

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Acuzide®
Quinapril /Hidroclorotiazida
Tableta
20 mg/12.5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Acuzide®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Quinapril / Hidroclorotiazida

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Clorhidrato de Quinapril equivalente a de Quinapril</i>	20.00 mg
<i>Hidroclorotiazida</i>	12.50 mg
Excipiente c.b.p	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El quinapril/hidroclorotiazida (HCTZ) está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes para quienes sea apropiado el tratamiento combinado con quinapril y un diurético.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Después de la administración oral, se observan concentraciones plasmáticas pico de quinapril en 1 hora. Basándose en la recuperación de quinapril y de sus metabolitos en la orina, la cantidad que se absorbe es de aproximadamente un 60%. La absorción de la HCTZ es un tanto lenta (1-2,5 horas) y más completa (50% – 80%). El treinta y ocho por ciento del quinapril administrado por vía oral está disponible sistémicamente como quinaprilat (quinapril diácido, el metabolito principal). El quinapril tiene una vida media de eliminación en el plasma de aproximadamente 1 hora. Las concentraciones plasmáticas máximas de quinaprilat se observan aproximadamente a las 2 horas después de la administración de una dosis oral de quinapril. El quinaprilat es eliminado principalmente por excreción renal y tiene una vida media de acumulación efectiva de horas. Aproximadamente, el 97% del quinapril o quinaprilat circulante en el plasma se une a las proteínas.

En los pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación del quinaprilat aumenta a medida que disminuye la depuración de creatinina. Estudios farmacocinéticos realizados en pacientes con enfermedad renal en fase terminal sobre el efecto de la hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal ambulatoria continua indican que la diálisis tiene poco efecto sobre la eliminación del quinapril y quinaprilat. La eliminación del quinaprilat también está reducida en los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) y se correlaciona bien con su nivel de función renal (ver sección Dosis y Vía de Administración).

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

Farmacocinética en los Ancianos:

Los pacientes ancianos exhibieron un aumento del área bajo la curva de la concentración plasmática tiempo (ABC) y los niveles picos de quinaprilat comparados con los valores de pacientes más jóvenes; esto parece estar más relacionado con la disminución de la función renal en vez de la edad por sí misma. Del número total de pacientes que recibieron quinapril/HCTZ en las investigaciones clínicas, el 15% de los pacientes tenía ≥ 65 años de edad, mientras que el 1,5% tenía ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias generales en la efectividad o seguridad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos de los individuos de mayor edad.

Propiedades Farmacodinámicas.

El quinapril/HCTZ es una tableta de combinación fija que combina un inhibidor de la ACE, el clorhidrato de quinapril y un diurético, la HCTZ.

En estudios clínicos, la administración concomitante de quinapril e HCTZ produjo una importante reducción de la presión arterial comparado con la observada con la monoterapia de cada uno de los agentes por separado. La administración concomitante de quinapril e HCTZ tiene efecto sobre la farmacocinética de ninguno de los fármacos.

Como resultado de su efecto diurético, la HCTZ aumenta la actividad de la renina plasmática (ARP), aumenta la secreción de aldosterona, disminuye el 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 del potasio asociada con la HCTZ.

Mecanismo de Acción:

El quinapril es rápidamente de-esterificado a quinaprilat (quinapril diácido, el metabolito principal) el cuál en estudios realizados en humanos, es un inhibidor potente de la ECA. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a la vasoconstrictora angiotensina II, que está involucrada en el control y función vascular a través de diferentes mecanismos, incluyendo la estimulación de la secreción de la aldosterona por la corteza suprarrenal. El mecanismo de acción del quinapril en humanos y animales es inhibir la actividad de la ECA circulante y tisular, disminuyendo de esta manera, la actividad vasopresora y secreción de aldosterona. La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la ARP.

Aunque se piensa que el principal mecanismo del efecto antihipertensivo es a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el quinapril ejerce acciones antihipertensivas aún en pacientes hipertensos con baja renina. La monoterapia de quinapril fue un antihipertensivo efectivo en todas las razas estudiadas, aunque fue un tanto menos efectiva en negros (usualmente, un grupo con renina predominantemente baja) que en los sujetos de otra raza. La ECA es idéntica a la quininasa II, una enzima que degrada la bradixinina, un potente péptido vasodilatador; queda por dilucidar si los niveles aumentados de bradixinina participan en el efecto terapéutico del quinapril.

En estudios en animales, el efecto anti-hipertensivo de quinapril excede la duración de su efecto inhibitorio en la ECA circulante, mientras que la inhibición de la ECA tisular se correlación más de cerca con la duración de sus efectos anti-hipertensivos.

La administración de 10 mg a 80 mg de quinapril en pacientes con hipertensión leve a moderada resulta en una reducción de la presión arterial tanto en posición erecta como sentada, con un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca. La actividad antihipertensiva comienza después de 1 hora y los efectos máximos generalmente se obtienen de 2 a 4 horas después de la dosificación. En algunos pacientes, los máximos efectos de disminución de la presión arterial pueden requerir hasta dos semanas de tratamiento. En las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen en la mayoría de los pacientes durante todo el intervalo de administración de 24 horas y continúan durante el tratamiento a largo plazo.

Evaluaciones hemodinámicas en pacientes con hipertensión han indicado que la reducción de la presión arterial producida por el quinapril viene acompañada con una reducción de la resistencia vascular periférica total y en la resistencia vascular renal con poca o ninguna variación de la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco, el flujo sanguíneo renal, TFG o la fracción de filtración.

Se desconoce el mecanismo subyacente de la actividad antihipertensiva del diurético. Durante la administración crónica se reduce la resistencia vascular periférica; sin embargo esto puede ser secundario debido a cambios en el balance del sodio.

La HCTZ es un diurético, que actúa directamente sobre el riñón aumentando la excreción de sodio y cloro con un volumen correspondiente 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 ARP de dos a seis veces.

Después de la administración oral de HCTZ, la diuresis se inicia a las 2 horas, alcanza el pico máximo en aproximadamente 4 horas y dura alrededor de 6 a 12 horas. La HCTZ es excretada en forma intacta por el riñón. Cuando los niveles plasmáticos se han seguido por lo menos 24 horas, se ha observado que su vida media plasmática varía entre 4 y 15 horas. Al menos el 61% de la dosis oral es eliminada en forma intacta dentro de las 24 horas.

La atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica.

La terapia concomitante con diuréticos tipo tiazídicos proporciona un efecto de disminución de la presión arterial mayor al observado con cualquier de los dos agentes administrados en forma individual.

6. CONTRAINDICACIONES

El quinapril/HCTZ está contraindicado en los pacientes que presentan hipersensibilidad a alguno de los componentes de este producto, incluyendo pacientes con una historia de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

El uso concomitante de Quinapril/HCTZ con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al incremento en el riesgo de angioedema.

El quinapril/HCTZ también está contraindicado en mujeres que están embarazadas, con intenciones de quedar embarazadas o en edad de poder quedar embarazadas y que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas. El quinapril/HCTZ solo debe administrarse en mujeres en edad fértil cuando la posibilidad de concebir es poco probable y hayan sido informadas sobre el potencial riesgo para el feto (ver sección Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia). Debido al componente HCTZ, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros fármacos derivados de la sulfonamida.

Menores de 18 años.

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con aliskireno:

- en pacientes diabéticos
- en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 mL/min/1.73 m²)
- en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L)
- en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con bloqueadores receptores de angiotensina u otros inhibidores de la ECA:

- en pacientes diabéticos con daño orgánico final
- en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 mL/min/1.73 m²)
- en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L)
- en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva

7. PRECAUCIONES GENERALES

Angioedema de Cabeza y Cuello

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo en 0.1% de los pacientes tratados con quinapril. Si se presenta estridor laríngeo o angioedema de la cara, lengua o glotis, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con quinapril; el paciente debe ser tratado adecuadamente de acuerdo a los cuidados médicos aceptados y observarse cuidadosamente hasta que desaparezca el edema. En casos cuando el edema se ha limitado a la cara y labios, generalmente la condición se resuelve sin tratamiento; los antihistamínicos pueden ser útiles para el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con implicación de la laringe puede llegar a ser fatal. Cuando existe implicación de la lengua, glotis o laringe con posibilidad de causar obstrucción de las vías aéreas, se debe administrar rápidamente la terapia de emergencia apropiada, incluyendo pero no limitada a la administración subcutánea de 0,3 a 0,5 mL de una solución 1:1000 de adrenalina (epinefrina); que debe ser administrada de inmediato.

