



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACCURETIC[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
Quinapril/Hidroclorotiazida (HCTZ)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACCURETIC[®] COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Quinapril/Hidroclorotiazida (HCTZ) comprimidos 20/12.5 está disponible en comprimidos recubiertos triangulares biconvexos de color rosado y ranurado en una cara. Cada comprimido contiene 20 mg de Quinapril y 12.5 mg de HCTZ.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos Recubiertos.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Quinapril/HCTZ está indicada para el tratamiento de la hipertensión en pacientes en quienes resulta adecuada la terapia combinada con Quinapril y un diurético.

4.2 Posología y Método de Administración

Para los pacientes que no se encuentran recibiendo actualmente un diurético, ya sea que hayan recibido o no monoterapia con Quinapril, la dosis inicial recomendada de Quinapril/HCTZ es de 10/6.25 mg. La dosis de mantenimiento usual es de 20/12.5 mg.

El rango de dosis de este producto combinado (Quinapril/HCTZ) permite la flexibilidad para incrementar los componentes individuales según lo indicado clínicamente.

En pacientes que están siendo tratados actualmente con un diurético, la dosis inicial recomendada de Quinapril es de 5 mg para minimizar una potencial reducción excesiva de la presión arterial. La dosis debe incrementarse para alcanzar la reducción deseada de la presión arterial. Si el aumento de la dosis da como resultado dosis similares a las del producto en combinación, el Quinapril/HCTZ puede ser usado como sustituto.

Ajuste de Dosis en Daño Renal

El Quinapril/HCTZ no debe ser utilizada como terapia inicial en pacientes con deterioro renal (clearance de Creatinina <60 ml/min). Para los pacientes con insuficiencia renal

leve (clearance de Creatinina 30-60 ml/min), comenzar la terapia con 5 mg de Quinapril e incrementar la dosis según lo apropiado.

Los pacientes que requieren la adición de un diurético pueden someterse a un aumento de su dosis utilizando Quinapril/HCTZ. La dosis inicial es de 10/6.25 mg. El control de la presión arterial puede ser mantenido con dosis habituales de Quinapril/HCTZ.

Cuando se requiere la terapia diurética concomitante en pacientes con insuficiencia renal severo (<30 ml/min), se prefiere un diurético de asa en vez de un diurético tiazida para su uso con el Quinapril. Por lo tanto, no se recomienda la utilización de Quinapril/HCTZ en pacientes con disfunción renal severa.

Uso en Ancianos

Los efectos terapéuticos parecen ser idénticos para los ancianos (≥ 65 años de edad) y para los pacientes adultos más jóvenes que reciben las mismas dosis diarias, sin un incremento en los eventos adversos en los pacientes ancianos.⁸ Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos ancianos.

Uso en Niños:

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

4.3 Contraindicaciones

Quinapril/HCTZ está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de este producto, incluidos los pacientes con historial de angioedema relacionado con tratamiento previo con inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Quinapril/HCTZ está contraindicado en combinación con sacubitril/valsartán debido al riesgo incrementado de angioedema.⁴⁴

El Quinapril/HCTZ está contraindicado en mujeres embarazadas, que deseen quedar embarazadas o en edad de procrear que no usen métodos anticonceptivos adecuados. Quinapril/HCTZ debe administrarse a mujeres en edad de procrear solamente si las pacientes no consideran la posibilidad del embarazo o si se les ha informado de los riesgos potenciales para el feto (ver Sección **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**).^{35,36}

Pueden presentarse reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historia de asma bronquial.

Debido al componente HCTZ este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otras drogas derivadas de las sulfonamidas.

No administrar quinapril/HCTZ en combinación con aliskireno:

- En pacientes con diabetes³⁹
- En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular [GFR]<60 mL/min/1,73m²)^{40,42}
- En pacientes con hiperkalemia (>5 mmol/L)⁴²
- En pacientes hipotensos con falla cardíaca congestiva⁴²

No administrar quinapril/HCTZ en combinación con bloqueadores de receptor de angiotensina u otros inhibidores ECA:⁴²

- En pacientes diabéticos con daño orgánico
- En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR<60 mL/min/1,73 m²)
- En pacientes con hiperkalemia (>5 mmol/L)
- En pacientes hipotensos con falla cardíaca congestiva

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso

Angioedema de Cabeza y Cuello: Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo un 0.1% de los pacientes que reciben Quinapril. Si aparece estridor laríngeo o angioedema de la cara, lengua o glotis, el tratamiento con Quinapril/HCTZ debe ser discontinuado inmediatamente; el paciente debe ser tratado siguiendo las medidas aceptadas, y debe ser cuidadosamente observado hasta que desaparezca la inflamación. En los casos en los que la inflamación se presente en la cara y los labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento; los antihistamínicos pueden ser útiles para aliviar los síntomas. El angioedema asociado con compromiso laríngeo puede ser fatal. Cuando exista compromiso de la lengua, glotis o laringe que probablemente ocasione obstrucción de la vía aérea, debe administrarse rápidamente tratamiento de urgencia incluyendo, pero no limitado a la administración subcutánea de Adrenalina (Epinefrina) en solución 1:1000 (0.3 - 0.5 ml).

Se ha reportado que los pacientes de raza negra que reciben terapia con inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema en comparación con los pacientes de otras razas. En estudios clínicos controlados, se notó que los inhibidores de la ECA poseen un menor efecto sobre la presión arterial en los pacientes de raza negra que en los pacientes de otras razas. La incidencia de angioedema en pacientes de raza negra y de otras razas durante la terapia con Quinapril ha sido calculada en dos grandes estudios clínicos abiertos que evaluaron la efectividad del Quinapril en el manejo de la hipertensión. En un estudio se evaluaron 1656 pacientes de raza negra y 10583 pacientes de otras razas, la incidencia de angioedema, sin importar la asociación con el tratamiento con Quinapril, fue de 0.3% en los pacientes de raza negra, y de 0.39% en los pacientes de otras razas. En el otro estudio (1443 pacientes de raza negra y 9300 pacientes de otras razas), la incidencia de angioedema fue de 0.55% en los pacientes de raza negra y 0.17% en los pacientes de otras razas.

