayores niveles plasmáticos y mayores valores de AUC de imidapril e imidaprilato. En enfermos con un aclaramiento de creatinina de 30-80 ml/min se ha observado un incremento de dos veces del AUC de imidaprilato, mientras que en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 10-29 ml/min el aumento ha sido casi de diez veces, la cifra normal. La experiencia en todos los grados de insuficiencia renal es muy limitada. No existe experiencia con la dosis de 20 mg en la insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, el AUC del imidapril y el imidaprilato fue ligeramente mayor que en sujetos normales, mientras que el t_{max} fue semejante en los dos grupos. Por otro lado, el $t_{1/2}$ del imidaprilato, pero no el del imidapril, aumentó significativamente en los pacientes con insuficiencia hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado efectos específicos en estudios breves (como los estudios de mutagénesis) o en estudios de toxicidad a largo plazo (como los estudios de carcinogénesis) que aporten datos importantes adicionales a los disponibles procedentes del uso en el ser humano.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

En estudios de reproducción animal el imidapril no se caracterizó por signos claros de fetotoxicidad, si bien en crías de rata se observaron retraso del crecimiento prenatal y disminución del aumento de peso corporal con 1.500 mg/kg. La fertilidad de ratas macho y hembra no experimentó alteraciones. Los estudios de teratogénesis en ratas y conejos no han revelado potencial teratogéno.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Hidrógeno fosfato de calcio anhidro
Almidón de maíz pregelatinizado
Croscarmelosa sódica
Diestearato de glicerol.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original. No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de aluminio/aluminio .

Envases con 14, 28 y 56 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69
08970 Sant Joan Despí (Barcelona) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2018

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