



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Quinapril/Hidroclorotiazida (HCTZ)
Fecha de la última revisión: 21 de Noviembre de 2016
Fecha Efectiva: 19 de Diciembre de 2018
Versión CDS: 15.0

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO MEDICINAL

ACURETIC®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene 20 mg de quinapril y 12.5 mg de hidroclorotiazida.

3. FORMA FARMACEUTICA

Tableta recubierta.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardiaca congestiva que no haya respondido a monoterapia.

4.2 Posología y Método de Administración

Para pacientes que no se encuentren recibiendo un diurético, bien sea que estén recibiendo o no una monoterapia con quinapril, la dosis inicial recomendada de quinapril/HCTZ es de 10/6,25 mg. La dosificación usual de mantenimiento es de 20/12.5 mg.

El rango de dosificación de este producto en forma de combinación (quinapril/HCTZ) permite la flexibilidad para incrementar la proporción de los componentes individuales según sea clínicamente lo indicado.

En los pacientes que estén siendo tratados con un diurético, la dosis inicial recomendada de quinapril es 5 mg, a fin de minimizar la posibilidad de una reducción excesiva de la presión sanguínea. La dosis debe incrementarse hasta obtener la reducción deseada en la presión sanguínea. Si el incremento da como resultado el uso de dosis similares a las del producto en combinación, podrá entonces usarse como sustituto el quinapril/HCTZ.

Ajuste de la Dosificación por Deterioro Renal: Quinapril/HCTZ no debe ser utilizado como terapia inicial en los pacientes con compromiso de la función renal (depuración de

creatinina <60 mL/minuto). En los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 30-60 mL/minuto) comenzar el tratamiento con 5 mg de quinapril e ir incrementado la dosis según la respuesta clínica observada.

Los pacientes que requieran la adición de un diurético pueden alcanzar la dosificación titulada ideal utilizando la combinación quinapril/HCTZ. La dosis inicial es de 10/ 6.25 mg. El control de la presión sanguínea puede mantenerse utilizando las dosis usuales de quinapril/HCTZ.

Cuando se requiera la implementación de una terapia diurética concomitante en pacientes con insuficiencia renal severa (creatinina < 30 mL/minuto), se prefiere utilizar junto a quinapril un diurético de asa en lugar de un diurético tiazídico. En consecuencia, no se recomienda la utilización de la combinación quinapril/HCTZ en pacientes con disfunción renal severa.

Uso en Personas de Edad Avanzada:

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 reciban las mismas dosificaciones diarias, sin ningún aumento en los efectos secundarios en los pacientes de edad avanzada.

Uso en Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de este producto en niños.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Pacientes con historia de angioedema relacionado con tratamiento previo con un inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina (ECA).

Quinapril / HCTZ está contraindicado en combinación con sacubitril/valsartán, debido al incremento en el riesgo de angioedema.

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

Por su componente de HCTZ, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros agentes derivados de sulfonamidas.

No administre quinapril/HCTZ 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 hipercalemia (>5 mmol/L).
- En pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva.

No administre quinapril/HCTZ 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 (GFR <60 ml/min/1,73

- m²).
- En pacientes con hipercalcemia (>5 mmol/L).
- En pacientes hipotensos con insuficiencia 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 en el 0.1% de los pacientes, incluyendo los que reciben quinapril. En caso de que se presente estridor laríngeo o angioedema en la cara, lengua, o en la glotis, deberá discontinuarse 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 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 del 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) (p. ej., temsirolimus) o un inhibidor de dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (p. ej. vildagliptina) o un inhibidor de la endopeptidasa neutra de forma concomitante pueden presentar un riesgo elevado de angioedema. Debe ejercer precaución al iniciar un tratamiento con inhibidores de mTOR o de DPP-IV o un inhibidor de la endopeptidasa neutra 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 asociada con un tratamiento con un inhibidor de la ECA, pueden encontrarse ante un riesgo incrementado de 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 re-aparecerán 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: Las evidencias clínicas han 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 medicamentos antihipertensivos alternativos, 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, hipercalemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda), por lo que no se debe utilizar terapia combinada con medicamentos que actúan sobre el SRA (IECA, ARAII 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

