



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Quinapril
Fecha de la última revisión: 09 de Junio de 2015
Fecha Efectiva: 21 de Noviembre de 2016
Versión CDS: 11.0 + 12.0

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

ACCUPRIL

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Quinapril

Las tabletas contienen clorhidrato de quinapril equivalente a 10, 20 y 40 mg de quinapril.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tabletas Recubiertas

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca que no responden a la terapia convencional

Hipertensión

Quinapril está indicado en el tratamiento de la hipertensión. Es eficaz como monoterapia o administrado concomitantemente con diuréticos tiazídicos o betabloqueadores en pacientes con hipertensión.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Quinapril es eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva cuando se administra concomitantemente con un diurético y/o con un glucósido cardíaco.

4.2 Posología y Método de Administración

Hipertensión:

Monoterapia: La dosis inicial recomendada de quinapril para pacientes que no estén recibiendo diuréticos es de 10 mg ó 20 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, se puede incrementar la dosis del paciente (doblando la dosis) a una dosis de mantenimiento de 20 mg/día ó 40 mg/día, generalmente suministrada a manera de una dosis única diaria o puede dividirse en dos dosis. Generalmente, los ajustes de la dosificación deberán efectuarse a intervalos de cuatro semanas. El control a largo plazo se mantiene en la mayoría de los pacientes con un régimen de dosificación de una dosis

única diaria. Se sabe de pacientes que han sido tratados con dosis de hasta 80 mg/día de quinapril.

Diuréticos Concomitantes: En pacientes quienes deban continuar el tratamiento con un diurético, la dosificación inicial recomendada de quinapril es de 5 mg la cual luego podrá ajustarse (en la forma antes descrita) hasta obtener la respuesta clínica óptima. (Véase Sección 4.5 **Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

Quinapril esta indicado como terapia coadyuvante con diuréticos y/o glucósidos cardíacos. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es de 5 mg dos veces al día, después de lo cual el paciente deberá ser vigilado estrechamente en cuanto a la aparición de hipotensión sintomática. Si la dosis inicial de quinapril es bien tolerada, la dosis se podrá incrementar hasta lograr una dosis eficaz, usualmente una entre 10 mg/día y 40 mg/día suministrada en dos dosis iguales divididas con la terapia concomitante.

Uso en Pacientes con Deterioro Renal:

Véase Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones para su Uso**. Los datos de su farmacocinética indican que la eliminación de quinapril es dependiente del estado de la función renal. La dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg en pacientes con una tasa de depuración de creatinina superior a 30 mL/min, y de 2.5 mg en pacientes con una depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. Si la dosis inicial es bien tolerada, quinapril puede administrarse al siguiente día en un régimen de dosificación de dos veces al día. En ausencia de hipotensión excesiva o de un deterioro significativo de la función renal, la dosis puede incrementarse a intervalos semanales con base en la respuesta clínica y hemodinámica observada. Las dosis iniciales recomendadas, basadas en la información clínica y los datos farmacocinéticos obtenidos en pacientes con deterioro renal son las siguientes:

<u>Depuración de Creatinina (mL/min)</u>	<u>Dosis Inicial Máxima Recomendada (mg)</u>
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*

*La experiencia a la fecha es insuficiente como para que permita sugerir recomendaciones de dosificación específicas para esta clase de pacientes.

Uso en Personas de Edad Avanzada:

La edad por si misma parece no afectar el perfil de eficacia o de seguridad de quinapril. Por lo tanto, la dosis inicial recomendada de quinapril en pacientes de edad avanzada es de 10 mg suministrados una vez al día, seguido de un incremento o ajuste de la dosis hasta obtener la respuesta óptima.

Uso en Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de quinapril en pacientes pediátricos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con historia de angioedema relacionado con

tratamientos previos con un inhibidor de la ECA.

Contraindicado en combinación con Sacubitril/Valsartan debido al incremento del riesgo de angioedema.

Embarazo, mujeres que deseen quedar en embarazo, mujeres en edad fértil que no estén utilizando anticonceptivos adecuadamente, lactancia, niños.

Debe administrarse en mujeres en edad reproductiva solo si estas pacientes tienen baja posibilidad de concebir y han sido informadas de los potenciales daños sobre el feto (véase sección 4.6: **Uso durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia**).