Se ha reportado que los pacientes de raza negra que han recibido tratamiento con un inhibidor de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparativamente con los pacientes que no pertenecen a esta raza. También se ha observado que en estudios clínicos controladas, que los inhibidores de la ECA tienen un menor efecto sobre la presión arterial en los pacientes negros que en los pacientes que no pertenecen a esta raza. La incidencia de angioedema durante la terapia con quinapril tanto en pacientes negros como en pacientes que no lo son, se ha determinado en dos estudios clínicos abiertos grandes que evaluaron la efectividad del quinapril en el tratamiento de la hipertensión. En un estudio donde se evaluaron 1,656 pacientes negros y 10,583 pacientes que no pertenecían a esta raza, la incidencia de angioedema, independientemente de la asociación con el tratamiento de quinapril fue de 0,3% en los pacientes negros y de 0,39% en los otros pacientes. En el otro estudio (1,443 pacientes negros y 9,300 pacientes de otra raza) la incidencia de angioedema fue de 0,55% en los pacientes negros y de 0,17% en los otros pacientes.

Los pacientes bajo terapia concomitante con inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) (p. ej., temsirolimus), con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (p. ej., vildagliptina) o con inhibidores de la endopeptidasa neutra podrían tener un riesgo más alto de desarrollar angioedema. Debe tenerse precaución para empezar a tomar inhibidores de mTOR, inhibidores de DPP-IV o inhibidores de la peptidasa neutra en los pacientes que ya están tomando un inhibidor de la ECA.

Angioedema Intestinal

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náusea o vómito); en algunos casos no había una historia previa de angioedema facial y los niveles de estearasa C-1 eran normales. El angioedema fue diagnosticado con procedimientos que incluyeron estudio de tomografía axial computarizada (CT) o ultrasonido abdominal, o en la cirugía y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe estar incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Los pacientes con una historia de angioedema no relacionado con el tratamiento de un inhibidor de la ECA pueden tener mayor riesgo de angioedema mientras estén recibiendo un inhibidor de ésta enzima.

Reacciones Anafilactoides

Desensibilización

Los pacientes que recibieron inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros han tenido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En los mismos pacientes, se han evitado estas reacciones cuando se retiraron temporalmente los inhibidores de la ECA, aunque volvieron a aparecer con la re-exposición inadvertida.

Aféresis de Lipoproteínas de baja densidad

Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con absorción de sulfato de dextrano cuando se trataron concomitantemente con un inhibidor de la ECA.

Hemodiálisis

La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes hemodializados que usan ciertas membranas de alto flujo (como las membranas de poliacrilonitrilo) tienden a experimentar reacciones anafilactoides con el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA. Se debe evitar esta combinación, ya sea con el uso de otros fármacos u otro tipo de membranas para hemodiálisis.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina

El doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno se ha relacionado con un aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. No se recomienda el tratamiento concomitante habitual con agentes que actúan en el SRA y se debe limitar a casos específicos en los que se controle atentamente la función renal y los niveles de potasio en sangre (ver sección Contraindicaciones).

Hipotensión

El quinapril/HCTZ puede causar hipotensión sintomática, usualmente no con mayor frecuencia que cualquiera de los dos fármacos utilizados como monoterapia. Raramente se observó hipotensión sintomática en los pacientes hipertensos no complicados tratados con quinapril aunque posiblemente sea una consecuencia del tratamiento de la inhibición de la ECA en pacientes con depleción de sal/volumen tales como aquellos previamente tratados con diuréticos, que tienen una restricción de sal en la dieta, o que están bajo diálisis (ver sección Precauciones Generales)

El quinapril/HCTZ se debe usar con precaución en los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con otros agentes antihipertensivos. El componente tiazídico del quinapril/HCTZ puede potenciar la acción de los fármacos antihipertensivos, especialmente los fármacos bloqueadores adrenérgicos periféricos o ganglionares. Los efectos antihipertensivos del componente tiazídico también pueden aumentar en los pacientes después de simpatectomía.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, asociada o no con insuficiencia renal, el tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la ECA puede causar una caída excesiva de la presión arterial, que puede estar asociada con oliguria, azotemia y en raros casos, con insuficiencia renal aguda y la muerte de tales pacientes. La terapia con quinapril/HCTZ debe iniciarse bajo estricta vigilancia médica. Los pacientes deben ser sometidos a seguimiento cuidadoso las 2 primeras semanas de tratamiento y cada vez que se aumente la dosis.

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

Neutropenia / Agranulocitosis

Los inhibidores de la ECA raramente se han asociado con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada aunque con mayor frecuencia en pacientes con deterioro renal, especialmente si también tienen una enfermedad vascular del colágeno. Durante el tratamiento con quinapril raras veces se ha reportado agranulocitosis. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, se debe considerar el monitoreo periódico del recuento de glóbulos blancos de los pacientes tratados con quinapril con enfermedad vascular del colágeno y/o enfermedad renal.

Lupus Eritematoso Sistémico

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

Morbilidad y Mortalidad Fetal / Neonatal

Ver sección Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia.

Deterioro de la Función Renal

El quinapril/HCTZ se debe usar con precaución en los pacientes con enfermedad renal grave. Las tiazidas pueden precipitar azotemia en tales pacientes y se pueden acumular los efectos de repetidas dosis.

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden esperar cambios en la función renal en los individuos susceptibles. En los 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 en raras ocasiones con insuficiencia renal y/o muerte (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

La vida media del quinaprilat se prolonga a medida que disminuye la depuración de creatinina. Los pacientes con una disminución de creatinina < 60 mL/minuto requieren una dosis inicial más baja del fármaco (ver sección Dosis y Vía de Administración). Estas dosis de los pacientes deben ser ajustadas de forma ascendente basándose en la respuesta terapéutica; y la función renal debe monitorearse cuidadosamente aunque los estudios iniciales no indican que el fármaco provoca más deterioro de la función renal.

Algunos pacientes hipertensos tratados con quinapril sin aparente preexistencia de enfermedad vascular renal han desarrollado aumentos en el nitrógeno de urea sanguíneo y creatinina sérica, usualmente leve y transitoria, especialmente cuando el quinapril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más posible que ocurra en pacientes con deterioro renal preexistente. Se puede requerir la reducción de la dosis. La evaluación del paciente hipertenso siempre debe incluir la evaluación de la función renal (ver sección Dosis y Vía de Administración).

En estudios clínicos de pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se observó en algunos pacientes aumento del nitrógeno de urea sanguíneo y creatinina sérica después del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Estas elevaciones fueron casi siempre reversibles con la suspensión del tratamiento con inhibidor de la ECA y/o diurético. En estos pacientes, se debe monitorear la función renal durante las primeras semanas de la terapia (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Deterioro de la Función Hepática

El quinapril/HCTZ se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del balance de líquidos y electrolíticos pueden precipitar un coma hepático. El metabolismo del quinapril a quinaprilat normalmente depende de la estearasa hepática. Las concentraciones de quinaprilat están reducidas en los pacientes con cirrosis alcohólica debido al deterioro de la de-esterificación del quinapril.

Alteración de los Electrolitos Séricos

La evaluación de los electrolitos séricos debe realizarse a intervalos apropiados para detectar cualquier posible desbalance electrolítico. Los pacientes bajo tratamiento con quinapril solo pueden tener aumentados los niveles séricos de potasio. En estudios clínicos, la hiperpotasemia (potasio sérico $\geq 5,8$ mmol/L) se presentó en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron quinapril. En la mayoría de los casos, los niveles elevados de potasio sérico eran valores aislados, que se resolvieron a pesar de continuar con la terapia. Menos del 0,1% de los pacientes suspendieron la terapia debido a la hiperpotasemia. Los factores de riesgo para el desarrollo de la hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos conocidos por elevar los niveles de potasio sérico. No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio al producto quinapril/HCTZ, ya que éste contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones se han manifestado algunas veces con una o más de las siguientes formas: sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náusea, confusión, convulsiones y vómitos. La hipopotasemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, los que experimentan una diuresis rápida, los que están recibiendo un consumo oral inadecuado de electrolitos y los que están recibiendo terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) o con otros medicamentos conocidos por aumentar el riesgo de hipopotasemia inducida por diuréticos de tipo tiazida.