Quinapril/HCTZ puede ocasionar hipotensión sintomática con una frecuencia usualmente menor a la de cualquiera de los dos agentes administrados como monoterapia. Raramente se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada tratados con quinapril, sin embargo, 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 que tengan una restricción en el consumo de sal en la dieta, o aquellos bajo diálisis (Véase Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Quinapril/HCTZ debe ser utilizado con precaución en pacientes que reciben concomitantemente un tratamiento con otros agentes antihipertensivos. El componente tiazídico de la combinación quinapril/ HCTZ puede potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente de los bloqueadores adrenérgicos periféricos o ganglionares. Los efectos antihipertensivos del componente tiazídico también pueden resultar incrementados en los pacientes sometidos previamente a simpatectomía.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, la terapia antihipertensiva con inhibidores ECA puede ocasionar una caída excesiva de la presión sanguínea, la cual puede ir acompañada con oliguria, azoemia y, en casos excepcionales, con insuficiencia renal aguda y muerte. La terapia con quinapril/HCTZ debe iniciarse bajo estricta supervisión médica. Los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante las primeras 2 semanas de tratamiento y siempre que se realice un incremento en la dosificación.

Si ocurre hipotensión sintomática, el paciente deberá colocarse en posición supina y, en caso necesario, recibir una infusión endovenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no se convierte en contraindicación para la administración de las dosis posteriores; sin embargo, en estos casos deberá considerarse la administración de dosis más bajas.

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. Tal asociación ha sido más frecuente en los pacientes con deterioro renal, especialmente si presentan también una enfermedad del colágeno vascular. La agranulocitosis se ha reportado en muy raras ocasiones durante el tratamiento con quinapril. Tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, debe considerarse la realización de recuentos de leucocitos en los pacientes tratados con quinapril que presenten enfermedad del colágeno vascular y/o enfermedad renal.

Lupus Eritematoso Sistémico

Se ha reportado que los diuréticos tiazídicos provocan exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal

Véase Sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**.

Función Renal Deteriorada

Quinapril/HCTZ debe ser utilizado con cautela en pacientes con enfermedad renal severa. Las tiazidas pueden precipitar la azotemia en tales pacientes, y los efectos de una repetida dosificación pueden ser acumulativos.

Como una 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 encontrarse asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y, en casos excepcionales, 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. Los pacientes con valores de depuración de creatinina <60 mL/min requieren una dosis inicial más baja del fármaco. (Véase Sección **4.2 Posología y Método de Administración**). La dosificación en estos pacientes se deberá titular hacia arriba (incrementar), con base en la respuesta terapéutica y se deberá controlar estrictamente la función renal, si bien los estudios iniciales no indican que el medicamento produce un deterioro adicional de la función renal.

Algunos pacientes hipertensos tratados con quinapril, sin evidencia de enfermedad renal vascular preexistente, han desarrollado elevaciones usualmente leves y transitorias del nitrógeno ureico y de la creatinina sérica, especialmente cuando quinapril se administra concomitantemente con un diurético. Esto puede ocurrir con mayor probabilidad en pacientes con deterioro renal pre-existente. En estos casos, puede requerirse la reducción de la dosificación. La evaluación del paciente hipertenso debe incluir siempre la evaluación de la función renal. (Véase Sección **4.2 Posología y Método de Administración**).

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 con la suspensión del inhibidor de la ECA, y/o del 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/HCTZ deberá usarse con cautela 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.