No administre quinapril en combinación con aliskireno:

- En pacientes diabéticos
- En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular, (TFG), <60 mL/min/1,73 m²).
- En pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L)
- En pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva

No administre quinapril en combinación con bloqueadores de receptores de angiotensina u otros inhibidores de la ECA:

- En pacientes diabéticos con daño de órgano diana
- En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG <60 mL/min/1,73 m²)
- En pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L)
- En pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva

4.4 Advertencias y Precauciones para su Uso.

Angioedema de Cabeza y Cuello: Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo aquí el 0,1% de los pacientes que reciben quinapril. En caso de que se presente estridor laríngeo o angioedema de la cara, lengua, o en la glotis, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con quinapril, y el paciente deberá tratarse apropiadamente en concordancia con las medidas de atención médica aceptadas, y deberá ser objeto de cuidadosa observación hasta que desaparezca la inflamación. En los casos en que la inflamación se limite a la cara y los labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento alguno; los antihistamínicos pueden ser útiles para aliviar los síntomas. El angioedema acompañado de un compromiso laríngeo puede tener consecuencias fatales. Cuando exista compromiso de la lengua, glotis o laringe y haya probabilidades de que se llegue hasta la obstrucción de las vías aéreas, deberá administrarse rápidamente un tratamiento de urgencia que incluya, sin excluir aquí otras medidas posibles, la administración subcutánea de una solución de adrenalina (epinefrina) 1:1000 (0.3 - 0.5 mL).

Se ha reportado que pacientes de raza negra, quienes recibieron un tratamiento con un inhibidor de la ECA, presentaron una incidencia superior de angioedema, en comparación con pacientes de otras razas. Debe anotarse también que en estudios clínicos controlados, los inhibidores de la ECA exhiben un efecto sobre la presión sanguínea, el cual es menor en los pacientes de raza negra que en pacientes de otras razas. La

incidencia de angioedema en pacientes de raza negra y en pacientes de otras razas durante un tratamiento con quinapril, fue calculada con base en dos estudios clínicos de gran tamaño y de etiqueta abierta, los cuales evaluaron la eficacia de quinapril en el manejo de la hipertensión. En uno de los estudios, en donde se evaluaron 1656 pacientes de raza negra y 10583 de otras razas, la incidencia de angioedema, sin tener en cuenta la asociación con el tratamiento con quinapril, fue del 0.3% en los pacientes de raza negra, y del 0.39% en los pacientes de otras razas. En el otro estudio, (1443 pacientes de raza negra y 9300 de otras razas) la incidencia de angioedema fue del 0.55% en los pacientes de raza negra, y 0.17% en los pacientes de otras razas.

Los pacientes que tomen un inhibidor de la diana de la rapamicina en células de mamíferos (mTOR, por sus siglas en inglés) (p. ej., temsirolimus) o de forma concomitante un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (p. ej. vildagliptina) o un inhibidor de la endopeptidasa neutral pueden incrementar el riesgo de presentar angioedema. Debe ejercer precaución al iniciar un tratamiento con inhibidores de mTOR o de DPP-IV o de un inhibidor de la endopeptidasa neutral en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ECA.

Angioedema Intestinal: Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Dichos pacientes presentaron dolor abdominal (acompañado o no de náuseas o vómito). En algunos casos, los pacientes no contaban con antecedentes de angioedema facial y, sus niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos como escaneo abdominal por Tomografía Computarizada (TC) o ultrasonido, o mediante una cirugía, y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. Deberá incluirse el angioedema intestinal en el diagnóstico diferencial de pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Aquellos pacientes con una historia de angioedema no asociado con un tratamiento con inhibidores de la ECA, pueden presentar un riesgo elevado de desarrollar angioedema en tanto reciban un inhibidor de la ECA.

Reacciones anafilactoides:

Des-sensibilización: Aquellos pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante un tratamiento de des-sensibilización contra el veneno de himenópteros, pueden presentar reacciones anafilactoides sostenidas, las cuales pueden poner en riesgo su vida. En este mismo grupo de pacientes, tales reacciones se han evitado con el hecho de suspender temporalmente el tratamiento con los inhibidores de la ECA, no obstante, dichas reacciones reaparecerán cuando se expongan inadvertidamente ante un nuevo reto sensibilizante.

Aféresis de Lipoproteínas de baja densidad: Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA y los cuales fueron sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) mediante absorción con dextrano-sulfato.

Hemodiálisis: La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes hemodializados usando ciertas membranas de alto flujo (tales como las membranas de poliacrilonitrilo), tienen la probabilidad de experimentar reacciones anafilactoides ante un tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Esta combinación deberá evitarse, ya sea

mediante el uso de drogas antihipertensivas alternativas, ó de membranas alternativas para la hemodiálisis.

Doble bloqueo del sistema renina angiotensina: el doble bloqueo del sistema renina angiotensina (SRA) con bloqueadores de receptores de la angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno está asociado con el incremento en los riesgos de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la falla renal aguda), por lo que no se debe utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARAll o Aliskireno), excepto en aquellos casos en que se considere imprescindible en cuyo caso se debe hacer bajo vigilancia médica especializada y control estricto de la función renal, el balance electrolítico, y tensión arterial (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

No se recomienda el uso de la terapia combinada de IECA con ARA II, en particular en pacientes con nefropatía diabética.