Pacientes que reciben de manera concomitante: un inhibidor de la diana molecular de la rapamicina –en mamíferos- (mTOR), (por ejemplo, temsirolimus), un inhibidor de la

dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, vildagliptina) o un inhibidor de endopeptidasa neutra pueden tener un mayor riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución al iniciar un inhibidor mTOR, un inhibidor DPP-IV o un inhibidor de endopeptidasa neutra en un paciente que ya está tomando un inhibidor ECA.^{40,44}

Angioedema Intestinal: Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes se presentaron con dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no había historia previa de angioedema facial, y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema fue diagnosticado mediante procedimientos que incluyeron el escaneo CT o el ultrasonido abdominal, o en la cirugía, y los síntomas se resolvieron después de detener la administración del inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debería ser incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reciben inhibidores de la ECA y que se presentan con dolor abdominal.³⁴

Los pacientes con historia de angioedema no relacionada a la terapia con inhibidores de la ECA pueden tener un riesgo mayor de angioedema mientras reciban un inhibidor de la ECA.

Reacciones Anafilácticas

Desensibilización: Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros tienen sostenidas reacciones anafilácticas riesgosas para la vida. En estos mismos pacientes, estas reacciones han sido evitadas cuando los inhibidores de la ECA fueron retirados temporalmente, pero han reaparecido luego de una estimulación inadvertida.⁹

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad: Los pacientes que se someten a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con absorción de dextrano-sulfato han reportado reacciones anafilácticas cuando son tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA.^{10,11}

Hemodiálisis: La evidencia clínica ha mostrado que los pacientes hemodializados que utilizan ciertas membranas de alto flujo (tales como las membranas de poliacrilonitrilo) tienen probabilidades de experimentar reacciones anafilácticas con el tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Esta combinación debe ser evitada, ya sea mediante el uso de drogas antihipertensivas alternativas, o mediante el uso de membranas alternativas para hemodiálisis.¹²

Bloqueo Doble del Sistema Renina-Angiotensina: El bloqueo doble del sistema renina-angiotensina (RAS) con bloqueadores de receptores de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskireno está asociado con mayores riesgos de hipotensión, hiperkalemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación con la monoterapia. No se recomienda la terapia combinada de rutina con agentes de acción RAS y debe limitarse a casos definidos individualmente con monitoreo cercano de la función renal y de los niveles de potasio en sangre (ver Sección **4.3 Contraindicaciones**).⁴²

Hipotensión: El Quinapril/HCTZ puede ocasionar hipotensión sintomática, con una frecuencia similar a la de cualquiera de sus drogas administradas como monoterapia. La hipotensión sintomática se observó raramente en pacientes hipertensos no complicados tratados con Quinapril, pero es una posible consecuencia de la terapia con inhibidores de la ECA en pacientes con depleción de sal/volumen, tales como aquellos tratados previamente con diuréticos, los que tienen una restricción dietética de sal, o los que se encuentran en diálisis (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

El Quinapril/HCTZ debe ser utilizado con precaución en los pacientes que reciben terapia concomitante con otros agentes antihipertensivos. El componente tiazida del Quinapril/HCTZ puede potenciar la acción de otras drogas antihipertensivas, especialmente las drogas bloqueadoras adrenérgicas ganglionares o periféricas. Los efectos antihipertensivos del componente tiazida también pueden estar aumentados en los pacientes postsimpatectomizados.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, la terapia con inhibidores de la ECA por la hipertensión puede ocasionar una caída excesiva en la presión arterial, la cual puede estar asociada con oliguria, azotemia, y en casos raros, con insuficiencia renal aguda y muerte en tales pacientes. La terapia con Quinapril/HCTZ debe ser iniciada bajo cercana supervisión médica. Los pacientes deben ser seguidos de cerca durante las 2 primeras semanas de tratamiento, y siempre que se aumente la dosis.

Si ocurre una hipotensión sintomática, el paciente debe ser colocado en posición supina, y si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para la administración de dosis adicionales; sin embargo, debe considerarse la administración de dosis menores de del medicamento si ocurre este evento.

Neutropenia/Agranulocitosis: Los inhibidores de la ECA han sido asociados raramente con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada, pero más frecuentemente en los pacientes con deterioro renal, especialmente si también tienen una enfermedad vascular del colágeno. La agranulocitosis ha sido reportada raramente durante el tratamiento con Quinapril. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, debería considerarse la monitorización periódica de los recuentos leucocitarios en los pacientes con enfermedades vasculares del colágeno y/o enfermedad renal que estén recibiendo tratamiento con Quinapril.

Lupus Eritematoso Sistémico: Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos ocasionan exacerbaciones o activación del lupus eritematoso sistémico.

Morbilidad y Mortalidad Fetal / Neonatal: Ver Sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**.

Función Renal Deteriorada: El Quinapril/HCTZ debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal severa. Las tiazidas pueden precipitar la azotemia en dichos pacientes, y los efectos de la dosificación repetida pueden ser acumulativos.

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden anticiparse 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 de la ECA puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva, y raramente, con insuficiencia renal aguda y/o muerte (ver Sección **4.8 Efectos Indeseables**).

La vida media del Quinaprilato es prolongada a medida que el clearance de creatinina cae. Los pacientes con un clearance de creatinina <60 ml/min requieren una dosis inicial más baja de la droga (ver Sección **4.2 Posología y Método de Administración**). La dosis de estos pacientes debe ser incrementada sobre la base de la respuesta terapéutica; la función renal debe ser monitorizada de cerca, aunque los estudios iniciales no indican que la droga produzca deterioro adicional en la función renal.

Algunos pacientes hipertensos tratados con Quinapril, sin enfermedad vascular renal preexistente aparente, han desarrollado incrementos usualmente menores y transitorios en el nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina sérica, especialmente cuando el Quinapril ha sido administrado concomitantemente con un diurético. Es más probable que esto ocurra en pacientes con deterioro renal preexistente. Puede requerirse la reducción de la dosis. La evaluación del paciente hipertenso siempre debe incluir la evaluación de la función renal¹⁶ (ver Sección **4.2 Posología y Método de Administración**).

En estudios clínicos en pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se han observado incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo y la creatinina sérica en algunos pacientes luego de la terapia con inhibidores de la ECA. Estos incrementos casi siempre fueron reversibles luego de la discontinuación del inhibidor de la ECA y/o de la terapia diurética. En dichos pacientes, la función renal debe ser monitorizada durante las primeras semanas de terapia (ver Sección **4.8 Efectos Indeseables**).