Alteraciones de los Electrolitos Séricos

La evaluación de los electrolitos séricos deberá realizarse a intervalos apropiados a fin de detectar posibles desequilibrios electrolíticos. Tal como sucede con otros inhibidores de la ECA, los pacientes que reciben solo quinapril pueden exhibir niveles séricos elevados de potasio. En los estudios clínicos, se presentó hipercalemia (potasio sérico $\geq 5,8$ mmol/L) en aproximadamente el 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 no obstante haberse continuado con el tratamiento. Menos del 0,1% de los pacientes se retiraron del tratamiento debido a la hipercalemia. Entre los factores de riesgo de desarrollo de hipercalemia se 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 fármacos conocidos que incrementen los niveles de potasio sérico. No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio a la terapia con la combinación quinapril/HCTZ, puesto que ésta ya contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hipocalcemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones se han manifestado con uno ó más de los siguientes signos y síntomas: resequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas y vómito. La hipocalcemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón al efecto tóxico de digitálicos. El riesgo de hipocalcemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, que experimentan una diuresis profusa, con una ingestión oral inadecuada de electrolitos, y que reciben terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o con otros medicamentos de los que se conoce que aumentan el riesgo de hipocalcemia inducida por diuréticos del tipo de las tiazidas.

Los efectos opuestos de quinapril y la HCTZ sobre el potasio sérico se equilibrarán en muchos pacientes, de tal modo que no se observa un efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes puede predominar uno u otro efecto. Deben realizarse determinaciones iniciales y periódicas, a intervalos apropiados, de los electrolitos séricos con el fin de detectar posibles desbalances electrolíticos.

Los déficits de cloro secundarios a la terapia con tiazidas generalmente son leves y sólo requieren tratamiento específico bajo circunstancias extraordinarias (por ejemplo, en caso de enfermedad hepática o renal).

Los pacientes edematosos en climas cálidos pueden presentar hiponatremia dilucional y el manejo más adecuado es la restricción de líquidos más no el consumo de sal, excepto en los raros casos en que la hiponatremia ponga en peligro la vida del paciente. En casos reales de depleciones de sal, la terapia de reemplazo constituirá el tratamiento de elección.

Las tiazidas reducen la excreción del calcio. En unos pocos pacientes que reciben tratamiento prolongado con diuréticos tiazídicos se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia como consecuencia. No se han observado complicaciones más serias del hiperparatiroidismo (litiasis renal, resorción ósea y ulcera péptica).

Las tiazidas deben discontinuarse antes de la realización de análisis de la función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo cual puede dar como resultado hipomagnesemia (Véase Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso** y Sección **4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**).

Otros Trastornos Metabólicos

Los diuréticos tiazídicos aumentan los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Estos efectos son usualmente leves pero en los pacientes susceptibles pueden precipitar gota franca ó diabetes manifiesta.

Diabetes

La hiperglicemia inducida por la tiazida puede afectar el control del azúcar en la sangre. El agotamiento del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control

glicémico, suplemente el potasio, si es necesario, para mantener niveles adecuados de potasio sérico, y ajuste la medicación para la diabetes según se requiera. (Ver Sección **4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**).

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. Característicamente, 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.

Cirugías/anestesia

Debe tenerse precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o anestesia, puesto que se ha demostrado que los 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.

Miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

La HCTZ, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, dando lugar a miopía aguda transitoria y a glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen la aparición brusca en la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y por lo general se producen en cuestión de horas a semanas después del inicio del tratamiento. El glaucoma agudo de ángulo cerrado sin tratamiento puede inducir a la pérdida de visión de manera permanente. El tratamiento primario es discontinuar la HCTZ lo más rápido posible. Los tratamientos médicos o quirúrgicos pueden considerarse si la presión intraocular no se mantiene controlada. Los factores de riesgo de desarrollar glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir una historia de alergia al grupo de las sulfamidas o penicilinas.

Cancer de piel no melanocítico

Un incremento en el riesgo de cáncer de piel no melanocítico (NMSC, por sus siglas en inglés) [Carcinoma de células basales (CCB) y carcinoma de células escamosas (CCE)] con el aumento de la dosis acumulada de exposición a HCTZ se ha observado en estudios epidemiológicos. Las acciones de fotosensibilización de HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo para NMSC.

Pacientes que estén en tratamiento con quinapril/HCTZ deben ser monitoreados para CCB y CCE, especialmente aquellos con historial de cáncer de piel y/o factores de riesgo (ver sección **4.8 Efectos indeseables**).