Hipotensión:

Se observó hipotensión sintomática en casos muy ocasionales de pacientes con hipertensión no complicada tratados con quinapril, sin embargo, dicha hipotensión puede constituir una consecuencia posible de la terapia de inhibición de la ECA en aquellos pacientes con depleción de volumen/sal, como los son los pacientes previamente tratados con diuréticos, los pacientes que tengan una restricción en el consumo de sal en la dieta, o aquellos bajo diálisis.

Aquellos pacientes que ya estén recibiendo diuréticos cuando se inicie el tratamiento con quinapril, pueden desarrollar hipotensión sintomática. En aquellos pacientes que reciben un diurético, es importante, en lo posible, suspender dicho diurético durante 2 o 3 días antes de iniciar el tratamiento con quinapril. Si la presión sanguínea no logra controlarse con quinapril solo, se debe reanudar la terapia diurética. Si no es posible retirar el diurético, comenzar el tratamiento con quinapril usando una dosis inicial baja. (Véase Sección 4.5 **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, quienes están en riesgo de hipotensión excesiva, la terapia con quinapril deberá iniciarse a la dosis recomendada y bajo estrecha supervisión médica. Tales pacientes deberán ser objeto de una vigilancia continua durante las primeras 2 semanas del tratamiento y cada vez que se incremente la dosificación del quinapril.

Si ocurre hipotensión sintomática, el paciente se deberá colocar en posición supina y, si es necesario, se debe administrar una infusión de solución salina normal intravenosa. Una respuesta hipotensora transitoria no constituye de por sí una contraindicación para dosis posteriores. Sin embargo, se debe considerar el empleo de dosis menores de quinapril, o de cualquier terapia diurética concomitante, en caso de que ocurra este evento.

Neutropenia/Agranulocitosis: En raros casos, los inhibidores de la ECA se han asociado con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada. Sin embargo, tales eventos han sido más frecuentemente observados en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si también presentan enfermedad del colágeno vascular.

Se ha reportado agranulocitosis en muy raras ocasiones durante el tratamiento con

quinapril. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, debe considerarse el monitoreo del recuento de leucocitos en los pacientes con enfermedad del colágeno vascular y/o con enfermedad renal.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal: Véase Sección **4.6 Uso Durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia.**

Función Renal Deteriorada: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona se pueden anticipar cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores ECA, entre los que se incluye el quinapril, puede ir asociado con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte. **(Ver sección 4.8 efectos indeseables)**

La vida media del quinaprilato se prolonga a medida que decae la depuración de creatinina. Aquellos pacientes con una depuración de creatinina menor de 60 mL/min, requieren una dosis inicial menor de quinapril (Véase Sección 4.2 **Posología y Método de Administración**). Las dosis en estos pacientes se deberán ajustar hacia una superior con base en la respuesta terapéutica, y se deberá controlar estrictamente la función renal, si bien los estudios iniciales no indican que quinapril produce un deterioro adicional de la función renal.

Algunos pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca, pero sin enfermedad vascular renal pre-existente y manifiesta, han desarrollado incrementos en los niveles de nitrógeno uréico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina sérica, generalmente de carácter leve y transitorio, especialmente cuando el quinapril se ha suministrado concomitantemente con un diurético. Esto tiene mayor probabilidad de que suceda en pacientes con deterioro renal pre-existente. Puede requerirse la reducción de la dosificación, y/o la discontinuación del diurético y/o de quinapril.

En estudios clínicos realizados en pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han observado incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo y en la creatinina sérica en algunos pacientes después de un tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos incrementos fueron casi siempre reversibles después de suspender el inhibidor de la ECA, y/o el tratamiento con el diurético. En tales pacientes, la función renal se deberá controlar durante las primeras semanas del tratamiento. **(Ver sección 4.8 efectos indeseables)**

Función Hepática Deteriorada: Quinapril deberá usarse con cautela cuando se combine con un diurético, en aquellos pacientes con deterioro de la función hepática o con enfermedad hepática progresiva, puesto que alteraciones menores en el balance electrolítico y en los fluidos pueden precipitar coma hepático. El metabolismo de quinapril a quinaprilato es normalmente dependiente de la esterasa hepática. Las concentraciones de quinaprilato se reducen en pacientes con cirrosis hepática debido al deterioro de la desesterificación del quinapril.