Los efectos opuestos del quinapril e HCTZ sobre el potasio sérico aproximadamente se equilibran uno con el otro en muchos pacientes de tal manera que no se observa un efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes, puede dominar uno de los dos efectos. Se deben llevar a cabo determinaciones iniciales y periódicas de los electrolitos séricos para detectar cualquier posible desbalance electrolítico.

Generalmente, la deficiencia de cloruros como resultado del tratamiento con tiazidas es leve y requiere tratamiento específico solo bajo circunstancias especiales (por ejemplo, en la enfermedad hepática o enfermedad renal).

En clima cálido, se puede presentar hiponatremia por dilución en pacientes edematosos; la terapia apropiada es la restricción de agua en lugar de la administración de sal, excepto en casos raros cuando la hiponatremia es una amenaza para la vida. En la depleción real de sal, el reemplazo apropiado es la terapia de elección.

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

Las tiazidas deben suspenderse antes de la realización de pruebas para evaluar la función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria del magnesio pudiendo resultar en hipomagnesemia (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Otros Trastornos Metabólicos

Los diuréticos tiazídicos elevan los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Usualmente, estos efectos son menores, aunque pueden precipitar la gota o diabetes franca en pacientes susceptibles.

Diabetes

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede afectar el control del azúcar en la sangre. La depleción del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control glicémico, suplemente con potasio, de ser necesario, para mantener niveles apropiados de potasio sérico y ajuste la dosis de medicamento para diabetes según se requiera (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Los inhibidores de la ECA se han asociado con hipoglucemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o agentes hipoglucemiantes orales; se puede requerir el monitoreo cuidadoso de los pacientes diabéticos.

Tos

Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, incluyendo al quinapril. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por los inhibidores de la ECA se debe considerar como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía y Anestesia

Se debe tener precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o anestesia puesto que los inhibidores de la ECA han demostrado que bloquean la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Esto puede conducir a hipotensión, la cual puede ser corregida con expansión del volumen.

Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado

La HCTZ, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, que resulta en miopía aguda pasajera y en glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y ocurren típicamente en las siguientes horas a semanas después de iniciar la droga. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede resultar en la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la HCTZ tan pronto como sea posible. Puede ser necesario considerar el tratamiento médico o quirúrgico

inmediato si la presión intraocular no puede ser controlada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o penicilina.

Información para pacientes

Embarazo

No debe usarse quinapril/HCTZ en las mujeres embarazadas, en quienes tienen intención de embarazarse o las que podrían quedar embarazadas y que no están usando un método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que pueden causar un daño severo o incluso causar la muerte al feto en desarrollo (Ver la sección Contraindicaciones y la sección Precauciones generales, Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal).

Angioedema

El angioedema, incluyendo el edema laríngeo, puede ocurrir especialmente después de la primera dosis de quinapril/HCTZ. Se les debe advertir a los pacientes que en caso de que se presente cualquier señal o síntoma que indique angioedema (es decir, hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y lengua; y dificultad para deglutir o respirar) deberán dejar de tomar quinapril inmediatamente y consultar a su médico.

Hipotensión

Se les debe recomendar a los pacientes que reporten si se sienten mareados, especialmente durante los primeros días del tratamiento con quinapril. Si ocurre un síncope, se deberá informar a los pacientes sobre no tomar el fármaco hasta que hayan consultado a su médico.

Se debe advertir a todos los pacientes acerca de que el inadecuado consumo de líquidos, la sudoración excesiva o la deshidratación pueden llevar a una disminución excesiva de la presión arterial debido a la reducción en el volumen de líquido. Otras causas de la depleción del volumen, como vómito o diarrea, también pueden llevar a una caída en la presión arterial; se deberá aconsejar a los pacientes que consulten a su médico.

Cirugía/Anestesia

Debe decirse a los pacientes que tienen pensado someterse a una cirugía y/o anestesia, que le informen a su médico que están tomando un inhibidor de la ECA.

Hiperpotasemia

Se deberá informar a los pacientes acerca de no usar suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio sin antes consultar a su médico.

Neutropenia

Se deberá informar a los pacientes acerca de reportar de inmediato cualquier indicio de infección (como dolor de garganta, fiebre), ya que esto podría ser un signo de neutropenia.

NOTA: Al igual que con muchos otros fármacos, se justifican ciertos consejos a los pacientes que están bajo tratamiento con quinapril/HCTZ. Esta información tiene la intención de ayudar en el uso seguro y efectivo de este medicamento. No se trata de una renuncia de responsabilidad sobre todos los efectos adversos posibles o previstos.

Efectos en la habilidad para manejar o usar máquinas

La habilidad para realizar actividades como operar maquinaria o un vehículo motorizado puede verse afectada, especialmente al inicio del tratamiento con quinapril/HCTZ.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

El quinapril/HCTZ está contraindicado en el embarazo (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas). Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando es administrado en las mujeres embarazadas. Si una mujer queda embarazada mientras se encuentra en tratamiento con quinapril/HCTZ, el fármaco debe ser suspendido.

Los infantes expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden tener mayor riesgo de malformaciones en el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Además, se ha reportado prematuridad, hipotensión, trastornos del sistema renal (incluyendo, insuficiencia renal), hipoplasia del cráneo, oligohidramnios, contracturas de las extremidades, deformidades craneofaciales, desarrollo de pulmón hipoplásico, retraso del crecimiento intrauterino, persistencia del conducto arterioso, muerte fetal y/o muerte del recién nacido asociada con el uso de inhibidores de la ECA por la madre. Los pacientes y médicos deben estar conscientes que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después que el feto haya sufrido daño irreversible.

Los infantes que han estado expuestos *in utero* a inhibidores de la ECA deben ser observados cuidadosamente en cuanto a hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se presenta oliguria, se debe prestar atención directa con soporte de la presión arterial 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 posiblemente otras de las reacciones adversas que han ocurrido en los adultos.

No existen estudios adecuados ni bien controlados acerca del producto quinapril/HCTZ en las mujeres embarazadas.

Madres lactantes

Los inhibidores de la ECA, incluyendo el quinapril, son secretados en la leche humana en una cantidad limitada. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido al potencial de reacciones serias en los lactantes, se debe tomar una decisión si se suspende el quinapril/HCTZ o se suspende la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La seguridad del quinapril/HCTZ ha sido evaluada en 1571 sujetos de estudios controlados y no controlados. En las investigaciones clínicas realizadas con quinapril/HCTZ, no se han observado experiencias adversas específicas para esta combinación. Los eventos adversos que han ocurrido han estado limitadas a las previamente reportadas con el quinapril o HCTZ. En los estudios controlados, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia al menos por el 1 % de los pacientes con cualquier combinación de quinapril e HCTZ fueron dolor de cabeza (6,7%), mareos (4,8%), tos (3,2%) y fatiga (2,9%). Debe señalarse que normalmente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la suspensión de la terapia. Generalmente, los eventos adversos fueron de naturaleza leve y transitoria, no había relación de los efectos secundarios con la edad, sexo, raza o duración de la terapia (ver sección Precauciones Generales, Angioedema e Hipotensión). La presencia de eventos adversos requirió la suspensión de la terapia en aproximadamente el 2% de los pacientes. La cefalea (0,5%) fue la razón más común para la suspensión seguido por la tos y náusea 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 investigaciones clínicas controladas (N= 943).

Tabla 1. Porcentaje de Pacientes en estudios controlados		
	Quinapril/HCTZ N = 943	Placebo N = 100
Cefalea	6.7	30.0
Mareo	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 de Vías Superiores	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 adversas clínicas probablemente, posiblemente o definitivamente relacionadas, o de una relación incierta con el tratamiento, ocurrieron en el 0,5% a <1,0% de los pacientes tratados con quinapril mas hidroclorotiazida en estudios controladas y no controladas y los eventos con importancia clínica observados con menor frecuencia en estudios clínicas, experiencia postmercadeo (indicadas con un *) o con la HCTZ, incluyeron:

Trastornos de la sangre y sistema linfático: Anemia hemolítica,* trombocitopenia*.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafilactoide*.