Información a suministrar a los pacientes

Embarazo: Quinapril/HCTZ no debe ser usado en mujeres que están embarazadas, que tienen planeado embarazarse, o con potencial reproductivo que no están usando medidas anticonceptivas adecuadas por los potenciales efectos del medicamento que pueden causar serios daños en el desarrollo del feto e incluso causar la muerte. (Ver Sección **4.3 Contraindicaciones** y Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**.)

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 el uso de quinapril/HCTZ hasta consultar con su médico.

Hipotensión: Los pacientes deberán ser aconsejados para que realicen el reporte de la presencia de aturdimiento, especialmente durante los primeros días de tratamiento con quinapril/HCTZ. Los pacientes deberán ser advertidos que en caso de un síncope real, deberán discontinuar la terapia hasta consultar con su médico.

A todos los pacientes se les deberá advertir que la ingestión inadecuada de líquidos, la sudoración excesiva o la deshidratación, pueden conducir a una caída excesiva de la tensión arterial, debido a la reducción del volumen de líquidos. Otras causas de depleción del volumen, tales como el vómito y la diarrea, también pueden llevar a una caída de la tensión arterial; en tales circunstancias, se debe aconsejar a los pacientes consultar con su médico.

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

Hipercalemia: Los pacientes deberán ser advertidos que no deben utilizar suplementos de potasio, o de sustitutos de la sal que contengan potasio, sin previamente consultar con su médico.

Neutropenia: Los pacientes deberán ser advertidos de que deben informar rápidamente todo signo de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre) ya que esto podría también indicar neutropenia.

Cáncer de Piel: Los pacientes en tratamiento con quinapril/HCTZ deben ser informados del riesgo de NMSC y aconsejados para revisar regularmente su piel en búsqueda de nuevas lesiones y reportar prontamente cualquier lesión sospechosa en la piel. Las medidas preventivas posibles como lo son la exposición limitada a la luz del sol y a los rayos ultravioleta (UV), y adecuada protección en caso de exposición deben ser aconsejadas a los pacientes en orden de minimizar el riesgo de cáncer en la piel.

NOTA: Tal como sucede con muchos otros medicamentos, es indispensable advertir sobre ciertos efectos de quinapril/ HCTZ a los pacientes que reciban la medicación. Esta información se proporciona con el propósito de ayudar a garantizar una utilización segura y eficaz del medicamento. No se pretende con esto revelar todos los posibles efectos adversos o los efectos pretendidos de la droga.

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

Tetraciclina y otros medicamentos que interactúan con el magnesio

La administración de tetraciclina con quinapril redujo aproximadamente en un 28 - 37% la absorción de la tetraciclina. La reducción de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio como un excipiente en la formulación del quinapril. Esta interacción debe considerarse cuando se contemple la terapia concurrente de

quinapril/HCTZ con tetraciclina o con otros fármacos que interactúen con el magnesio.

Litio

El litio, en términos generales, no debe administrarse con diuréticos. Los diuréticos reducen la depuración renal de litio elevando el riesgo de toxicidad por litio. Se han reportado niveles séricos incrementados de litio y síntomas de toxicidad en pacientes que reciben terapia concomitante con litio e inhibidores de la ECA, debido al efecto de pérdida de sodio propia de estos agentes. El riesgo de toxicidad por litio puede aumentar con quinapril/HCTZ. Quinapril/HCTZ debe administrarse con precaución y se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles séricos de litio.

Antiinflamatorios no esteroides 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, incluidos quinapril puede atenuarse por los AINES.

Otros Fármacos Conocidos por Causar Angioedema

Los pacientes que tomen un inhibidor de mTOR (p. ej., temsirolimus) o de DPP-IV (p. ej., vildagliptina) o un inhibidor de la endopeptidasa neutra 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 neutra 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, HCTZ 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.

Cuando se administran concurrentemente, los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos, o narcóticos: Puede producirse una potenciación de la hipotensión ortostática.

Medicamentos antidiabéticos (agentes hipoglicemiantes orales e insulina): Puede requerirse el ajuste de la dosis de los fármacos antidiabéticos..