Hiperpotasemia: Tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, los pacientes bajo terapia con quinapril pueden presentar un incremento en los niveles séricos de potasio. Debido al riesgo de potenciar el incremento del potasio sérico, se recomienda tener cautela al iniciar quinapril en terapia concomitante con diuréticos ahorradores de potasio u

otros fármacos que se conozca que pueden incrementar los niveles de potasio sérico. Adicionalmente se recomienda monitorizar estrechamente los niveles séricos de potasio en estos pacientes (véase sección 4.5 **Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**). Quinapril al ser administrado con diuréticos tiazídicos puede reducir la hipopotasemia inducida por estos medicamentos.

Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés): El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) e hiponatremia posterior se han observado en algunos pacientes tratados con otros inhibidores de la ECA. Se recomienda que los niveles séricos de sodio sean controlados regularmente en los ancianos y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Hipoglicemia y Diabetes: Los inhibidores de la ECA se han asociado con la aparición de hipoglicemia en pacientes diabéticos, bajo tratamiento con insulina o con agentes hipoglicemiantes orales. Puede requerirse el monitoreo estrecho de los pacientes diabéticos.

Tos: Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, entre los cuales se incluye el quinapril. Típicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por un inhibidor de la ECA deberá considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/Anestesia: Debe tenerse precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o anestesia, dado que se ha demostrado que los inhibidores de la ECA bloquean la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Esto puede conducir a hipotensión que puede corregirse mediante expansión del volumen.

Información para Pacientes

Embarazo: No debe usarse quinapril en las mujeres embarazadas, las que tienen la intención de embarazarse o las que podrían quedar embarazadas y que no están usando un método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que pueden causar un daño severo o incluso causar la muerte al feto en desarrollo (ver la sección 4.3 **Contraindicaciones** y la sección 4.4 **Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**, Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal).

Angioedema: El uso de inhibidores de la ECA, especialmente después de la primera dosis, puede provocar angioedema, incluyendo edema laríngeo. Los pacientes deben ser advertidos al respecto y deberán informar en forma inmediata la presencia de todo signo o síntoma que sugiera angioedema (hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, y dificultad para deglutir o respirar) así como también deberán suspender inmediatamente el uso de quinapril hasta consultar con su médico.

Hipotensión: Los pacientes deben ser advertidos sobre la necesidad de informar a su médico si experimentan aturdimiento, especialmente durante los primeros días de la terapia con quinapril. Si se presenta un síncope, los pacientes no deben tomar más la medicación sino hasta que hayan consultado con su médico.

A todos los pacientes se les deberá advertir que el consumo inadecuado de líquidos, la

traspiración excesiva o la deshidratación pueden dar lugar a una disminución excesiva en la tensión arterial, debido a una reducción en el volumen de líquidos. Otras causas de depleción de líquidos, tales como el vómito o la diarrea, pueden causar también una disminución de la tensión arterial. En estos casos, se deberá instruir a los pacientes para que consulten con su médico tales eventos.

Hiperpotasemia: A los pacientes se les deberá informar acerca de no usar suplementos de potasio, ni sustitutos de la sal que contengan potasio, sin consultar previamente con su médico.

Neutropenia: A los pacientes se les debe recomendar el reporte oportuno de cualquier signo de infección (v.g., dolor de garganta, fiebre), puesto que ésta puede ser un signo de neutropenia.

Cirugía/Anestesia: Los pacientes que planeen someterse a cirugía y/o anestesia, deberán informar al médico que están recibiendo tratamiento con un inhibidor de la ECA.

NOTA: Al igual que con muchas otras drogas, se aconseja suministrar a los pacientes tratados con quinapril ciertas recomendaciones. Tales recomendaciones tienen el propósito de ayudar a lograr un uso seguro y eficaz de este medicamento. No se trata de revelar todos los efectos secundarios ni los efectos pretendidos.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Tetraciclinas y otros productos medicinales que interactúan con el magnesio: La coadministración de tetraciclina con quinapril redujo aproximadamente en un 28 - 37% la absorción de tetraciclina. La reducción de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio como un excipiente en la formulación de quinapril. Esta interacción debe considerarse en caso de co-prescribirse quinapril + tetraciclina.

Litio: Se han reportado niveles séricos incrementados de litio y síntomas de toxicidad por litio en pacientes que reciben terapia concomitante de litio con inhibidores de la ECA, debido al efecto de pérdida de sodio causado por estos agentes. Estas drogas se deberán coadministrar con precaución y se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles séricos de litio. Si se usa también un diurético, éste puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio.

Antiinflamatorios no esteroideos incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: En los pacientes ancianos, con volumen disminuido (entre ellos los que están bajo tratamiento diurético) o con compromiso de la función renal, la coadministración de agentes/fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) como los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con inhibidores de la ECA, incluido quinapril, pueden producir deterioro de la función renal hasta insuficiencia renal aguda. Estos efectos son usualmente reversibles. Debe monitorearse periódicamente la función renal en pacientes que están recibiendo tratamiento con quinapril y AINES.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluido quinapril puede verse atenuada por los AINES.