Trastornos psiquiátricos: Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipotensión postural, *síncope*.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disnea, sinusitis.

Trastornos gastrointestinales: Boca o garganta seca, flatulencia, pancreatitis*.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis*.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Alopecia, *eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, *penfigo, * reacción de fotosensibilidad, *prurito, exantema. (HCTZ) síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos del tejido músculo-esquelético y conectivo: Artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Infección del tracto urinario (ver sección Precauciones Generales)

Trastornos oculares: Miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver sección Precauciones Generales)

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Impotencia.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Ver la sección Contraindicaciones y sección Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia.

Trastornos generales y relacionados con el sitio de administración: Edema periférico.

La seguridad del quinapril ha sido evaluada en 4,960 sujetos y pacientes y fue bien tolerado. De estos, 3,203 pacientes, incluyendo 655 pacientes ancianos, participaron en investigaciones clínicas controladas. La seguridad a largo plazo del quinapril ha sido evaluada en alrededor de 1,400 pacientes tratados por 1 año o más.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tetraciclina y Otros Fármacos Que Interactúan con el Magnesio

La administración de tetraciclina con quinapril redujo la absorción de la tetraciclina en aproximadamente el 28% a 37% de los sujetos. La disminución de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación del quinapril. Se debe Pfizer México

considerar esta interacción cuando se administre concurrentemente la terapia de quinapril/HCTZ con tetraciclina u otros fármacos que interactúen con el magnesio.

Litio

Generalmente, el litio no se debe administrar con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal de litio y adicionan un mayor riesgo de toxicidad por litio. Se ha reportado aumento de los niveles séricos de litio y síntomas de toxicidad por este elemento en los pacientes que han recibido terapia concomitante de litio junto con un inhibidor de la ECA a causa del efecto depletor de sodio de estos agentes. Con quinapril/HCTZ, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio. El quinapril/HCTZ se debe administrar con precaución y se recomienda monitoreo frecuente de los niveles séricos de litio.

Agentes Antiinflamatorios No Esteroideos Incluyendo Inhibidores Selectivos de Ciclooxygenasa-2

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo a los pacientes con terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración concomitante de antiinflamatorios no-esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa-2 (COX-2), con inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Monitoree la función renal periódicamente en los pacientes que reciben quinapril y terapia con AINEs.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, puede ser atenuado por los AINEs.

Otros fármacos conocidos por causar angioedema

Los pacientes bajo terapia concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimus), inhibidores de DPP-IV (p. ej., vildagliptina) o con inhibidores de la endopeptidasa neutra podrían correr un riesgo más alto de contraer angioedema. Debe tenerse precaución para empezar a tomar inhibidores de mTOR, inhibidores de DPP-IV o inhibidores de la endopeptidasa neutra en los pacientes que ya están tomando un inhibidor de la ECA.

Otros agentes

No ocurrieron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica cuando el quinapril se usó concomitantemente con el propranolol, HCTZ o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medido por el tiempo de protombina) no varió significativamente con la administración concomitante de quinapril dos veces al día.

Cuando son administrados concurrentemente los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (agentes hipoglucemiantes orales e insulina)

Se puede requerir ajustes de dosis del fármaco antidiabético.

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede afectar el control glucémico. La depleción del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control glicémico, suplemente con potasio, de ser necesario, para mantener niveles apropiados de potasio sérico y ajuste la dosis de medicamento para la diabetes según se requiera (Ver sección Precauciones Generales).

Otros fármacos antihipertensivos: Efecto aditivo o potenciación.

Corticosteroides, ACTH: Incremento de la depleción de electrolitos, particularmente hipopotasemia.

Aminas presoras (e.g. norepinefrina): Posible respuesta disminuida a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para evitar su uso.

Relajantes del músculo esquelético, agentes no depolarizantes (e.g. tubocurarina): Posible incremento de la respuesta al relajante muscular.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

En algunos pacientes, la administración de un AINEs puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por consiguiente, cuando el quinapril/HCTZ y los AINEs se usen concomitantemente, el paciente debe observarse cuidadosamente 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, que sucesivamente, puede resultar en la retención de potasio. Por consiguiente, la terapia concomitante de quinapril junto con suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otro fármaco conocido por elevar los niveles de potasio sérico se deben usar con precaución y con un monitoreo adecuado del potasio sérico (ver sección Precauciones Generales). Como el quinapril/HCTZ contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio. En pacientes de edad avanzada o pacientes con función renal comprometida, la administración concomitante de un inhibidor de la ECA con sulfametoxazol/trimetoprima ha sido asociada con hiperpotasemia grave, que se cree es debido a la trimetoprima. Por lo tanto, quinapril/HCTZ y productos que contengan trimetoprima deben administrarse con precaución y con el monitoreo adecuado del potasio sérico.

Digoxina

Los trastornos electrolíticos inducidos por tiazidas, es decir, hipocalcemia e hipomagnesemia, aumentan el riesgo de toxicidad de la digoxina, lo que puede llevar a eventos arrítmicos fatales (Ver sección Precauciones Generales).

Resinas de Intercambio Aniónico

La absorción de la HCTZ se altera con la presencia de resinas de intercambio aniónico, tales como la colestiramina y el colestipol. Las dosis únicas de las resinas se unen a la HCTZ, reduciendo su absorción en el tracto gastrointestinal hasta en un 85% y 43%, respectivamente.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina

El doble bloqueo del SRA 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, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Vigile atentamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes bajo tratamiento con quinapril/HCTZ y otros agentes que afecten el SRA.

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con aliskireno en pacientes diabéticos, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 mL/min/1.73 m²), en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L) o en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Contraindicaciones).

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con bloqueadores de receptores de angiotensina u otros inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos con daño orgánico final, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 mL/min/1.73 m²), en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L) o en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Contraindicaciones).

Medicamentos para la gota (alopurinol, uricosúricos, inhibidores de la xantina oxidasa)

La hiperuricemia inducida por tiazidas puede afectar el control de la gota mediante alopurinol y probenecid. La coadministración de HCTZ y alopurinol puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Electrolitos séricos: (ver secciones Contraindicaciones y Precauciones Generales).

Creatinina y Nitrógeno de Urea Sanguíneo: Se observaron aumentos del 3% y 4% (> 1,25 veces el límite superior del límite normal) de los niveles de creatinina sérica y nitrógeno de urea sanguíneo, respectivamente, en los pacientes tratados con quinapril/HCTZ.

Ácido úrico sérico, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos, Yodo unido a proteínas (PBI); pruebas de la función paratiroidea y calcio: (ver sección Precauciones Generales).

Hematología: (ver sección Precauciones Generales).

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

No se han realizado estudio de carcinogenicidad, mutagenicidad ni fertilidad del quinapril/HCTZ en animales.

El clorhidrato de quinapril no fue carcinogénico en ratones ni ratas a quienes se les administraron dosis hasta de 75 o 100 mg/kg/día (50-60 veces la dosis humana diaria máxima) durante 104 semanas. Ni el quinapril ni el quinaprilat fueron mutagénicos en la Prueba Bacteriana de Ames con o sin activación metabólica. El quinapril también dio negativo en los siguientes estudios de toxicología genética: mutación puntual en células de mamífero *in vitro*, intercambio de cromátides hermanas en células de mamíferos cultivadas, prueba de micronúcleos en ratones, aberración cromosómica *in vitro* en células pulmonares V79 cultivadas y un estudio citogenético *in vivo* con médula ósea de ratón. No se presentaron eventos adversos sobre la fertilidad o reproducción de las ratas con dosis de hasta de 100 mg/kg/día (60 veces la dosis humana diaria máxima).

No se observaron efectos fetotóxicos ni teratogénicos en las ratas con dosis de quinapril tan altas como de 300 mg/kg/día (180 veces la dosis humana diaria máxima), a pesar de la toxicidad materna con 150 mg/kg/día. Los pesos corporales de las crías se redujeron en las ratas tratadas tardíamente en la gestación y durante la lactancia con dosis \geq 25 mg/kg/día. El quinapril no fue teratogénico en el conejo; sin embargo, tal como se observó con los otros inhibidores de la ECA, se observó toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos con dosis tan bajas como de 0,5 mg/kg/día y de 1 mg/kg/día, respectivamente.