La hiperglicemia inducida por la tiazida puede afectar el control del azúcar en la sangre. El

agotamiento del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control glicémico, suplemente el potasio, si es necesario, para mantener niveles adecuados de potasio sérico, y ajuste la medicación para la diabetes según se requiera. (Ver Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Otros fármacos antihipertensivos: Efecto aditivo o potenciación.

Corticosteroides, ACTH: Intensificación de la depleción de electrólitos, particularmente hipocalcemia.

Aminas presoras (por ejemplo, norepinefrina): Posible reducción de la respuesta a las aminas presoras, aunque no suficiente para proscribir su uso.

Relajantes no despolarizantes del músculo esquelético (por ejemplo, tubocurarina): Posible incremento de la respuesta al relajante muscular.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos: En algunos pacientes, la administración de un AINEs puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos tiazídicos y de los diuréticos de asa. Por lo tanto, cuando se usen concomitantemente quinapril/HCTZ y AINEs, el paciente deberá ser estrechamente observado para establecer si se obtiene el efecto deseado con quinapril/HCTZ.

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 Especiales para su Uso**). Dado que la combinación 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 comprometida la función renal, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA con trimetoprim/sulfametoxazol se ha asociado con hiperpotasemia grave, que se cree es debido al trimetoprim. Quinapril/HCTZ y productos que contienen trimetoprim deben por lo tanto administrarse conjuntamente con precaución y con la supervisión adecuada del potasio sérico.

Digoxina: Trastornos electrolíticos inducidos por la tiazida, por ejemplo, hipocalcemia e hidromagnesemia, aumentan el riesgo de toxicidad de la digoxina, lo que puede llevar a eventos arrítmicos fatales. (Ver la Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Resinas de intercambio aniónico: La absorción de la HCTZ se ve alterada por la presencia de resinas de intercambio aniónico, tales como la colestiramina y el colestipol. Dosis únicas de tales resinas se ligan a la HCTZ y reducen su absorción del tracto gastrointestinal hasta en un 85 y 43%, respectivamente.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina: El doble bloqueo del RAS con bloqueadores receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de

angiotensina) o aliskireno se ha relacionado con un aumento del riesgo de hipotensión, hipercalemia 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/HCTZ y otros agentes que afecten el RAS.

No administre quinapril/HCTZ en combinación con aliskireno en pacientes diabéticos, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60 ml/min/1,73 m²), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/l) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

No administre quinapril/HCTZ en combinación con bloqueadores 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 (GRF <60 ml/min/1,73 m²), en pacientes con hipercalemia (>5 mmol/L) o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que se encuentren hipotensos (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

Los medicamentos para la gota (alopurinol, uricosúricos, inhibidores de la xantina oxidasa): La hiperuricemia puede afectar el control de la gota por parte del alopurinol y el probenecid. La coadministración de HCTZ y alopurinol puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Quinapril/HCTZ está contraindicado en el embarazo (véase Sección **4.3 Contraindicaciones**). Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. Cuando se detecta embarazo, debe discontinuarse quinapril/HCTZ.

Los infantes expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden estar en mayor riesgo de malformaciones del sistema cardiovascular y sistema nervioso central. También hay reportes de bebés prematuros, hipotensión, trastornos del sistema renal (incluyendo insuficiencia renal), hipoplasia craneal, oligohidramnios, contracturas de extremidades, deformidades craneofaciales, desarrollo hipoplásico pulmonar, retraso del crecimiento intrauterino, ductus arterioso patente, muerte fetal y/o muerte del neonato en relación con el uso materno de inhibidores de la ECA. Los pacientes y médicos deben estar conscientes de que es posible que el oligohidramnios no aparezca sino hasta después de que el feto haya sufrido lesiones irreversibles.

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.

Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en el cordón umbilical. Los efectos no teratogénicos sobre el feto pueden incluir ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia, y posibilidad de otras reacciones adversas que hayan ocurrido en el adulto.

No existen estudios adecuados ni bien controlados acerca del producto quinapril / HCTZ

en las mujeres embarazadas.