Otros medicamentos conocidos que causan angioedema: Los pacientes que tomen un mTOR (p. ej., temsirolimus) o un DPP-IV (p. ej., vildagliptina) o un inhibidor de la

endopeptidasa neutral de forma concomitante pueden presentar un riesgo elevado de angioedema. Debe ejercer precaución al iniciar un tratamiento con inhibidores de mTOR o DPP-IV o un inhibidor de la endopeptidasa neutral en un paciente que ya esté tomando un inhibidor de la ACE.

Otros agentes: No ocurrieron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando se administró quinapril concomitantemente con propranolol, hidroclorotiazida, digoxina o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medido en función del tiempo de protrombina) no varió significativamente con la coadministración de quinapril en un régimen de dos veces al día.

La co-administración de múltiples dosis de 10 mg de atorvastatina con 80 mg de quinapril no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en estado de equilibrio de la atorvastatina.

Terapia Diurética Concomitante: Tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, los pacientes bajo terapia con diuréticos, especialmente aquellos a quienes recientemente se les haya instituido dicha terapia con diuréticos, pueden experimentar ocasionalmente una excesiva reducción de la presión sanguínea luego de iniciar la terapia con quinapril. Los efectos hipotensores después de la primera dosis de quinapril pueden minimizarse si se discontinúa el diurético unos pocos días antes de la iniciación de la terapia. Si no es posible discontinuar el diurético, la dosis inicial de quinapril deberá reducirse. En los pacientes en quienes se continúe suministrando un diurético, se debe proporcionar supervisión médica hasta por 2 horas después de administrar la dosis inicial de quinapril (Véase Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones para su Uso**, y Sección 4.2 **Posología y Método de Administración**).

Agentes que Incrementan el Potasio Sérico: El quinapril es un inhibidor de la ECA capaz de reducir los niveles de aldosterona, lo cual a su vez, puede dar como resultado retención de potasio. Por lo tanto, la terapia concomitante de quinapril con diuréticos ahorradores de potasio (v.g., espironolactona, triamtereno, amilorida), suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros fármacos conocidos que incrementen los niveles de potasio sérico, deberá usarse con precaución y se deberán monitorear apropiadamente los niveles de potasio sérico. (Véase Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones para su Uso**). En los pacientes de edad avanzada o que tienen comprometida la función renal, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA con trimetoprim / sulfametoxazol se ha asociado con hiperpotasemia severa, la cual se cree es debido al trimetoprim. Por lo tanto se debe tener precaución al administrar quinapril concomitantemente con productos que contengan trimetoprim y se debe tener una adecuada supervisión de los niveles séricos de potasio.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina: El doble bloqueo del RAS con bloqueadores de receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o aliskireno se ha relacionado con un aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Vigile atentamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes bajo quinapril y otros agentes que afecten el RAS.

No administre quinapril en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, en

pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG <60 ml/min/1,73 m²), en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

No administre quinapril en combinación con bloqueadores de receptores de la angiotensina u otros inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos con daño de órgano diana, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (TFG <60 ml/min/1,73 m²), en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

4.6 Uso durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia

Embarazo:

Quinapril está contraindicado en Embarazo (ver la **sección 4.3 Contraindicaciones**). Los inhibidores de la ECA pueden ocasionar morbilidad y mortalidad fetal/neonatal cuando se administren a mujeres en embarazo. Deberá suspenderse el tratamiento con la droga en caso de que una mujer quede embarazada mientras recibe quinapril.

Los infantes expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden tener mayor riesgo de malformaciones en el sistema cardiovascular y sistema nervioso central. Además, se ha reportado prematuridad, hipotensión, trastornos del sistema renal (incluyendo, falla renal), hipoplasia del cráneo, oligohidramnios, contracturas de los miembros, deformidades craneofaciales, desarrollo de pulmón hipoplásico, retardo del crecimiento intrauterino, ductus arterioso permeable (patent ductus arteriosus), muerte fetal y/o muerte del recién nacido asociada con el uso de inhibidores de la ECA por la madre. Los pacientes y los médicos deben ser conscientes de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto haya desarrollado un daño irreversible.

Los infantes que pueden haber estado expuestos *in utero* a inhibidores de la ECA deben ser observados cuidadosamente en cuanto a hipotensión, oliguria e hipercalemia. Si se presenta oliguria, se debe prestar atención directa con soporte a la presión sanguínea y perfusión renal.