Función Hepática Deteriorada: El Quinapril/HCTZ debe ser utilizado con precaución en pacientes con una función hepática deteriorada o con enfermedad hepática progresiva, puesto que las alteraciones menores del equilibrio de líquidos y electrolitos pueden precipitar el coma hepático.³³ El metabolismo del Quinapril a Quinaprilato normalmente es dependiente de la esterasa hepática. Las concentraciones de Quinaprilato se encuentran reducidas en los pacientes con cirrosis alcohólica debido a una desesterificación deteriorada del Quinapril.

Alteraciones de los Electrolitos Séricos: La evaluación de los electrolitos séricos debe ser realizada a intervalos apropiados para detectar posibles desequilibrios electrolíticos. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, los pacientes que reciben solo Quinapril pueden presentar niveles séricos aumentados de potasio. En estudios clínicos, la

hiperkalemia (potasio sérico ≥ 5.8 mmol/L) ocurrió en aproximadamente 2% de los pacientes que recibieron Quinapril. En la mayoría de los casos, los niveles séricos elevados de potasio fueron valores aislados, que se resolvieron a pesar de continuar con terapia. Menos del 0.1% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a la hiperkalemia. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen la insuficiencia renal, diabetes mellitus, y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contengan potasio, u otros medicamentos conocidos por elevar los niveles de potasio sérico.⁴³ No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio a la terapia con Quinapril/HCTZ, ya que contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos ha sido asociado con hipokalemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones se han manifestado alguna vez como una o más de las siguientes: sequedad de la boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas, confusión, convulsiones, y vómitos. La hipokalemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos. El riesgo de la hipokalemia es más elevado en los pacientes con cirrosis hepática, que experimentan una diuresis rápida, recibiendo una ingesta oral inadecuada de electrolitos, y que reciben terapia concomitante con corticoesteroides o con hormona adrenocorticotrópica (ACTH), o con otros medicamentos, que se sabe, aumentan el riesgo de hipokalemia inducida por diuréticos tiazídicos.⁴¹

Los efectos opuestos del Quinapril y la HCTZ sobre el potasio sérico se contrarrestarán aproximadamente uno al otro en muchos pacientes, por lo que no se observará un efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes, uno u otro de los efectos puede ser dominante. Determinaciones iniciales y periódicas de los electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios electrolíticos deben ser realizadas a intervalos apropiados.

Los déficits de cloruro, secundarios a la terapia con tiazidas, generalmente son leves y requieren tratamiento específico solamente bajo circunstancias extraordinarias (p.ej., en enfermedad hepática o renal).

Puede ocurrir una hiponatremia dilucional en pacientes edematosos en clima caluroso; la terapia apropiada es la restricción de agua más que la administración de sal, excepto en casos raros cuando la hiponatremia es riesgosa para la vida. En la depleción real de sal, el reemplazo apropiado es la terapia de elección.

Las tiazidas reducen la excreción de calcio. En algunos pocos pacientes en terapia prolongada con tiazidas, se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia. No se han observado complicaciones más serias del hiperparatiroidismo (litiasis renal, resorción ósea, y úlcera péptica).

Las tiazidas deben ser discontinuadas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas incrementan la excreción urinaria de magnesio, y puede resultar una hipomagnesemia (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**, y Sección **4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

Otras Alteraciones Metabólicas: Los diuréticos tiazídicos tienden a elevar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Estos efectos usualmente son menores, pero puede manifestarse gota o diabetes evidente en los pacientes susceptibles.

Diabetes: La hiperglicemia inducida por tiazidas puede comprometer el control de azúcar sanguínea. La depleción de potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Se debe monitorear el control de la glicemia y suplementar con potasio, cuando sea necesario, para mantener niveles de potasio sérico apropiados, y ajustar los medicamentos para la diabetes según se requiera⁴¹ (ver Sección **4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción**).

Los inhibidores de la ECA han sido asociados con hipoglicemia en pacientes diabéticos que reciben insulina o agentes hipoglicemiantes orales; puede requerirse el monitoreo cercano de los pacientes diabéticos.²⁴

Tos: Se ha reportado tos con el uso de los inhibidores de la ECA, incluyendo el Quinapril. Característicamente, la tos no es productiva, persistente, y se resuelve luego de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por el inhibidor de la ECA debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.²⁵

Cirugía/Anestesia: Debe tenerse precaución cuando los pacientes se someten a cirugía mayor o anestesia puesto que los inhibidores de la ECA han mostrado bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensadora de renina. Esto puede llevar a hipotensión que puede ser corregida mediante una expansión de volumen.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado: La HCTZ, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática que resulta en miopía aguda transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular; ocurre típicamente dentro de las primeras horas o semanas del inicio del tratamiento con el fármaco. Si no se trata el glaucoma agudo de ángulo cerrado, puede causarse la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario consiste en discontinuar la HCTZ cuanto antes. Es posible que se deba considerar tratamiento médico o quirúrgico si la presión intraocular no se controla. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir historial de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.³⁷

Información para los Pacientes

Embarazo: El Quinapril/HCTZ no debe ser usado por mujeres embarazadas, que contemplen quedar embarazadas o que puedan quedar embarazadas y que no usen ningún método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que

puede dañar seriamente o incluso causar la muerte del feto en desarrollo (ver Sección 4.3 **Contraindicaciones** y Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**, Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal).

Angioedema: El angioedema, incluyendo edema laríngeo, puede ocurrir con los inhibidores de la ECA, especialmente luego de la primera dosis. Los pacientes deben ser advertidos de esto, y se les debe decir que tienen que reportar inmediatamente cualquier signo o síntoma que sugiera angioedema (hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y lengua, y dificultad para deglutir o respirar), y que deben dejar de tomar Quinapril/HCTZ hasta que hayan consultado con su médico.

Hipotensión: Debe advertirse a los pacientes que informen cualquier mareo, especialmente durante los primeros días de terapia con Quinapril/HCTZ. Si ocurre un síncope, debe advertirse a los pacientes que discontinúen la terapia hasta que hayan consultado con su médico.