Madres Lactantes:

Los inhibidores de la ECA, entre los cuales se incluye el quinapril, son secretados en la leche humana en un grado limitado. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido al potencial de reacciones serias en los lactantes, deberá tomarse una decisión en cuanto a suspender o no la terapia con quinapril/HCTZ o interrumpir la lactancia, tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

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/HCTZ.

4.8 Efectos Indeseables

La seguridad de quinapril/HCTZ se evaluó en 1571 pacientes en estudios controlados y no controlados. En los estudios clínicos realizados no se han reportado experiencias adversas específicas a la combinación de estos fármacos. Los eventos adversos ocurridos han estado limitados a los previamente reportados con quinapril o con HCTZ. En los estudios controlados, los eventos adversos clínicos más frecuentemente reportados por apenas el 1% de los pacientes con cualquier combinación de quinapril e HCTZ, fueron: Cefalea (6,7%), mareo (4,8%), tos (3,2%) y fatiga (2,9%). Debe destacarse cómo, característicamente, la tos no es productiva ni persistente y se resuelve con la discontinuación de la terapia. En general, las experiencias adversas fueron de naturaleza leve y transitoria, y no hubo relación entre los efectos colaterales y la edad, sexo o raza, a la duración de la terapia. (Véase Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**, lo relacionado con Angioedema e Hipotensión). En aproximadamente 2% de los pacientes se requirió la discontinuación de la terapia debido a efectos adversos. La cefalea (0,5%) fue la razón más común para el abandono, seguida por la tos y náuseas y/o vómito (0,2%). A continuación se presentan las experiencias adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con quinapril/HCTZ en los estudios controlados (N = 943).

Tabla 1. Porcentaje de Pacientes en los 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
Náuseas 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 del T. Respiratorio Superior	1.3	4.0
Insomnio	1.2	2.0
Somnolencia	1.2	0.0

Tabla 1. Porcentaje de Pacientes en los Estudios Controlados		
	Quinapril/HCTZ N = 943	Placebo N = 100
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 que probablemente, posiblemente, o definitivamente estuvieron asociadas con el tratamiento, o que tuvieron una relación incierta con éste, las cuales ocurrieron en 0.5% y < 1,0% de los pacientes tratados con quinapril más HCTZ en estudios controlados y no controlados, así como también los eventos clínicamente significativos que con menor frecuencia se observaron en los estudios clínicos, en la experiencia pos-mercadeo (indicados con asterisco*), o con HCTZ, fueron las siguientes:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y polipos); Carcinoma de células basales*, carcinoma de células escamosas* (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones de uso)

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

Desórdenes del Sistema Inmunológico: Reacción anafilactoide*

Desórdenes Psiquiátricos: Nerviosismo

Desórdenes del Sistema Nervioso: Parestesia

Desórdenes Cardíacos: Palpitaciones, taquicardia

Desórdenes Vasculares: Hipotensión, Hipotensión postura*, síncope*

Desórdenes Respiratorios, torácicos y mediastinal: Disnea, sinusitis

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

Desórdenes Hepato-Biliares: Hepatitis*

Desórdenes de la Piel y Tejidos Subcutáneos: Alopecia*, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa*, pénfigo*, reacción de fotosensibilidad*, prurito, rash (brotes cutáneos), (HCTZ) síndrome de Stevens Johnson

Desórdenes Muscoloesqueléticos y del Tejido Conectivo: Artralgias

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 agudo de ángulo cerrado (Ver Sección

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso)

Desórdenes del Sistema Reproductivo y Senos: Impotencia

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Véase Sección **4.3 Contraindicaciones** y Sección **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**.

Desórdenes Generales y Condiciones en el Sitio de Aplicación: edema periférico

La seguridad de quinapril se evaluó en 4960 individuos sanos y pacientes demostrando ser bien tolerado. De estos, 3203 pacientes incluyendo 655 pacientes de edad avanzada, participaron en los estudios clínicos controlados. La seguridad a largo plazo de quinapril se evaluó en más de 1400 pacientes tratados durante 1 año o más.

Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio Clínico:

Electrolitos séricos (Véase Sección **4.3 Contraindicaciones y Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Creatinina, Nitrógeno ureico sanguíneo: Incrementos (1.25 mayores a los valores límite normales superiores) en los niveles de creatinina sérica y de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), se observaron en el 3% y 4%, respectivamente, de los pacientes tratados con quinapril/HCTZ. (Véase Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Acido úrico, Glucosa, Magnesio, Colesterol, Triglicéridos, proteína transportadora de compuestos yodados (PBI, por sus siglas en inglés) pruebas de Función Paratiroidea y Calcio: (Véase Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

Hematología: (Véase Sección **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para su Uso**).

4.9 Sobredosificación

No existe información disponible con respecto a la sobredosificación de quinapril/HCTZ en humanos. La DL50 de la combinación quinapril/HCTZ varía entre 1063/664 mg/kg y 4640/2896 mg/kg en ratas y ratones.

Las manifestaciones clínicas que con mayor probabilidad se presentan serían aquellos síntomas atribuibles a la sobredosificación de la monoterapia con quinapril, tales como, por ejemplo, hipotensión severa, la cual puede normalmente tratarse con una infusión intravenosa de solución salina normal.

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

No existe información específica disponible acerca del tratamiento de la sobredosis de quinapril/HCTZ. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen poco efecto sobre la eliminación de quinapril y del quinaprilato.

El tratamiento a seguir es sintomático y de soporte consistente con la atención médica normalmente establecida.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Quinapril/ HCTZ es una tableta de una combinación fija que reúne un inhibidor de la ECA, como lo es el clorhidrato de quinapril, y un diurético, la HCTZ.

En estudios clínicos, la administración concomitante de quinapril e HCTZ produjo reducciones más grandes en la presión sanguínea que cuando estos mismos agentes se suministraron individualmente por separado. La administración concomitante de quinapril e HCTZ no tiene efecto alguno sobre la farmacocinética de cualquiera de los dos fármacos.

Como un resultado de su acción diurética, la HCTZ incrementa la actividad de la renina plasmática (PRA, sigla en Inglés), incrementa la secreción de aldosterona, disminuye los niveles de potasio sérico, e incrementa la pérdida de potasio por la orina. La administración de quinapril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a atenuar la disminución de los niveles de potasio asociada con la HCTZ.

Mecanismo de Acción:

El quinapril se desesterifica rápidamente para formar el quinaprilato (diácido del quinapril, su principal metabolito) el cual, según estudios realizados en humanos y en animales, es un potente inhibidor de la ECA. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en el compuesto vasoconstrictor, angiotensina II, la cual está involucrada en el control de la función vascular a través de diferentes mecanismos, entre los que se incluye la estimulación de la secreción de aldosterona por parte de la corteza adrenal. El modo de acción del quinapril en humanos y animales lo constituye la inhibición de la actividad de la ECA circulante y tisular, reduciendo así la actividad vasopresora y la secreción de aldosterona. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de la renina conduce a una mayor PRA.

Si bien se considera que el principal mecanismo del efecto antihipertensivo se efectúa a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, quinapril ejerce efectos antihipertensivos incluso en pacientes hipertensos con bajos niveles de renina. El quinapril como monoterapia resultó ser un antihipertensivo eficaz en todas las razas estudiadas, aunque fue algo menos eficaz en los individuos de raza negra (usualmente un grupo poblacional en donde predominan bajos niveles de renina) que en individuos de otras razas. La ECA es idéntica a la kininasa II, una enzima que degrada la bradiquinina, un péptido vasodilatador potente. Aún queda por dilucidar si los niveles elevados de bradiquinina juegan un papel en el efecto terapéutico del quinapril.

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

La administración de 10 mg a 80 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 1 hora 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 el 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.

Se desconoce aún el mecanismo subyacente de la actividad antihipertensiva de los diuréticos. Durante la administración crónica, se reduce la resistencia vascular periférica; sin embargo, esto puede ser una consecuencia de los cambios en el balance del sodio.