Madres Lactantes:

Los inhibidores de la ECA, entre los cuales se incluye el quinapril, son secretados en la leche humana en un grado limitado. Debido a esto se deben tomar precauciones cuando el quinapril se suministre a una madre lactante.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir Vehículos y Manejar Maquinaria

La capacidad para realizar actividades tales como la operación de maquinaria o la conducción de un automotor puede verse deteriorada, especialmente al inicio de la terapia con quinapril.

4.8 Efectos Indeseables

La seguridad del quinapril se evaluó en 4960 individuos y pacientes, con el resultado de que fue bien tolerado. De éstos, 3203 pacientes, entre los cuales se incluían 655 pacientes de edad avanzada, participaron en ensayos clínicos controlados. Quinapril ha sido evaluado en cuanto a su seguridad a largo plazo en más de 1400 pacientes tratados

durante 1 año o más.

Las experiencias adversas fueron generalmente de naturaleza leve y transitoria. Las reacciones clínicas adversas más frecuentes en los ensayos controlados fueron: cefalea (7,2%), vértigo (5,5%), tos (3,9%), fatiga (3,5%), rinitis (3,2%), náuseas y/o vómito (2,8%) y mialgia (2,2%). Debe anotarse que, característicamente, la tos fue no productiva, persistente y se resolvió al discontinuar la terapia.

La suspensión del tratamiento debido a efectos secundarios fue necesaria en el 5,3% de los pacientes tratados con quinapril en los estudios clínicos controlados.

Las experiencias adversas ocurrieron en el 1% y un poco más de los 3203 pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados y quienes fueron tratados con quinapril, con o sin un diurético concomitante tal como se ilustra en la siguiente Tabla. La incidencia de experiencias adversas en el subconjunto de los 655 pacientes mayores de 65 años, se suministra con propósitos de comparación. También se presentan los resultados obtenidos en un subconjunto de 2005 pacientes que participaron en los estudios clínicos controlados, quienes fueron tratados con quinapril como monoterapia para la hipertensión.

Porcentaje de Pacientes en los Estudios Controlados

Evento Adverso	Quinapril ± %	Diurético	Monoterapia	Placebo
	Total N = 3203*	≥65 años N = 655	% N = 2005**	% N = 579**
Cefalea	7,2	4,0	8,1	16,9
Mareo	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
Náuseas y/o vómito	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 en el Pecho	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 cardíaca congestiva.
 ** Incluye pacientes tratados por hipertensión solamente.

Las experiencias clínicas adversas probable, posible, o definitivamente asociadas, o con una relación incierta con la terapia, y las cuales ocurrieron con una frecuencia entre 0,5% a < 1,0% (excepto como se indique en la Tabla) de los pacientes tratados con quinapril (con o sin diurético concomitante) en los estudios clínicos controlados y no controlados, así como también los eventos que con menor frecuencia se observaron en los estudios clínicos o en la experiencia post-mercadeo (indicados con asterisco), fueron:

Desórdenes de los Sistemas Sanguíneo y Linfático: Anemia hemolítica*, trombocitopenia*

Desórdenes del Sistema Inmunológico: Reacción anafilactoide*

Desórdenes Psiquiátricos: Depresión, nerviosismo

Desórdenes del Sistema Nervioso: Somnolencia, vértigo

Desórdenes Oculares: Ambliopía

Desórdenes Cardíacos: Angina pectoris, palpitaciones, taquicardia

Desórdenes Vasculares: Hipotensión postural*, síncope*, vasodilatación

Desórdenes Gastrointestinales: Resequedad en la boca o garganta, flatulencia, pancreatitis*

Desórdenes de la Piel y Tejidos Subcutáneos: Alopecia*, dermatitis exfoliativa*, transpiración excesiva, pénfigo*, reacciones de fotosensibilidad*, prurito, rash (brote cutáneo)

Desórdenes Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo: Artralgias

Desórdenes Renales y Urinarios: Infección del tracto urinario (ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**)

Desórdenes del Sistema Reproductivo y Senos: Impotencia

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Ver la **sección 4.3 Contraindicaciones** y la sección **4.6 Uso durante la fertilidad, el embarazo y la lactancia**.

Desórdenes Generales y Condiciones en el Sitio de Aplicación: edema (periférico y generalizado).

Eventos de Rara Ocurrencia: Se reportó angioedema* en pacientes que recibían quinapril (0,1%). (Véase Sección 4.3 **Contraindicaciones** y Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones para su Uso**). Si bien han sido eventos adversos de muy ocasional ocurrencia con quinapril, existen reportes de hepatitis y de neumonitis eosinofílica* con otros inhibidores de la ECA.

Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio Clínico:

Se han reportado casos raros de agranulocitosis y neutropenia, aunque su relación causal con quinapril no es clara. (Véase Sección 4.4 - **Advertencias y Precauciones para su Uso**).

Hipercalemia: (Véase Sección 4.3 **Contraindicaciones** y Sección 4.4 - **Advertencias y Precauciones para su Uso**).

Hiponatremia: Ver la Sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso**.

Creatinina y Nitrógeno Ureico Sanguíneo (BUN): Incrementos (>1.25 veces los valores límite normales superiores) en los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo se observaron en el 2% y 2%, respectivamente, de los pacientes tratados con quinapril solo. Estos incrementos ocurren con mayor probabilidad en los pacientes que reciben una terapia diurética concomitante, que en aquellos que solo reciben quinapril. Tales incrementos suelen reversarse durante el transcurso de la terapia. (Ver la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso.**)

4.9 Sobredosificación

La DL₅₀ oral de quinapril en ratones y ratas varía de 1440 mg/kg a 4280 mg/kg.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis de quinapril en humanos. Las manifestaciones clínicas más probables podrían ser aquellos síntomas atribuibles a una hipotensión severa, la cual normalmente se puede tratar mediante el uso de expansores de volumen intravenosos.

El tratamiento es sintomático y de soporte en concordancia con la atención médica estándar.

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

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

El clorhidrato de quinapril es la sal del quinapril, a su vez, el etil éster de un inhibidor no sulfihidrilico, de la ECA, quinaprilato.

La administración de 10 mg a 40 mg de quinapril a pacientes con hipertensión leve a moderada, da como resultado una reducción de la presión arterial tanto en posición de pie como sentado, con un mínimo efecto sobre la frecuencia cardíaca. La actividad antihipertensiva comienza aproximadamente en el término de una 1 con efectos pico usualmente logrados entre las 2 y las 4 horas siguientes a su administración. El logro del efecto hipotensor máximo puede tomar hasta 2 semanas de terapia en algunos pacientes. A las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen en la mayoría de los pacientes a través de todo el intervalo de 24 horas de dosificación y continúan durante la terapia de largo plazo.

Las evaluaciones hemodinámicas de los pacientes con hipertensión indican que la reducción de la presión sanguínea producida por quinapril, va acompañada por una reducción de la resistencia periférica total y de la resistencia vascular renal con poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, flujo sanguíneo renal, TFG, o en la fracción de filtración.

La terapia concomitante con diuréticos del tipo de las tiazidas y/o la adición de una terapia con betabloqueadores, incrementa los efectos antihipertensivos de quinapril, dando como resultado una reducción de la presión sanguínea mayor a la observada cuando se administra cualquiera de los dos agentes por separado.

Los efectos terapéuticos parecen ser los mismos tanto para los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) como para los pacientes adultos más jóvenes que reciben las mismas dosis diarias, sin ningún aumento en los efectos secundarios en los pacientes de edad avanzada.

La administración de quinapril a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, reduce la resistencia vascular periférica, la presión arterial promedio, la presión sistólica y la diastólica, la presión capilar pulmonar en cuña e incrementa el gasto cardíaco.

En 149 pacientes que fueron sometidos a cirugía de by-pass coronario optativa, el tratamiento con quinapril 40 mg redujo la incidencia de los eventos isquémicos post-operatorios, en comparación con lo observado con placebo, durante un estudio de seguimiento de 1 año de duración.

En pacientes con enfermedad arterial coronaria documentada (EAC), pero en quienes no existe insuficiencia cardíaca o hipertensión manifiesta, quinapril mejora la función endotelial anormal medida en las arterias coronarias y braquiales.

Quinapril mejora la función endotelial a través de mecanismos que conducen a una disponibilidad incrementada del óxido nítrico. La disfunción endotelial se considera un mecanismo patofisiológico subyacente e importante en la EAC. No se ha establecido aún la significancia clínica del mejoramiento de la función endotelial.

Mecanismo de Acción

Quinapril es rápidamente desesterificado a quinaprilato (diácido de quinapril, su metabolito principal), el cual ha demostrado ser un potente inhibidor de la ECA, de acuerdo con estudios realizados en animales y en humanos. La ECA es una peptidildipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I para formar el agente vasoconstrictor angiotensina II, la cual se encuentra involucrada en la función y control vasculares a través de muchos mecanismos diferentes, incluyendo la estimulación de la secreción de la aldosterona por la corteza suprarrenal. El mecanismo de acción de quinapril en humanos y animales, consiste en inhibir la actividad de la ECA circulante y de la ECA tisular, con lo cual se produce una disminución en la actividad vasopresora y en la secreción de aldosterona. La supresión del mecanismo de retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina, produce un incremento en la actividad de la renina plasmática (PRA, sigla en inglés).