Todos los pacientes deben ser advertidos de que una ingesta inadecuada de líquidos, una sudoración excesiva, o la deshidratación, pueden llevar a una caída excesiva en la presión arterial debido a una reducción en el volumen de líquido. Otras causas de depleción de volumen tales como los vómitos o la diarrea también pueden llevar a una caída en la presión arterial; debe aconsejarse a los pacientes para que consulten con su médico.

Cirugía/Anestesia: Debe decirsele a los pacientes que planean someterse a cualquier cirugía y/o anestesia que informen a su médico que están tomando un inhibidor de la ECA.

Hiperkalemia: Debe decirsele a los pacientes que no utilicen suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar primero a su médico.

Neutropenia: Debe decirsele a los pacientes que reporten rápidamente cualquier indicación de infección (p.ej., dolor de garganta, fiebre) ya que esto podría ser un signo de neutropenia.

NOTA: Al igual que con muchas otras drogas, es indispensable advertir a los pacientes que están siendo tratados con Quinapril/HCTZ. Esta información está diseñada para ayudar en el uso seguro y efectivo de esta medicación. Esta no es una divulgación de todos los posibles efectos adversos o potenciales.

4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

Tetraciclina y Otras Drogas que Interactúan con Magnesio: La administración de Tetraciclina con Quinapril redujo la absorción de la Tetraciclina en aproximadamente 28% a 37% de los sujetos. La absorción disminuida se debe a la presencia de Carbonato de Magnesio como un excipiente en la formulación de Quinapril. Esta interacción debe ser considerada cuando se contempla la terapia concurrente con Quinapril/HCTZ y Tetraciclina u otras drogas que interactúen con el magnesio.

Litio: El litio generalmente no debe ser administrado con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el clearance renal del litio y adicionan un alto riesgo de toxicidad por litio.¹⁷ Se han reportado niveles séricos de litio aumentados y síntomas de toxicidad por litio en pacientes que reciben terapia concomitante con litio y con un inhibidor de la ECA debido al efecto de pérdida de sodio de estos agentes. Con el Quinapril/HCTZ, el riesgo de toxicidad por litio puede estar aumentado. El Quinapril/HCTZ debe ser administrado con precaución, y se recomienda la monitorización frecuente de los niveles séricos de litio.

Agentes Antiinflamatorios No Esteroideos Incluyendo Inhibidores Selectivos de Ciclooxygenasa-2: En pacientes de edad avanzada, con reducción de volumen (incluidos aquellos en terapia de diuréticos), o con compromiso de función renal, la coadministración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos los inhibidores selectivos de ciclooxygenasa-2 (COX-2), con inhibidores de la ECA, incluido el Quinapril, puede resultar en deterioro de la función renal, incluida la falla renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Deberá monitorearse periódicamente la función renal en los pacientes que reciban terapia de Quinapril y AINES.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluido el Quinapril, puede atenuarse con AINES.³⁸

Otros Medicamentos Conocidos por Causar Angioedema

Pacientes que reciben de manera concomitante un inhibidor mTOR (por ejemplo, temsirolimus), un inhibidor DPP-IV (por ejemplo, vildagliptina) o un inhibidor de endopeptidasa neutra pueden tener un mayor riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución al iniciar un inhibidor mTOR, un inhibidor DPP-IV o un inhibidor de endopeptidasa neutra en un paciente que ya está tomando un inhibidor ECA^{40,44}

Otros Agentes: No ocurrieron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando el Quinapril se utilizó concomitantemente con Propanolol, HCTZ, Digoxina, o Cimetidina.

El efecto anticoagulante de una sola dosis de warfarina (medido por el tiempo de protrombina)¹⁸ no fue alterado significativamente por la coadministración de Quinapril dos veces al día.

Cuando se administran concomitantemente las siguientes drogas pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, Barbitúricos o Narcóticos: Puede ocurrir una potenciación de la hipotensión ortostática.

Antidiabéticos (agentes hipoglicemiantes orales e insulina): Puede requerirse un ajuste de la dosis del antidiabético.

La hiperglicemia inducida por tiazidas puede comprometer el control de azúcar sanguínea. La depleción de potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Se debe monitorear el control de la glicemia y suplementar con potasio, cuando sea necesario, para mantener niveles de potasio sérico apropiados, y ajustar los medicamentos para la diabetes según se requiera⁴¹ (ver Sección 4.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción).

Otros Antihipertensivos: Efecto aditivo o potenciación.

Corticoesteroides, ACTH: Depleción electrolítica intensificada, particularmente hipokalemia.

Aminas Presoras (p.ej., norepinefrina): Posible respuesta disminuida a las aminas presoras, pero no lo suficientemente como para impedir su uso.

Relajantes del Músculo Esquelético, No Despolarizantes (p.ej., tubocurarina): Posible sensibilidad aumentada al relajante muscular.

Antiinflamatorios no Esteroides: En algunos pacientes, la administración de un AINES puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, los ahorradores de potasio, y los diuréticos tiazídicos. Por lo tanto, cuando el Quinapril/HCTZ y los AINES son utilizados concomitantemente, el paciente debe ser observado de cerca para determinar si se obtiene el efecto deseado del Quinapril/HCTZ.

Agentes que Aumentan el Potasio Sérico: El Quinapril es un inhibidor de la ECA capaz de disminuir los niveles de aldosterona, lo cual a su vez puede resultar en una retención de potasio.²⁵ Por lo tanto, la terapia concomitante de Quinapril con suplementos de potasio, con sustitutos de sal que contengan potasio, u otros medicamentos conocidos por elevar los niveles de potasio sérico⁴³ debe ser utilizada con precaución junto con un monitoreo apropiado del potasio sérico (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**). Puesto que el Quinapril/HCTZ contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio. En los pacientes de edad avanzada o que tienen una función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA con sulfametoxazol/trimetoprima se ha asociado con la hiperpotasemia grave, que se cree que es debido a la trimetoprima. Quinapril/HCTZ y productos que contienen trimetoprima deben, por lo tanto administrarse conjuntamente con precaución y con la supervisión adecuada del potasio sérico.⁴³

Digoxina: Alteraciones de electrolitos inducidas por tiazidas, p.ej. hipokalemia, hipomagnesemia, aumentan el riesgo de toxicidad por digoxina, lo que puede conducir a eventos arrítmicos fatales⁴¹ (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Resinas de Intercambio Aniónico: La absorción de HCTZ es insuficiente en presencia de resinas de intercambio aniónico, tales como la colestiramina y el colestipol. Las dosis

únicas de las resinas se unen a la HCTZ y reducen su absorción desde el tracto gastrointestinal en hasta 85% y 43%, respectivamente.

Bloqueo dual del sistema renina angiotensina: El bloqueo dual del RAS con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno está asociado a un aumento de riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluida la falla renal aguda) cuando se lo compara con la monoterapia. Deberá monitorearse con atención la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos en los pacientes que consuman Quinapril/HCTZ y otros agentes que afecten el RAS.³⁹

No debe coadministrarse aliskireno con quinapril/HCTZ en pacientes diabéticos,⁴⁰ en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$),⁴⁰ en pacientes con hiperkalemia ($>5 \text{ mmol/L}$)⁴² o en pacientes hipotensos con falla cardíaca congestiva⁴² (ver Sección **4.3 Contraindicaciones**).

No administrar Quinapril/HCTZ en combinación con bloqueadores de receptor de angiotensina u otros inhibidores ECA en pacientes diabéticos con daño orgánico, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa ($\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$), en pacientes con hiperkalemia ($>5 \text{ mmol/L}$), o en pacientes hipotensos con falla cardíaca congestiva (ver Sección **4.3 Contraindicaciones**).⁴²

Antigotosos (alopurinol, uricosuricos, inhibidores de xantina oxidasa): Hiperuricemia inducida por tiazidas puede comprometer el control de gota por alopurinol y probenecid. La coadministración de HCTZ y alopurinol puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol⁴¹

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

El Quinapril/HCTZ está contraindicado en el embarazo (ver Sección **4.3 Contraindicaciones**). Los inhibidores de la ECA pueden ocasionar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Cuando se detecta el embarazo, el Quinapril/HCTZ debe ser discontinuado tan pronto como sea posible.³⁵

Los niños expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden tener un aumento en el riesgo de malformaciones del sistema cardiovascular y nervioso central. Ha habido reportes de prematuridad, hipotensión, falla renal, hipoplasia craneal, oligohidramnios contracturas de miembros, deformidades craneofaciales, desarrollo de pulmón hipoplásico, y retardo del crecimiento intrauterino, conducto arterioso persistente, muerte fetal y/o muerte del recién nacido, asociados al uso materno de inhibidores de ECA. Las pacientes y los médicos deben estar conscientes de que el oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto ha sufrido un daño irreversible.^{35,36}

Los lactantes expuestos *in utero* a los inhibidores de la ECA deben ser observados de cerca para detectar hipotensión, oliguria, e hiperkalemia. Si ocurre oliguria, la atención debe dirigirse hacia el soporte de la presión arterial y la perfusión renal.

Las tiazidas cruzan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Los efectos no teratogénicos para el feto pueden incluir ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia, y posiblemente otras reacciones adversas que han ocurrido en el adulto.

No existen estudios adecuados y bien controlados del Quinapril/HCTZ en mujeres embarazadas.

Lactancia

Los inhibidores de la ECA, incluyendo al Quinapril, son secretados en la leche humana en cantidad limitada.^{19,20,21} Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido al potencial de reacciones severas en los lactantes, debe tomarse una decisión en cuanto a discontinuar el Quinapril/HCTZ o discontinuar la lactancia, tomando en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

La capacidad para realizar actividades tales como operar maquinaria u operar un vehículo a motor puede estar deteriorada, especialmente cuando se inicia la terapia con Quinapril/HCTZ.

4.8 Reacciones Adversas

La seguridad de Quinapril/HCTZ ha sido evaluada en 1571 pacientes en estudios controlados y no controlados. En estudios clínicos con el Quinapril/HCTZ, no se ha observado una experiencia específica adversa para la combinación. Las experiencias adversas que han ocurrido han estado limitadas a aquellas reportadas previamente con Quinapril o HCTZ. En estudios controlados, las experiencias adversas más frecuentes reportadas en al menos 1% de los pacientes con cualquier combinación de Quinapril e HCTZ fueron, cefalea (6.7%), mareos (4.8%), tos (3.2%), y fatiga (2.9%). Debe notarse que característicamente, la tos es no productiva, persistente, y se resuelve después de la discontinuación de la terapia. Generalmente, las experiencias adversas fueron leves y transitorias en naturaleza, y no hubo una relación entre los efectos colaterales y la edad, sexo, raza, o duración de la terapia (ver Sección 4.4 **Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**, Angioedema e Hipotensión). La discontinuación de la terapia debido a eventos adversos fue requerida en aproximadamente el 2% de los pacientes. La cefalea (0.5%) fue la razón más común para el retiro, seguida por la tos y las náuseas y/o vómitos (0.2%). Las experiencias adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Quinapril/HCTZ en estudios controlados se muestran abajo (N = 943).²²

Tabla 1 Porcentaje de Pacientes en Estudios Controlados

	Quinapril/HCTZ N = 943	Placebo N = 100
Cefalea	6.7	30.0
Mareos	4.8	4.0
Tos	3.2	2.0
Fatiga	2.9	3.0
Mialgia	2.4	5.0
Infección Viral	1.9	4.0
Rinitis	2.0	3.0
Náusea y/o Vómito	1.8	6.0
Dolor Abdominal	1.7	4.0
Dolor de Espalda	1.5	2.0
Diarrea	1.4	1.0
Infección Respiratoria Alta	1.3	4.0
Insomnio	1.2	2.0
Somnolencia	1.2	0.0
Bronquitis	1.2	1.0
Dispepsia	1.2	2.0
Astenia	1.1	1.0
Faringitis	1.1	2.0
Vasodilatación	1.0	1.0
Vértigo	1.0	2.0
Dolor de Pecho	1.0	2.0

Las experiencias clínicas adversas probables, posibles o definitivamente relacionadas o de relación incierta con la terapia, que ocurrieron en el 0.5% a <1%³² de los pacientes tratados con Quinapril más HCTZ en estudios controlados y no controlados, y los eventos menos frecuentes clínicamente significativos vistos en estudios clínicos y en experiencias post-comercialización (indicados por un *), o con HCTZ, incluyeron:

Desórdenes hematológicos o del sistema linfático: anemia hemolítica,* trombocitopenia*³¹.

Desórdenes del sistema inmune: reacción anafiláctica*²⁷.

Desórdenes psiquiátricos: nerviosismo.

Desórdenes del sistema nervioso: parestesia.

Desórdenes cardíacos: palpitaciones, taquicardia.

Desórdenes vasculares: hipotensión, hipotensión postural,*²⁹ síncope*²⁹.

Desórdenes respiratorios, torácicos, y mediastinales: disnea, sinusitis.

Desórdenes gastrointestinales: boca o garganta secas, flatulencia, pancreatitis*.

Desórdenes hepatobiliares: hepatitis*³⁰.

Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo: alopecia,* eritema multiforme, dermatitis exfoliativa,* pénfigo,* reacción de fotosensibilidad,*²⁸ rash, prurito.

(HCTZ): síndrome de Stevens-Johnson.

Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia.

Desórdenes renales y urinarios: infección del tracto urinario (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Desórdenes oculares: Miopía aguda y Glaucoma de ángulo cerrado (agudo)^{37,41} (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Desórdenes del sistema reproductivo y de la mama: impotencia.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos³⁵: Ver Sección **4.3 Contraindicaciones** y Sección **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**.

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: edema periférico.

Se ha evaluado la seguridad del Quinapril en 4960 sujetos y pacientes, y fue bien tolerado. De estos, 3203 pacientes incluyendo 655 pacientes ancianos, participaron en estudios clínicos controlados. El Quinapril ha sido evaluado para la seguridad a largo plazo en más de 1400 pacientes tratados por 1 año o más.⁸

Hallazgos de Pruebas de Laboratorio Clínico

Electrolitos séricos: Ver Sección **4.3 Contraindicaciones** y **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**.

Creatinina, Nitrógeno Ureico sanguíneo: Se observaron incrementos (>1.25 veces el límite superior normal) en la creatinina sérica y el nitrógeno ureico sanguíneo en el 3% y 4%, respectivamente, de los pacientes tratados con Quinapril/HCTZ (ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Niveles séricos de Ácido Úrico, Glucosa, Magnesio, Colesterol, Triglicéridos, yodo ligado a la proteína (PBI), Pruebas de función Paratiroidea, y Calcio²³: Ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**.

Hematología: Ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**.

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos para Quinapril/HCTZ con respecto a la sobredosis en humanos. La LD₅₀ del Quinapril/HCTZ en combinación varía de 1063/664 mg/kg a 4640/2896 mg/kg en ratones y ratas.

La manifestación clínica más probable sería la de síntomas atribuibles a la sobredosis con monoterapia de quinapril, tal como hipotensión severa, la cual usualmente sería tratada mediante infusión de solución salina intravenosa normal.

Los signos y síntomas más comunes observados para la sobredosis con monoterapia de HCTZ son aquellos causados por depleción de electrolitos (hipokalemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación resultante de una diuresis excesiva. Si también se ha administrado digitálicos, la hipokalemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con Quinapril/HCTZ. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal poseen poco efecto sobre la eliminación del Quinapril y del Quinaprilato.^{5,6}

El tratamiento es sintomático y de soporte, consistente con el cuidado médico establecido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Quinapril/HCTZ es un comprimido de combinación fija que mezcla un inhibidor de la ECA, Quinapril clorhidrato, y un diurético, la HCTZ.

En estudios clínicos, la administración concomitante de Quinapril e HCTZ produjo mayores reducciones en la presión sanguínea que los agentes únicos administrados solos. La administración concomitante de Quinapril e HCTZ no posee efectos sobre la farmacocinética de ninguna de los dos fármacos.

Como resultado de su efecto diurético, la HCTZ incrementa la actividad de la renina plasmática (PRA), incrementa la secreción de aldosterona, disminuye el potasio sérico, e incrementa la pérdida urinaria de potasio. La administración del Quinapril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a atenuar la disminución de potasio asociada con la HCTZ.

Mecanismo de Acción

El Quinapril es rápidamente desesterificado a Quinaprilato (Quinapril diácido, el principal metabolito) el cual, en estudios sobre animales y humanos, es un potente inhibidor de la ECA. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I al vasoconstrictor angiotensina II, la cual está involucrada en la función y control vascular a través de muchos mecanismos diferentes, incluyendo la estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. El modo de acción del Quinapril en humanos y animales es la inhibición de la actividad circulante y tisular de la ECA, disminuyendo de este modo la actividad vasopresora y la secreción de aldosterona. La remoción de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a una actividad plasmática aumentada de la renina (PRA).

Aún cuando se piensa que el mecanismo principal del efecto antihipertensivo es a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el Quinapril ejerce acciones antihipertensivas incluso en pacientes con hipertensión con renina baja. La monoterapia con Quinapril fue un antihipertensivo efectivo en todas las razas estudiadas, aunque fue algo menos efectiva en negros (usualmente un grupo predominantemente con renina baja) que en no negros. La ECA es idéntica a la kininasa II, una enzima que degrada la bradikina, un potente vasodilatador peptídico; falta dilucidar si los niveles aumentados de bradikina juegan un papel en el efecto terapéutico del Quinapril.^{1,2}

En estudios 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.^{3,4}

La administración de 10 mg a 80 mg de Quinapril a los pacientes con hipertensión leve a severa resulta en una reducción de la presión sanguínea tanto sentada como de pie, con un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca. La actividad antihipertensiva comienza dentro de 1 hora, con efectos pico alcanzados usualmente en 2 a 4 horas luego de la dosificación. El logro de los máximos efectos de disminución de la presión arterial puede requerir 2 semanas de terapia en algunos pacientes. A las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen en la mayoría de los pacientes durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas, y continúan durante la terapia a largo plazo.

Las evaluaciones hemodinámicas en pacientes con hipertensión han indicado que la reducción de la presión arterial producida por Quinapril está acompañada por una reducción de la resistencia periférica total y la resistencia vascular renal, con poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco, el flujo sanguíneo renal, la GFR, o la fracción de filtración.⁷

Se desconoce el mecanismo subyacente de la actividad antihipertensiva de los diuréticos. Durante la administración crónica la resistencia vascular periférica es reducida; sin embargo, esto puede ser secundario a los cambios en el balance de sodio.

La HCTZ es un diurético, el cual actúa directamente sobre el riñón para aumentar la excreción de sodio y cloro y de un volumen acompañante de agua. La HCTZ también aumenta la excreción de potasio y bicarbonato y disminuye la excreción de calcio. El tratamiento crónico con HCTZ eleva la PRA en dos a seis veces.

Luego de la administración oral de HCTZ, la diuresis comienza al cabo de 2 horas, alcanza un pico máximo en alrededor de 4 horas, y dura cerca de 6 a 12 horas. La HCTZ es excretada en forma inalterada por el riñón. Cuando los niveles plasmáticos han sido seguidos por al menos 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 4 y 15 horas. Al menos el 61% de la dosis oral es eliminado en forma inalterada al cabo de 24 horas.

La HCTZ atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

La terapia concomitante con diuréticos tipo tiazidas proporciona un efecto de disminución de la presión arterial mayor que el observado con cualquiera de los agentes solos.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico del Quinapril se observan al cabo de 1 hora. Sobre la base de la recuperación del Quinapril y sus metabolitos en la orina, la extensión de la absorción es aproximadamente un 60%. La absorción de la HCTZ es algo más lenta (1 - 2,5 horas) y más completa (50%-80%). El 38% del Quinapril administrado oralmente está disponible sistémicamente como Quinaprilato. Quinapril posee una vida media de eliminación en el plasma de aproximadamente 1 hora. Las concentraciones plasmáticas pico de Quinaprilato se observan aproximadamente 2 horas después de una dosis oral de Quinapril. Quinaprilato es eliminado primariamente mediante excreción renal, y posee una vida media de acumulación efectiva de 3 horas. Aproximadamente el 97% de Quinapril o de Quinaprilato circulantes en plasma está unido a proteínas.

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación del Quinaprilato aumenta a medida que la depuración de creatinina disminuye. Los estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal ambulatoria continua indican que la diálisis posee poco efecto sobre la eliminación de Quinapril y de Quinaprilato. La eliminación de Quinaprilato también está reducida en pacientes ancianos (≥ 65 años) y se correlaciona bien con su nivel de función renal (ver Sección 4.2 **Posología y Método de Administración**).

Los estudios en ratas indican que Quinapril y sus metabolitos no cruzan la barrera hematoencefálica.

Farmacocinética en los Ancianos

Los pacientes ancianos exhibieron un área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) aumentada, y niveles pico aumentados para el Quinaprilato en comparación con los valores observados en pacientes más jóvenes; esto pareció estar relacionado con una disminución de la función renal más que con la edad misma. Del número total de pacientes que recibieron Quinapril/HCTZ en estudios clínicos, el 15% tenían 65 o más años de edad, mientras que el 1.5% tenía 75 o más años de edad. No se observaron diferencias generales en la efectividad o la seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

5.3 Datos de Seguridad Preclínica

No se han conducido estudios de carcinogénesis, mutagénesis, y fertilidad, con Quinapril/HCTZ en animales.

El Quinapril clorhidrato no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administró en dosis de hasta 75 o 100 mg/kg/día (50 - 60 veces la dosis diaria máxima en humanos) por 104 semanas. Ni Quinapril ni Quinaprilato fueron mutagénicos en el ensayo bacteriano de Ames con o sin activación metabólica. Quinapril también fue negativo en los siguientes estudios de toxicología genética: mutación puntual de células mamíferas *in vitro*, intercambio de cromátidas hermanas en células mamíferas cultivadas, prueba de micronúcleos con ratones, aberración cromosómica con células pulmonares V79 cultivadas *in vitro*, y en un estudio citogenético *in vivo* con médula ósea de rata. No hubo efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 veces la dosis diaria máxima en humanos).

No se observaron efectos fetotóxicos o teratogénicos en ratas a dosis de Quinapril tan altas como 300 mg/kg/día (180 veces la dosis diaria máxima en humanos), a pesar de la toxicidad materna al nivel de 150 mg/kg/día. Los pesos corporales de las crías estuvieron reducidos en las ratas tratadas tarde en la gestación y durante la lactancia con dosis de 25 mg/kg/día o más. Quinapril no fue teratogénico en conejos; sin embargo, como se nota con otros inhibidores de la ECA, se observó toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos a dosis tan bajas como 0.5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente.

La HCTZ no fue mutagénica *in vitro* en la prueba de mutágeno microbiano de Ames a una concentración máxima de 5 mg/placa utilizando las cepas TA98 y TA100. Las muestras urinarias de los pacientes tratados con HCTZ no tuvieron actividad mutagénica en la prueba de Ames. La HCTZ indujo intercambios de cromátidas hermanas pero no indujo aberraciones cromosómicas en las células ováricas de hámster chino con o sin activación metabólica. La HCTZ indujo mutaciones en células de linfoma de ratón a concentraciones elevadas. La capacidad de varias drogas para inducir una no disyunción y entrecruzamiento fue medido utilizando el *Aspergillus nidulans*. Un gran número de drogas, incluyendo la HCTZ, indujeron la no disyunción.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

Carbonato de magnesio, cera candelilla, crospovidona, dióxido de titanio, estearato de magnesio, hiprolosa, hipromelosa, lactosa monohidrato, macrogol 400, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, povidona, c.s.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Período de Eficacia

36 meses.



6.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

Almacenar a no más de 25 °C.
Proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster de PVC/Aluminio impreso o blíster aluminio/aluminio impreso.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión 14.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

7 REFERENCIAS

- 1 Methodology for in vitro evaluation of electrically evoked responses in isolated, perfused mesenteric rat vasculature: Use in demonstration of a functional tissue renin-angiotensin system. Parke-Davis Clinical Research. RR 740-02789.
- 2 The effects of quinapril (Q) on systemic and regional hemodynamics and cardiac mass in Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive (SHR) rats. Parke-Davis Clinical Research. RR 740-02642.
- 3 Antihypertensive response to quinapril: role of circulating and tissue angiotensin converting enzyme (ACE) activity. Parke-Davis Clinical Research. RR 740-02797.
- 4 Binding of [³H]-quinaprilat to human angiotensin I-converting enzyme. Parke-Davis Clinical Research. RR 740-02865.
- 5 A clinical pharmacokinetic study of quinapril HCl and its active metabolite (quinaprilat) in patients with end-stage renal disease on chronic hemodialysis: Protocol 906-267. Parke-Davis Clinical Research. RR 764-01301.
- 6 A clinical pharmacokinetic study of quinapril HCl and its active metabolite (quinaprilat) in patients with end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis: Protocol 906-281. Parke-Davis Clinical Research. RR 764-01302.
- 7 Gupta RK, Kjeldsen SE et al. Hemodynamic effects of quinapril, a novel, angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48:41-9.
- 8 Quinapril hydrochloride third safety update, February 12, 1991. Parke-Davis Clinical Research. RR 720-02880.
- 9 Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M et al. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340:908.
- 10 Sinzinger H, Bednar J, Granegger S et al. LDL-apheresis and concomitant ACE-inhibitor therapy. 2010; 1994(105):115-116.
- 11 Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. 2010; 1994(34):891-894.
- 12 Verresen L, Waer M, Vanrenterhem Y et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and anaphylactoid reactions to high-flux membrane dialysis. *Lancet* 1990; 336:1360-1362.

- 13 Jesam C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors during pregnancy: A survey of 22 patients given captopril and nine given enalapril. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95:420-422.
- 14 Are ACE Inhibitors safe in pregnancy? Anon. *Lancet*, August 26, 1989; 482-483.
- 15 Knott PD et al. Congenital renal dysgenesis possibly due to captopril. *Lancet*, February 25, 1989; 451.
- 16 Quinapril hydrochloride tablets. Integrated summary of safety information. Parke-Davis Clinical Research. RR 720-02504.
- 17 AHFS Drug Information 92. McEvoy GE, ed. American Society of Hospital Pharmacists, 1992; páginas 1384-1385, 1533.
- 18 Effect of quinapril on warfarin-induced reduction in prothrombin complex activity in healthy subjects. Protocol 906-235. Parke-Davis Clinical Research. RR 764-00870.
- 19 Redman CWG et al. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:32399.
- 20 Devlin RG, Fleiss PM. Captopril en sangre y leche materna humanas. *J Clin Pharmacol* 1981; 21:110-113.
- 21 A single-dose study of quinapril pharmacokinetics in healthy lactating women and evaluation of quinapril/quinaprilat concentrations in breast milk. Protocol 906-344. Parke-Davis Clinical Research. RR-744-00133.
- 22 Quinapril hydrochloride third safety update, February 12, 1991. Parke-Davis Clinical Research. RR-Reg 720-03014; Appendix A4, p 37.
- 23 USP DI. Vol. 1, 16th ed. 1996; p. 1285.
- 24 Herings RMC, de Boer A, Stricker BHCh *et al.* Hypoglycaemia associated with use of angiotensin converting enzyme. *Lancet* 1995; 345:1195-1198.
- 25 Materson BJ. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril. [Review] [54 refs] [Journal Article. Review. Review, Tutorial] *American Journal of Cardiology*. 69(10):46C-53C, 2 de abril de 1992.
- 26 Anonymous. Cardiac Drugs. *American Hospital Formulary Service - Drug Information 2002*. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH *et al* (Eds). American Society of Health-systems Pharmacists: Bethesda, Maryland; 2002; pág. 1601-02.
- 27 Worldwide Labeling Safety Report: Quinapril, Quinaprilato, Quinapril/

- hidroclorotiazida: Allergic Reaction, Anaphylactoid Reaction, Anaphylaxis, 12 February 2002.
- 28 Worldwide Labeling Safety Report: Quinapril and Quinapril/Hydrochlorothiazide: Photosensitivity Reaction, 12 February 2002.
- 29 Worldwide Labeling Safety Report: Quinapril y Quinapril/ hidroclorotiazida: Postural Hypotension, Syncope, 12 February 2002.
- 30 Worldwide Labeling Safety Report: Quinapril and Quinapril/Hydrochlorothiazide: Hepatitis, 12 February 2002.
- 31 Worldwide Labeling Safety Report: Quinapril and Quinapril/Hydrochlorothiazide: Thrombocytopenia, 12 February 2002.
- 32 Quinapril hydrochloride third safety update, February 12, 1991. Parke-Davis Clinical Research. RR 720-02880.
- 33 Anonymous. Thiazides general statement. *American Hospital Formulary Service - Drug Information 2002*. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH *et al* (Eds). American Society of Health-systems Pharmacists: Bethesda, Maryland; 2002; pg. 2542
- 34 Worldwide Labeling Safety Report: Intestinal Angioedema: Quinapril, Quinapril/Hydrochlorothiazide (HCTZ), Quinaprilat, 30 October 2003.
- 35 Pfizer Inc. Safety and Risk Management report entitled, *Pfizer Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Congenital Anomalies*. Steve Baldwin, Regulatory Analysis and Documentation dated July 24, 2006.
- 36 Pfizer Inc. Safety and Risk Management Addendum report entitled, *Pfizer Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Congenital Anomalies*. Steve Baldwin and Kathleen A. Weiss, Regulatory Analysis and Documentation dated December 15, 2008.
- 37 Pfizer Inc. Clinical Overview entitled *Hydrochlorothiazide in Combination Preparations*. Medical Documentation and Labeling; April-2011.
- 38 Pfizer Inc. Clinical Overview: Potential drug interaction of ACE inhibitors with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Medical Documentation and Labeling; September 2011.
- 39 Clinical Overview, Quinapril Hydrochlorothiazide, Dual blockage of RAS, 2012.
40. Clinical Overview, Quinapril Hydrochlorothiazide, Aliskireno and mTOR and DPPI-(IV) inhibitors language, February 2013.



41. Clinical Overview, Quinapril-HCTZ July 2013 Clinical Overview for CDS_SPC_USPI_Addition of Ocular Effects and Drug Interactions.
42. Clinical Overview, Quinapril and Quinapril/Hydrochlorothiazide updates to support changes to the Core Data Sheet, September 2013.
43. June 2015_Quinapril & Quinapril-HCTZ_2.5 Clinical Overview for CDS Updates_Updates to Section 4.4 and 4.5.
44. Clinical Overview, To Support Proposed Revisions to the Product Information for Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor-Containing products (Quinapril, Quinapril/Hydrochlorothiazide, Ramipril, Ramipril/Amlodipine and Enalaprilat) November 2016.