La HCTZ es un diurético que actúa directamente sobre el riñón con lo cual se logra un incremento en 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 de dos a seis veces la actividad de la renina plasmática.

Luego de la administración oral de HCTZ, la diuresis comienza dentro de las 2 siguientes, y alcanza su pico en aproximadamente 4 horas, y dura cerca de 6 a 12 horas. La HCTZ es excretada por el riñón sin sufrir cambio alguno. Cuando se realiza un seguimiento de los niveles plasmáticos durante un mínimo de 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 4 y 15 horas. Por lo menos el 61% de la dosis oral es eliminada sin cambio alguno en el término de 24 horas.

La HCTZ atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

La terapia concomitante con diuréticos del tipo de las tiazidas proporciona un mayor efecto reductor de la presión sanguínea que el observado cuando se administra por separado cualquiera de los dos agentes.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Luego de la administración oral de quinapril, se observan concentraciones plasmáticas pico en el término de una hora. Con base en la recuperación del quinapril y de sus metabolitos en la orina, se estima que su absorción es aproximadamente del 60%. La absorción de la HCTZ es algo más lenta (1 a 2,5 horas) y más completa (50%-80%). El treinta y ocho por ciento del quinapril administrado por vía oral se encuentra sistémicamente disponible como quinaprilato. El quinapril tiene un período de vida media de eliminación en plasma de aproximadamente 1 hora. Las concentraciones plasmáticas pico de quinaprilato se logran aproximadamente 2 horas después de la administración oral de una dosis de quinapril. El quinaprilato se elimina fundamentalmente por excreción renal y tiene una vida media de acumulación eficaz de 3 horas. Aproximadamente el 97% del

quinapril o del quinaprilato circulante en el plasma se liga a las proteínas.

En los pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación del quinaprilato aumenta a medida que disminuye la depuración de creatinina. Los estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con enfermedad renal terminal y hemodiálisis o con diálisis peritoneal ambulatoria continua, indican que la diálisis tiene poco efecto sobre la eliminación del quinapril y del quinaprilato. La eliminación del quinaprilato se ve también reducida en los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y se correlaciona bien con su nivel de función renal. (Véase Sección **4.2 Posología y Método de Administración**).

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

Farmacocinética en Pacientes de Edad Avanzada:

En los pacientes de edad avanzada se observaron incrementos en el área bajo la curva (ABC) concentración plasmática vs tiempo y en los niveles pico de quinaprilato en comparación con los valores observados en pacientes más jóvenes; incrementos al parecer relacionados más con la disminución de la función renal que con la edad misma. Del número total de pacientes que recibieron quinapril/HCTZ en los estudios clínicos, el 15% eran mayores de 65 años, mientras que el 1,5% eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a la eficacia o seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad avanzada.

5.3 Información sobre Seguridad en Estudios Pre-Clínicos

No se han realizado estudios en animales sobre carcinogenicidad, mutagenicidad ni los efectos sobre la fertilidad con quinapril/HCTZ.

El clorhidrato de quinapril no demostró ser carcinogénico en ratones ni en ratas a dosis de 75 ó 100 mg/kg/día (unas 50-60 veces la dosis máxima para humanos) durante 104 semanas. Tanto el quinapril como el quinaprilato 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 de 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 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 los 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 lo pueden ser 0.5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente.

La HCTZ no fue mutagénica en la prueba de mutágenos microbianos de Ames in vitro a una concentración máxima de 5 mg/placa usando las Cepas TA98 y TA100. Las muestras urinarias tomadas de pacientes tratadas con HCTZ no exhibieron actividad mutagénica en la prueba de Ames. La HCTZ indujo el intercambio de cromátidas hermanas pero no aberraciones cromosómicas en las células ováricas de hamster chino, con o sin activación metabólica. Usada a altas concentraciones, la HCTZ indujo mutaciones en las células de linfomas de ratón. La capacidad de diversos medicamentos para inducir la no disyunción y entrecruzamiento se determinó utilizando el *Aspergillus nidulans*. Un gran número de fármacos, incluyendo la HCTZ, inducen la no disyunción.