Aunque el principal mecanismo del efecto antihipertensivo se cree que tiene lugar a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, quinapril ejerce acciones antihipertensivas incluso en pacientes con hipertensión y bajos niveles de renina. La monoterapia con quinapril fue eficazmente antihipertensiva en todas las razas estudiadas, aunque algo menos en la raza negra (usualmente un grupo poblacional en donde predominan los bajos niveles de renina) que en otras razas. La ECA es idéntica a la quininasa II, una enzima que degrada la bradiquinina, un potente péptido vasodilatador. Queda por dilucidar si los niveles incrementados de bradiquinina juegan un papel en el efecto terapéutico del quinapril.

En los estudios realizados en animales, el efecto antihipertensivo de quinapril dura más que su efecto inhibitorio sobre la ECA circulante, mientras que la inhibición de la ECA tisular se correlaciona más estrechamente con la duración de sus efectos antihipertensivos.

Los inhibidores de la ECA, entre los cuales se incluye quinapril, pueden incrementar la sensibilidad a la insulina.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración oral de quinapril, se observan concentraciones plasmáticas pico en el término de 1 hora. Con base en la recuperación de quinapril y de sus metabolitos en la orina, se sabe que aproximadamente un 60% se absorbe en el tracto gastrointestinal. El 38% del quinapril administrado oralmente se encuentra disponible sistémicamente a manera de quinaprilato. Quinapril tiene una vida media aparente en plasma de aproximadamente 1 hora. Las concentraciones plasmáticas pico de quinaprilato se observan aproximadamente unas 2 horas después de la administración de una dosis oral de quinapril. El quinaprilato es eliminado fundamentalmente por excreción renal y posee una vida media efectiva de acumulación de 3 horas. Aproximadamente el 97%, tanto del quinapril como del quinaprilato circulantes en el plasma, se liga a las proteínas.

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media aparente de eliminación del quinaprilato se incrementa a medida que disminuye la depuración de la creatinina. Estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad renal terminal y que se encontraban bajo hemodiálisis crónica o bajo diálisis peritoneal ambulatoria continua, indican que la diálisis tiene poco efecto sobre la eliminación de quinapril y de quinaprilato. Existe una correlación lineal entre la depuración plasmática de quinaprilato y la depuración de la creatinina. La eliminación de quinaprilato se reduce también en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) lo cual se correlaciona bien con su nivel de función renal (Véase Sección 4.2 **Posología y Método de Administración**).

Estudios en ratas indican que quinapril y sus metabolitos no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Farmacocinética en Pacientes de Edad Avanzada:

Los pacientes de edad avanzada exhibieron niveles pico y de AUC incrementados con el tratamiento con quinaprilato, si se comparan con los valores observados en los pacientes más jóvenes. Este hecho parece estar mejor relacionado con la función renal reducida de los pacientes que con la edad en sí misma. En estudios controlados y no controlados en donde el 21% de los pacientes tenían 65 años o más, no se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o seguridad entre pacientes jóvenes y los de edad avanzada. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de ciertos individuos de edad avanzada.

5.3 Información sobre Seguridad en Estudios Pre-Clínicos

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad:

El clorhidrato de quinapril no demostró ser carcinogénico en ratones ni en ratas cuando se suministró a dosis de 75 ó 100 mg/kg/día (unas 50-60 veces la dosis máxima para humanos, respectivamente) durante 104 semanas. Tanto el quinapril como el quinaprilato no fueron mutagénicos en el ensayo bacteriano de Ames, con o sin activación metabólica. Quinapril dio también resultados negativos en los siguientes estudios de toxicología genética: mutación puntual en células de mamíferos *in vitro*, intercambio de cromátidas hermanas en células cultivadas de mamíferos, prueba de micrónucleos en ratones,

aberración cromosómica *in vitro* con células pulmonares V79 cultivadas, como también en un estudio citogenético *in vivo* realizado con médula ósea de ratas. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción en ratas que recibieron dosis hasta de 100 mg/kg/día (unas 60 veces la dosis diaria máxima de humanos).

No se observaron efectos fetotóxicos o teratogénicos en ratas que recibieron quinapril a dosis hasta de 300 mg/kg/día (180 veces la dosis diaria máxima de humanos), a pesar de la toxicidad materna causada por la dosis de 150 mg/kg/día. Se redujeron los pesos corporales de las crías nacidas de ratas que fueron tratadas tardíamente durante la gestación y durante la lactancia con dosis de 25 mg/kg/día y dosis mayores. Quinapril no fue teratogénico en conejos; sin embargo, tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, en algunos conejos se evidenció toxicidad materna y embriotoxicidad con dosis tan bajas como 0.5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente.