

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lidaltrin 5 mg comprimidos recubiertos con película
Lidaltrin 20 mg comprimidos recubiertos con película
Lidaltrin40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lidaltrin 5 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 5 mg de quinapril (como hidrocloreuro).
Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 38 mg.

Lidaltrin 20 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 20 mg de quinapril (como hidrocloreuro).
Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 33,3 mg.

Lidaltrin 40 mg comprimidos recubiertos con película
Cada comprimido contiene 40 mg de quinapril (como hidrocloreuro).
Excipientes con efecto conocido: Lactosa monohidrato, 66,7 mg.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Lidaltrin 5 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido ovalado, biconvexo, de color amarillo, con ranura y grabado “5” en ambas caras.

Lidaltrin 20 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido redondo, biconvexo, de color amarillo, con ranura en ambas caras y grabado “20” en una cara.

Lidaltrin 40 mg comprimidos recubiertos con película: Comprimido ovalado, biconvexo, de color marrón rojizo, grabado “40” en una cara y “PD535” en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- **Hipertensión:** Lidaltrin está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. Lidaltrin 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:** Lidaltrin es efectivo en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva cuando se administra asociado a un diurético y/o a un glucósido cardiaco.

4.2 Posología y forma de administración

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

■ Hipertensión

- Monoterapia: La dosis inicial recomendada de Lidaltrin 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 de 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 Lidaltrin de hasta 80 mg/día.
- Tratamiento concomitante con diuréticos: En los pacientes que al mismo tiempo reciban diuréticos, la dosis inicial recomendada de Lidaltrin es de 5 mg, siendo modificada (según se describe anteriormente) hasta conseguir la respuesta óptima (ver sección 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

■ Insuficiencia cardiaca congestiva

Lidaltrin está indicado como terapia coadyuvante asociada a diuréticos y/o glicósidos cardiacos. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es 5 mg una vez al día. A continuación, el paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado para descartar hipotensión sintomática. Si la dosis inicial de Lidaltrin es bien tolerada, los pacientes podrán ser titulados hasta la dosis efectiva, generalmente de 20 a 40 mg/día administrados como dosis única o divididos 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 Lidaltrin 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, Lidaltrin 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:

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

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

4.3 Contraindicaciones

Lidaltrin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. y en pacientes con historia de angioedema relacionado con el consumo previo de otro inhibidor de la ECA (enzima conversor de angiotensina). No se ha evaluado la sensibilidad cruzada con otros inhibidores de la ECA.

Lidaltrin está asimismo contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

El uso concomitante de Lidaltrin 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

- 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 1:1000 (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 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 inhibidor de la ECA.
- 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 ser evitada, ya sea utilizando otros antihipertensivos u otras membranas de hemodiálisis.

■ 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 cardíaca congestiva, los cuales tienen riesgo de hipotensión excesiva, el tratamiento con quinapril debe iniciarse a la dosis recomendada bajo estricta supervisión médica; estos pacientes deben de 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 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 Lidaltrin, 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 Lidaltrin. 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 enfermedad del colágeno vascular. Raramente se ha descrito agranulocitosis durante 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 leucocitos plasmáticos.

■ Morbilidad y mortalidad fetal / neonatal

Ver sección 4.6.

■ Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de quinapril en niños no ha sido establecida.

■ Empleo en geriatría

La edad sola no parece afectar a la eficacia o perfil de seguridad de quinapril. Por ello, la dosis inicial recomendada de quinapril 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 para 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 a la edad. En estudios controlados y no controlados, donde el 21% de pacientes tenía ≥ 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.

● Embarazo

No se debe iniciar ningún tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. Salvo que se considere esencial continuar el tratamiento con el inhibidor 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 el inhibidor de la ECA y, si procede, se iniciará tratamiento alternativo (ver secciones 4.3. y 4.6.)

● 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 solo 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.

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 cardiaca 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 azotemia 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 de 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 incremento sérico del nitrógeno uréico 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 cardiaca 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.

■ Hiperkaliemia 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 hipokalemia inducida por los diuréticos tiazídicos. Lidaltrin no ha sido estudiado en tratamiento concomitante con diuréticos ahorradores de potasio. Debido al riesgo teórico de potenciales aumentos de 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 la 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 para el diagnóstico diferencial de la tos.

■ Cirugía / 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 angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina, creando una hipotensión que puede ser corregida mediante expansión de volumen plasmático.

Advertencia sobre excipientes

Estos medicamentos contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar estos medicamentos.

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 Lidaltrin 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 tomará en cuenta cuando se prescriban Lidaltrin 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.

■ Medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

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).

■ 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, triamterene, amiloride), 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).

■ **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 los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4.). Está contraindicado el uso de los 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 los 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. A menos que se considere esencial continuar el tratamiento con el inhibidor 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 el inhibidor de la ECA y, si procede, se iniciará tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a los inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo 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.).

En caso de que exista 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 han estado en tratamiento con inhibidores de la ECA deberán ser cuidadosamente monitorizados por si se produce hipotensión (ver secciones 4.3. y 4.4.).

Lactancia

Los muy limitados datos farmacocinéticos demuestran concentraciones muy bajas en la leche materna (ver sección 5.2.). A pesar de que estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, no se recomienda el uso de Lidaltrin durante la lactancia en prematuros ni tampoco tras las primeras semanas en recién nacidos, debido al hipotético riesgo de efectos cardiovasculares y renales y a que no se dispone de experiencia clínica suficiente.

En el caso de recién nacidos el uso de Lidaltrin durante la lactancia deberá valorarse en función de la necesidad del tratamiento para la madre, debiéndose mantener una cuidadosa observación del recién nacido por si aparecen efectos adversos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad para realizar actividades tales como conducir o manejar maquinaria 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 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.

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

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

Los acontecimientos adversos 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 acontecimientos adversos 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 en estudios controlados

% Acontecimientos adversos	<u>Quinapril ± Diurético</u>		<u>Monoterapia</u>	<u>Placebo</u>
	Total N=3.203*	≥ 65 años N=655	% N=2005**	% 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
Nauseas y/o 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.

Los siguientes acontecimientos adversos (probablemente, posiblemente, claramente relacionados 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: Sequedad de boca o garganta, 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: Infecciones 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 raras

Se ha comunicado angioedema* (0,1%) en los pacientes tratados con quinapril (ver secciones 4.3 y 4.4). Mientras que se han descrito casos de neumonitis eosinófila*, 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 1.400 a 4.280 mg/kg.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la 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: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la ECA, monofármacos

Código ATC: C09A A06

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 cardíaca. 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 período de 24 horas entre dosis y continúan en el tratamiento a largo plazo.

La valoración hemodinámica realizada en pacientes hipertensos ha indicado que la disminución de la 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 cardíaca, índice cardíaco, flujo plasmático renal, tasa de filtración glomerular o fracción de filtración.

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

Los efectos terapéuticos parecen ser idénticos para pacientes 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 cardíaca, el tratamiento con quinapril 40 mg/día mejoró la disfunción endotelial coronaria de estos pacientes reduciendo significativamente la vasoconstricción producida por la acetilcolina (Estudio TREND).

Los 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, incluido la estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. El mecanismo de acción de quinapril en humanos y animales es inhibir la actividad de la ECA circulante y tisular, disminuyendo la actividad vasoconstrictora y la secreción de aldosterona. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conlleva un incremento en la actividad de renina plasmática (ARP).

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

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

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

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 y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración oral, quinapril se absorbe rápidamente, observándose el pico de concentración plasmática de quinapril al cabo de 1 hora. Basándose en la recuperación de quinapril y sus metabolitos en orina, se observa que hasta el 60% de una dosis de quinapril oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. El 38% del quinapril administrado oralmente se transforma en quinaprilato. Quinapril tiene una vida media aparente de eliminación de alrededor de 1 hora. El pico plasmático de quinaprilato se observa aproximadamente a las 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 3 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 sección 4.2.). Las concentraciones de quinaprilato disminuyen en pacientes con cirrosis alcohólica debido a un déficit en la desesterificación del quinapril.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El clorhidrato 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 del 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. 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

Lidaltrin 5 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato.
Carbonato de magnesio pesado (E504)
Gelatina (E441)
Estearato de magnesio (E572)
Crospovidona.

Recubrimiento de color

Hipromelosa (E464)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Hidroxipropilcelulosa (E463)
Macrogol 400
Cera candelilla (E902)

Lidaltin 20 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato.
Carbonato de magnesio pesado (E504)
Gelatina (E441)
Estearato de magnesio (E572)
Crospovidona.

Recubrimiento de color

Hipromelosa (E464)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Macrogol 400
Cera candelilla (E902)

Lidaltin 40 mg comprimidos recubiertos con película

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato.
Carbonato de magnesio pesado (E504)
Gelatina (E441)
Estearato de magnesio (E572)
Crospovidona.

Recubrimiento de color

Hipromelosa (E464)
Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Hidroxipropilcelulosa (E463)
Macrogol 400
Cera candelilla (E902)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar protegido de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Lidaltrin 5 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 60 comprimidos en blisters.

Lidaltrin 20 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 28 comprimidos en blisters.

Lidaltrin 40 mg comprimidos recubiertos con película: Envase con 28 comprimidos en blisters.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LACER, S.A.
C/. Sardenya, 350
08025 Barcelona (España).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lidaltrin 5 mg comprimidos recubiertos con película, N° de Reg. 59.202

Lidaltrin 20 mg comprimidos recubiertos con película, N° de Reg. 59.203

Lidaltrin 40 mg comprimidos recubiertos con película, N° de Reg. 61.672

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

Lidaltrin 5 mg y Lidaltrin 20 mg comprimidos recubiertos con película:

27 de Noviembre de 1991

Última revalidación: 27 de Junio de 2008

Lidaltrin 40 mg comprimidos recubiertos con película

23 de Enero de 1998

Última revalidación: 27 de Junio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2016