La HCTZ no fue mutagénica *in vitro* en el Prueba Bacteriana de Ames con una concentración máxima de 5 mg/placa usando las Cepas TA98 y TA100. Las muestras de orina de los pacientes tratados con HCTZ no tuvieron actividad mutagénica en la prueba de Ames. La hidroclorotiazida indujo intercambios de cromátides hermanas aunque no indujo aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster Chino con o sin activación metabólica. La HCTZ a altas concentraciones indujo mutaciones en células de linfoma de ratón. Se midió la capacidad de una serie de fármacos para inducir la no disyunción ni el entrecruzamiento usando *Aspergillus nidulans*. Una gran cantidad de fármacos, incluyendo la hidroclorotiazida, indujo no disyunción.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En los pacientes que actualmente no estén recibiendo un diurético, que hayan o no estado recibiendo monoterapia de quinapril, la dosis recomendada de quinapril/HCTZ es de 20/12.5 mg al día.

El rango de dosis de este producto de combinación (quinapril/HCTZ) permite la flexibilidad de ajustar los componentes individuales como sean indicados clínicamente.

En los pacientes que normalmente estén siendo tratados con un diurético, la dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg para minimizar el potencial de reducción excesiva de la presión arterial. La dosis se debe ajustar hasta lograr la reducción deseada en la presión arterial. Si el ajuste resulta en dosis similares a las del producto en combinación, se puede sustituir por quinapril/HCTZ.

Ajuste de Dosis en Daño Renal

El producto quinapril/HCTZ no se debe usar como terapia inicial en pacientes que presenten deterioro renal (depuración de creatinina < 60 mL / minuto). En los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: (30–60 mL/minuto), se debe iniciar la terapia con 5 mg de quinapril e ir ajustándola según corresponda.

A los pacientes que requieran la adición de un diurético se les puede ajustar su dosis usando quinapril/HCTZ. La dosis inicial al comienzo es de 10/6,25. Se puede mantener el control de la presión arterial con las dosis usuales de quinapril/HCTZ.

Cuando se requiere terapia concomitante con diuréticos en los pacientes con deterioro renal severo (< 30 mL/minuto), se prefiere el uso de un diurético de asa en lugar de un diurético tiazídico en combinación con el quinapril. Por lo consiguiente, en los pacientes con disfunción renal severa no se recomienda el uso de quinapril/HCTZ.

Uso en Ancianos

Los efectos terapéuticos parecen ser iguales en los pacientes ancianos (\geq 65 años de edad) que en los pacientes adultos más jóvenes que han tomado las mismas dosis diarias, sin aumento de los eventos adversos en los pacientes ancianos.

Uso en Niños

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en los pacientes pediátricos.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe información disponible acerca de la sobredosis con quinapril/HCTZ en humanos. La DL_{50} de la combinación quinapril/HCTZ fluctúa entre 1,063/664 mg/kg a 4,640/2,896 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente.

La manifestación clínica más posible serían los síntomas atribuibles a la sobredosis con la monoterapia de quinapril tal como la hipotensión grave, que normalmente se trataría con expansión de volumen por infusión intravenosa de solución salina normal.

Los signos y síntomas más comunes observados con la sobredosis de la monoterapia de HCTZ son aquellos causados por la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia e hiponatremia) y deshidratación ocasionada por la diuresis exagerada. Si además se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar la arritmia cardíaca.

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

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

15. PRESENTACIONES

Caja con 14, 21 o 28 tabletas de 20/12.50 mg. en envase de burbuja (Poliamida/Al – PVC/Al)

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30 °C y en lugar seco
Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.
Este medicamento al igual que cualquier inhibidor de la ECA puede producir tos.
Su venta requiere receta médica.
Información exclusiva para Médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.
Km. 63 Carretera México-Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 429M2000 SSA IV.

® Marca Registrada

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	20/DIC/2016
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	14/DIC/16
Referencia:	CDS versión 14.0 (21/NOV/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Contraindicaciones, Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Acuzide®
Quinapril /Hidroclorotiazida
Tableta
20 mg/12.5 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Acuzide®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Quinapril / Hidroclorotiazida

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Clorhidrato de Quinapril equivalente a de Quinapril</i>	20.00 mg
<i>Hidroclorotiazida</i>	12.50 mg
<i>Excipiente c.b.p</i>	1 tableta

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

El quinapril/hidroclorotiazida (HCTZ) está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial en aquellos pacientes para quienes sea apropiado el tratamiento combinado con quinapril y un diurético.

5. CONTRAINDICACIONES

El quinapril/HCTZ está contraindicado en los pacientes que presentan hipersensibilidad a alguno de los componentes de este producto, incluyendo pacientes con una historia de angioedema relacionado con el tratamiento previo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA).

El uso concomitante de Quinapril/HCTZ con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al incremento en el riesgo de angioedema.

El quinapril/HCTZ también está contraindicado en mujeres que están embarazadas, con intenciones de quedar embarazadas o en edad de poder quedar embarazadas y que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas. El quinapril/HCTZ solo debe administrarse en mujeres en edad fértil cuando la posibilidad de concebir es poco probable y hayan sido informadas sobre el potencial riesgo para el feto (ver sección Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia). Debido al componente HCTZ, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros fármacos derivados de la sulfonamida.

Menores de 18 años.

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con aliskireno:

- en pacientes diabéticos
- en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular [TFG] < 60 mL/min/1.73 m²)
- en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L)

- en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con bloqueadores receptores de angiotensina u otros inhibidores de la ECA:

- en pacientes diabéticos con daño orgánico final
- en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 mL/min/1.73 m²)
- en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L)
- en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva

6. PRECAUCIONES GENERALES

Angioedema de Cabeza y Cuello

Se ha reportado angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la ECA, incluyendo en 0.1% de los pacientes tratados con quinapril. Si se presenta estridor laríngeo o angioedema de la cara, lengua o glotis, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con quinapril; el paciente debe ser tratado adecuadamente de acuerdo a los cuidados médicos aceptados y observarse cuidadosamente hasta que desaparezca el edema. En casos cuando el edema se ha limitado a la cara y labios, generalmente la condición se resuelve sin tratamiento; los antihistamínicos pueden ser útiles para el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con implicación de la laringe puede llegar a ser fatal. Cuando existe implicación de la lengua, glotis o laringe con posibilidad de causar obstrucción de las vías aéreas, se debe administrar rápidamente la terapia de emergencia apropiada, incluyendo pero no limitada a la administración subcutánea de 0,3 a 0,5 mL de una solución 1:1000 de adrenalina (epinefrina); que debe ser administrada de inmediato.

Se ha reportado que los pacientes de raza negra que han recibido tratamiento con un inhibidor de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparativamente con los pacientes que no pertenecen a esta raza. También se ha observado que en estudios clínicos controladas, que los inhibidores de la ECA tienen un menor efecto sobre la presión arterial en los pacientes negros que en los pacientes que no pertenecen a esta raza. La incidencia de angioedema durante la terapia con quinapril tanto en pacientes negros como en pacientes que no lo son, se ha determinado en dos estudios clínicos abiertos grandes que evaluaron la efectividad del quinapril en el tratamiento de la hipertensión. En un estudio donde se evaluaron 1,656 pacientes negros y 10,583 pacientes que no pertenecían a esta raza, la incidencia de angioedema, independientemente de la asociación con el tratamiento de quinapril fue de 0,3% en los pacientes negros y de 0,39% en los otros pacientes. En el otro estudio (1,443 pacientes negros y 9,300 pacientes de otra raza) la incidencia de angioedema fue de 0,55% en los pacientes negros y de 0,17% en los otros pacientes.

Los pacientes bajo terapia concomitante con inhibidores de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR) (p. ej., temsirolimus), con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP-IV) (p. ej., vildagliptina) o con inhibidores de la endopeptidasa neutra podrían tener un riesgo más alto de desarrollar angioedema. Debe tenerse precaución para empezar a tomar inhibidores de mTOR, inhibidores de DPP-IV o inhibidores de la peptidasa neutra en los pacientes que ya están tomando un inhibidor de la ECA.

Angioedema Intestinal

Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náusea o vómito); en algunos casos no había una historia previa de angioedema facial y los niveles de estearasa C-1 eran normales. El angioedema fue diagnosticado con procedimientos que incluyeron estudio de tomografía axial computarizada (CT) o ultrasonido abdominal, o en la cirugía y los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe estar incluido en el diagnóstico diferencial de los pacientes con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Los pacientes con una historia de angioedema no relacionado con el tratamiento de un inhibidor de la ECA pueden tener mayor riesgo de angioedema mientras estén recibiendo un inhibidor de ésta enzima.

Reacciones Anafilactoides

Desensibilización

Los pacientes que recibieron inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros han tenido reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En los mismos pacientes, se han evitado estas reacciones cuando se retiraron temporalmente los inhibidores de la ECA, aunque volvieron a aparecer con la re-exposición inadvertida.

Aféresis de Lipoproteínas de baja densidad

Se han reportado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL) con absorción de sulfato de dextrano cuando se trataron concomitantemente con un inhibidor de la ECA.

Hemodiálisis

La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes hemodializados que usan ciertas membranas de alto flujo (como las membranas de poliacrilonitrilo) tienden a experimentar reacciones anafilactoides con el tratamiento concomitante de inhibidores de la ECA. Se debe evitar esta combinación, ya sea con el uso de otros fármacos u otro tipo de membranas para hemodiálisis.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina

El doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA) con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno se ha relacionado con un aumento del riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. No se recomienda el tratamiento concomitante habitual con agentes que actúan en el SRA y se debe limitar a casos específicos en los que se controle atentamente la función renal y los niveles de potasio en sangre (ver sección Contraindicaciones).

Hipotensión

El quinapril/HCTZ puede causar hipotensión sintomática, usualmente no con mayor frecuencia que cualquiera de los dos fármacos utilizados como monoterapia. Raramente se observó hipotensión sintomática en los pacientes hipertensos no complicados tratados con quinapril aunque posiblemente sea una consecuencia del tratamiento de la inhibición de la ECA en pacientes con depleción de sal/volumen tales como aquellos previamente tratados con diuréticos, que tienen una restricción de sal en la dieta, o que están bajo diálisis (ver sección Precauciones Generales)

El quinapril/HCTZ se debe usar con precaución en los pacientes que estén recibiendo tratamiento concomitante con otros agentes antihipertensivos. El componente tiazídico del quinapril/HCTZ puede potenciar la acción de los fármacos antihipertensivos, especialmente los fármacos bloqueadores adrenérgicos periféricos o ganglionares. Los efectos antihipertensivos del componente tiazídico también pueden aumentar en los pacientes después de simpatectomía.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, asociada o no con insuficiencia renal, el tratamiento antihipertensivo con un inhibidor de la ECA puede causar una caída excesiva de la presión arterial, que puede estar asociada con oliguria, azotemia y en raros casos, con insuficiencia renal aguda y la muerte de tales pacientes. La terapia con quinapril/HCTZ debe iniciarse bajo estricta vigilancia médica. Los pacientes deben ser sometidos a seguimiento cuidadoso las 2 primeras semanas de tratamiento y cada vez que se aumente la dosis.

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

Neutropenia / Agranulocitosis

Los inhibidores de la ECA raramente se han asociado con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada aunque con mayor frecuencia en pacientes con deterioro renal, especialmente si también tienen una enfermedad vascular del colágeno. Durante el tratamiento con quinapril raras veces se ha reportado agranulocitosis. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, se debe considerar el monitoreo periódico del recuento de glóbulos blancos de los pacientes tratados con quinapril con enfermedad vascular del colágeno y/o enfermedad renal.

Lupus Eritematoso Sistémico

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

Morbilidad y Mortalidad Fetal / Neonatal

Ver sección Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia.

Deterioro de la Función Renal

El quinapril/HCTZ se debe usar con precaución en los pacientes con enfermedad renal grave. Las tiazidas pueden precipitar azotemia en tales pacientes y se pueden acumular los efectos de repetidas dosis.

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden esperar cambios en la función renal en los individuos susceptibles. En los 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 en raras ocasiones con insuficiencia renal y/o muerte (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

La vida media del quinaprilat se prolonga a medida que disminuye la depuración de creatinina. Los pacientes con una disminución de creatinina < 60 mL/minuto requieren una dosis inicial más baja del fármaco (ver sección Dosis y Vía de Administración). Estas dosis de los pacientes deben ser ajustadas de forma ascendente basándose en la respuesta terapéutica; y la función renal debe monitorearse cuidadosamente aunque los estudios iniciales no indican que el fármaco provoca más deterioro de la función renal.

Algunos pacientes hipertensos tratados con quinapril sin aparente preexistencia de enfermedad vascular renal han desarrollado aumentos en el nitrógeno de urea sanguíneo y creatinina sérica, usualmente leve y transitoria, especialmente cuando el quinapril se ha administrado concomitantemente con un diurético. Esto es más posible que ocurra en pacientes con deterioro renal preexistente. Se puede requerir la reducción de la dosis. La evaluación del paciente hipertenso siempre debe incluir la evaluación de la función renal (ver sección Dosis y Vía de Administración).

En estudios clínicos de pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se observó en algunos pacientes aumento del nitrógeno de urea sanguíneo y creatinina sérica después del tratamiento con un inhibidor de la ECA. Estas elevaciones fueron casi siempre reversibles con la suspensión del tratamiento con inhibidor de la ECA y/o diurético. En estos pacientes, se debe monitorear la función renal durante las primeras semanas de la terapia (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas).

Deterioro de la Función Hepática

El quinapril/HCTZ se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del balance de líquidos y electrolíticos pueden precipitar un coma hepático. El metabolismo del quinapril a quinaprilat normalmente depende de la estearasa hepática. Las concentraciones de quinaprilat están reducidas en los pacientes con cirrosis alcohólica debido al deterioro de la de-esterificación del quinapril.

Alteración de los Electrolitos Séricos

La evaluación de los electrolitos séricos debe realizarse a intervalos apropiados para detectar cualquier posible desbalance electrolítico. Los pacientes bajo tratamiento con quinapril solo pueden tener aumentados los niveles séricos de potasio. En estudios clínicos, la hiperpotasemia (potasio sérico $\geq 5,8$ mmol/L) se presentó en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron quinapril. En la mayoría de los casos, los niveles elevados de potasio sérico eran valores aislados, que se resolvieron a pesar de continuar con la terapia. Menos del 0,1% de los pacientes suspendieron la terapia debido a la hiperpotasemia. Los factores de riesgo para el desarrollo de la hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otros fármacos conocidos por elevar los niveles de potasio sérico. No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio al producto quinapril/HCTZ, ya que éste contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones se han manifestado algunas veces con una o más de las siguientes formas: sequedad de la boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolor o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náusea, confusión, convulsiones y vómitos. La hipopotasemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en los pacientes con cirrosis hepática, los que experimentan una diuresis rápida, los que están recibiendo un consumo oral inadecuado de electrolitos y los que están recibiendo terapia concomitante con corticosteroides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH, por sus siglas en inglés) o con otros medicamentos conocidos por aumentar el riesgo de hipopotasemia inducida por diuréticos de tipo tiazida.

Los efectos opuestos del quinapril e HCTZ sobre el potasio sérico aproximadamente se equilibran uno con el otro en muchos pacientes de tal manera que no se observa un efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes, puede dominar uno de los dos efectos. Se deben llevar a cabo determinaciones iniciales y periódicas de los electrolitos séricos para detectar cualquier posible desbalance electrolítico.

Generalmente, la deficiencia de cloruros como resultado del tratamiento con tiazidas es leve y requiere tratamiento específico solo bajo circunstancias especiales (por ejemplo, en la enfermedad hepática o enfermedad renal).

En clima cálido, se puede presentar hiponatremia por dilución en pacientes edematosos; la terapia apropiada es la restricción de agua en lugar de la administración de sal, excepto en casos raros cuando la hiponatremia es una amenaza para la vida. En la depleción real de sal, el reemplazo apropiado es la terapia de elección.

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

Las tiazidas deben suspenderse antes de la realización de pruebas para evaluar la función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria del magnesio pudiendo resultar en hipomagnesemia (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Otros Trastornos Metabólicos

Los diuréticos tiazídicos elevan los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Usualmente, estos efectos son menores, aunque pueden precipitar la gota o diabetes franca en pacientes susceptibles.

Diabetes

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede afectar el control del azúcar en la sangre. La depleción del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control glicémico, suplemente con potasio, de ser necesario, para mantener niveles apropiados de potasio sérico y ajuste la dosis de medicamento para diabetes según se requiera (ver sección Interacciones Medicamentosas y de Otro Género).

Los inhibidores de la ECA se han asociado con hipoglicemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o agentes hipoglucemiantes orales; se puede requerir el monitoreo cuidadoso de los pacientes diabéticos.

Tos

Se ha reportado tos con el uso de inhibidores de la ECA, incluyendo al quinapril. Característicamente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la discontinuación de la terapia. La tos inducida por los inhibidores de la ECA se debe considerar como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía y Anestesia

Se debe tener precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o anestesia puesto que los inhibidores de la ECA han demostrado que bloquean la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Esto puede conducir a hipotensión, la cual puede ser corregida con expansión del volumen.

Miopía Aguda y Glaucoma Secundario de Ángulo Cerrado

La HCTZ, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática, que resulta en miopía aguda pasajera y en glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen inicio agudo de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular y ocurren típicamente en las siguientes horas a semanas después de iniciar la droga. El glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede resultar en la pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es la discontinuación de la HCTZ tan pronto como sea posible. Puede ser necesario considerar el tratamiento médico o quirúrgico inmediato si la presión intraocular no puede ser controlada. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir una historia de alergia a la sulfonamida o penicilina.

Información para pacientes

Embarazo

No debe usarse quinapril/HCTZ en las mujeres embarazadas, en quienes tienen intención de embarazarse o las que podrían quedar embarazadas y que no están usando un método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que pueden causar un daño severo o incluso causar la muerte al feto en desarrollo (Ver la sección Contraindicaciones y la sección Precauciones generales, Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal).

Angioedema

El angioedema, incluyendo el edema laríngeo, puede ocurrir especialmente después de la primera dosis de quinapril/HCTZ. Se les debe advertir a los pacientes que en caso de que se presente cualquier señal o síntoma que indique angioedema (es decir, hinchazón de la cara, extremidades, ojos, labios y lengua; y dificultad para deglutir o respirar) deberán dejar de tomar quinapril inmediatamente y consultar a su médico.

Hipotensión

Se les debe recomendar a los pacientes que reporten si se sienten mareados, especialmente durante los primeros días del tratamiento con quinapril. Si ocurre un síncope, se deberá informar a los pacientes sobre no tomar el fármaco hasta que hayan consultado a su médico.

Se debe advertir a todos los pacientes acerca de que el inadecuado consumo de líquidos, la sudoración excesiva o la deshidratación pueden llevar a una disminución excesiva de la presión arterial debido a la reducción en el volumen de líquido. Otras causas de la depleción del volumen, como vómito o diarrea, también pueden llevar a una caída en la presión arterial; se deberá aconsejar a los pacientes que consulten a su médico.

Cirugía/Anestesia

Debe decirse a los pacientes que tienen pensado someterse a una cirugía y/o anestesia, que le informen a su médico que están tomando un inhibidor de la ECA.

Hiperpotasemia

Se deberá informar a los pacientes acerca de no usar suplementos de potasio o sustitutos de sal que contengan potasio sin antes consultar a su médico.

Neutropenia

Se deberá informar a los pacientes acerca de reportar de inmediato cualquier indicio de infección (como dolor de garganta, fiebre), ya que esto podría ser un signo de neutropenia.

NOTA: Al igual que con muchos otros fármacos, se justifican ciertos consejos a los pacientes que están bajo tratamiento con quinapril/HCTZ. Esta información tiene la intención de ayudar en el uso seguro y efectivo de este medicamento. No se trata de una renuncia de responsabilidad sobre todos los efectos adversos posibles o previstos.

Efectos en la habilidad para manejar o usar máquinas

La habilidad para realizar actividades como operar maquinaria o un vehículo motorizado puede verse afectada, especialmente al inicio del tratamiento con quinapril/HCTZ.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

El quinapril/HCTZ está contraindicado en el embarazo (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas). Los inhibidores de la ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando es administrado en las mujeres embarazadas. Si una mujer queda embarazada mientras se encuentra en tratamiento con quinapril/HCTZ, el fármaco debe ser suspendido.

Los infantes expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden tener mayor riesgo de malformaciones en el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central. Además, se ha reportado prematuridad, hipotensión, trastornos del sistema renal (incluyendo, insuficiencia renal), hipoplasia del cráneo, oligohidramnios, contracturas de las extremidades, deformidades craneofaciales, desarrollo de pulmón hipoplásico, retraso del crecimiento intrauterino, persistencia del conducto arterioso, muerte fetal y/o muerte del recién nacido asociada con el uso de inhibidores de la ECA por la madre. Los pacientes y médicos deben estar conscientes que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después que el feto haya sufrido daño irreversible.

Los infantes que han estado expuestos *in utero* a inhibidores de la ECA deben ser observados cuidadosamente en cuanto a hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se presenta oliguria, se debe prestar atención directa con soporte de la presión arterial 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 posiblemente otras de las reacciones adversas que han ocurrido en los adultos.

No existen estudios adecuados ni bien controlados acerca del producto quinapril/HCTZ en las mujeres embarazadas.

Madres lactantes

Los inhibidores de la ECA, incluyendo el quinapril, son secretados en la leche humana en una cantidad limitada. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido al potencial de reacciones serias en los lactantes, se debe tomar una decisión si se suspende el quinapril/HCTZ o se suspende la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La seguridad del quinapril/HCTZ ha sido evaluada en 1571 sujetos de estudios controlados y no controlados. En las investigaciones clínicas realizadas con quinapril/HCTZ, no se han observado experiencias adversas específicas para esta combinación. Los eventos adversos que han ocurrido han estado limitadas a las previamente reportadas con el quinapril o HCTZ. En los estudios controlados, los eventos adversos reportados con mayor frecuencia al menos por el 1 % de los pacientes con cualquier combinación de quinapril e HCTZ fueron dolor de cabeza (6,7%), mareos (4,8%), tos (3,2%) y fatiga (2,9%). Debe señalarse que normalmente, la tos es no productiva, persistente y se resuelve después de la suspensión de la terapia. Generalmente, los eventos adversos fueron de naturaleza leve y transitoria, no había relación de los efectos secundarios con la edad, sexo, raza o duración de la terapia (ver sección Precauciones Generales, Angioedema e Hipotensión). La presencia de eventos adversos requirió la suspensión de la terapia en aproximadamente el 2% de los pacientes. La cefalea (0,5%) fue la razón más común para la suspensión seguido por la tos y náusea 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 investigaciones clínicas controladas (N= 943).

Tabla 1. Porcentaje de Pacientes en estudios controlados		
	Quinapril/HCTZ N = 943	Placebo N = 100
Cefalea	6.7	30.0
Mareo	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 de Vías Superiores	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 adversas clínicas probablemente, posiblemente o definitivamente relacionadas, o de una relación incierta con el tratamiento, ocurrieron en el 0,5% a <1,0% de los pacientes tratados con quinapril mas hidrocortiazida en estudios controladas y no controladas y los eventos con importancia clínica observados con menor frecuencia en estudios clínicas, experiencia postmercadeo (indicadas con un *) o con la HCTZ, incluyeron:

Trastornos de la sangre y sistema linfático: Anemia hemolítica,* trombocitopenia*.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafilactoide*.

Trastornos psiquiátricos: Nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: Parestesia.

Trastornos cardíacos: Palpitaciones, taquicardia.

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipotensión postural, *síncope*.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Disnea, sinusitis.

Trastornos gastrointestinales: Boca o garganta seca, flatulencia, pancreatitis*.

Trastornos hepato biliares: Hepatitis*.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Alopecia, *eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, *penfigo, * reacción de fotosensibilidad, *prurito, exantema. (HCTZ) síndrome de Stevens Johnson.

Trastornos del tejido músculo-esquelético y conectivo: Artralgia.

Trastornos renales y urinarios: Infección del tracto urinario (ver sección Precauciones Generales)

Trastornos oculares: Miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver sección Precauciones Generales)

Trastornos del sistema reproductivo y mamario: Impotencia.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos: Ver la sección Contraindicaciones y sección Restricciones de uso Durante el Embarazo y la Lactancia.

Trastornos generales y relacionados con el sitio de administración: Edema periférico.

La seguridad del quinapril ha sido evaluada en 4,960 sujetos y pacientes y fue bien tolerado. De estos, 3,203 pacientes, incluyendo 655 pacientes ancianos, participaron en investigaciones clínicas controladas. La seguridad a largo plazo del quinapril ha sido evaluada en alrededor de 1,400 pacientes tratados por 1 año o más.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Tetraciclina y Otros Fármacos Que Interactúan con el Magnesio

La administración de tetraciclina con quinapril redujo la absorción de la tetraciclina en aproximadamente el 28% a 37% de los sujetos. La disminución de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación del quinapril. Se debe considerar esta interacción cuando se administre concurrentemente la terapia de quinapril/HCTZ con tetraciclina u otros fármacos que interactúen con el magnesio.

Litio

Generalmente, el litio no se debe administrar con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen la depuración renal de litio y adicionan un mayor riesgo de toxicidad por litio. Se ha reportado aumento de los niveles séricos de litio y síntomas de toxicidad por este elemento en los pacientes que han recibido terapia concomitante de litio junto con un inhibidor de la ECA a causa del efecto depletor de sodio de estos agentes. Con quinapril/HCTZ, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio. El quinapril/HCTZ se debe administrar con precaución y se recomienda monitoreo frecuente de los niveles séricos de litio.

Agentes Antiinflamatorios No Esteroideos Incluyendo Inhibidores Selectivos de Ciclooxigenasa-2

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluyendo a los pacientes con terapia diurética), o con función renal comprometida, la administración concomitante de antiinflamatorios no-esteroideos (AINEs), incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), con inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos son generalmente reversibles. Monitoree la función renal periódicamente en los pacientes que reciben quinapril y terapia con AINEs.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, puede ser atenuado por los AINEs.

Otros fármacos conocidos por causar angioedema

Los pacientes bajo terapia concomitante con inhibidores de mTOR (p. ej., temsirolimus), inhibidores de DPP-IV (p. ej., vildagliptina) o con inhibidores de la endopeptidasa neutra podrían correr un riesgo más alto de contraer angioedema. Debe tenerse precaución para empezar a tomar inhibidores de mTOR, inhibidores de DPP-IV o inhibidores de la endopeptidasa neutra en los pacientes que ya están tomando un inhibidor de la ECA.

Otros agentes

No ocurrieron interacciones farmacocinéticas de importancia clínica cuando el quinapril se usó concomitantemente con el propranolol, HCTZ o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medido por el tiempo de protombina) no varió significativamente con la administración concomitante de quinapril dos veces al día.

Cuando son administrados concurrentemente los siguientes fármacos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos:

Alcohol, barbitúricos o narcóticos

Puede ocurrir potenciación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (agentes hipoglucemiantes orales e insulina)

Pfizer México

LLD_Mex_CDSv14_21Nov2016_v1

Se puede requerir ajustes de dosis del fármaco antidiabético.

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede afectar el control glucémico. La depleción del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control glicémico, suplemente con potasio, de ser necesario, para mantener niveles apropiados de potasio sérico y ajuste la dosis de medicamento para la diabetes según se requiera (Ver sección Precauciones Generales).

Otros fármacos antihipertensivos: Efecto aditivo o potenciación.

Corticosteroides, ACTH: Incremento de la depleción de electrolitos, particularmente hipopotasemia.

Aminas presoras (e.g. norepinefrina): Posible respuesta disminuida a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para evitar su uso.

Relajantes del músculo esquelético, agentes no depolarizantes (e.g. tubocurarina): Posible incremento de la respuesta al relajante muscular.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

En algunos pacientes, la administración de un AINEs puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por consiguiente, cuando el quinapril/HCTZ y los AINEs se usen concomitantemente, el paciente debe observarse cuidadosamente 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, que sucesivamente, puede resultar en la retención de potasio. Por consiguiente, la terapia concomitante de quinapril junto con suplementos de potasio, sustitutos de la sal que contienen potasio u otro fármaco conocido por elevar los niveles de potasio sérico se deben usar con precaución y con un monitoreo adecuado del potasio sérico (ver sección Precauciones Generales). Como el quinapril/HCTZ contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio. En pacientes de edad avanzada o pacientes con función renal comprometida, la administración concomitante de un inhibidor de la ECA con sulfametoxazol/trimetoprima ha sido asociada con hiperpotasemia grave, que se cree es debido a la trimetoprima. Por lo tanto, quinapril/HCTZ y productos que contengan trimetoprima deben administrarse con precaución y con el monitoreo adecuado del potasio sérico.

Digoxina

Los trastornos electrolíticos inducidos por tiazidas, es decir, hipocalcemia e hipomagnesemia, aumentan el riesgo de toxicidad de la digoxina, lo que puede llevar a eventos arrítmicos fatales (Ver sección Precauciones Generales).

Resinas de Intercambio Aniónico

La absorción de la HCTZ se altera con la presencia de resinas de intercambio aniónico, tales como la colestiramina y el colestipol. Las dosis únicas de las resinas se unen a la HCTZ, reduciendo su absorción en el tracto gastrointestinal hasta en un 85% y 43%, respectivamente.

Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina

El doble bloqueo del SRA 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, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Vigile atentamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes bajo tratamiento con quinapril/HCTZ y otros agentes que afecten el SRA.

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con aliskireno en pacientes diabéticos, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 mL/min/1.73 m²), en pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L) o en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Contraindicaciones).

No administre quinapril/HCTZ de manera concomitante con bloqueadores de receptores de angiotensina u otros inhibidores de la ECA en pacientes diabéticos con daño orgánico final, en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (TFG <60 mL/min/1.73 m²), en pacientes con

hiperpotasemia (>5 mmol/L) o en pacientes hipotensos con insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección Contraindicaciones).

Medicamentos para la gota (alopurinol, uricosúricos, inhibidores de la xantina oxidasa)

La hiperuricemia inducida por tiazidas puede afectar el control de la gota mediante alopurinol y probenecid. La coadministración de HCTZ y alopurinol puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

No se han realizado estudio de carcinogenicidad, mutagenicidad ni fertilidad del quinapril/HCTZ en animales.

El clorhidrato de quinapril no fue carcinogénico en ratones ni ratas a quienes se les administraron dosis hasta de 75 o 100 mg/kg/día (50-60 veces la dosis humana diaria máxima) durante 104 semanas. Ni el quinapril ni el quinaprilat fueron mutagénicos en la Prueba Bacteriana de Ames con o sin activación metabólica. El quinapril también dio negativo en los siguientes estudios de toxicología genética: mutación puntual en células de mamífero *in vitro*, intercambio de cromátides hermanas en células de mamíferos cultivadas, prueba de micronúcleos en ratones, aberración cromosómica *in vitro* en células pulmonares V79 cultivadas y un estudio citogenético *in vivo* con médula ósea de ratón. No se presentaron eventos adversos sobre la fertilidad o reproducción de las ratas con dosis de hasta de 100 mg/kg/día (60 veces la dosis humana diaria máxima).

No se observaron efectos fetotóxicos ni teratogénicos en las ratas con dosis de quinapril tan altas como de 300 mg/kg/día (180 veces la dosis humana diaria máxima), a pesar de la toxicidad materna con 150 mg/kg/día. Los pesos corporales de las crías se redujeron en las ratas tratadas tardíamente en la gestación y durante la lactancia con dosis \geq 25 mg/kg/día. El quinapril no fue teratogénico en el conejo; sin embargo, tal como se observó con los otros inhibidores de la ECA, se observó toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos con dosis tan bajas como de 0,5 mg/kg/día y de 1 mg/kg/día, respectivamente.

La HCTZ no fue mutagénica *in vitro* en el Prueba Bacteriana de Ames con una concentración máxima de 5 mg/placa usando las Cepas TA98 y TA100. Las muestras de orina de los pacientes tratados con HCTZ no tuvieron actividad mutagénica en la prueba de Ames. La hidroclorotiazida indujo intercambios de cromátides hermanas aunque no indujo aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster Chino con o sin activación metabólica. La HCTZ a altas concentraciones indujo mutaciones en células de linfoma de ratón. Se midió la capacidad de una serie de fármacos para inducir la no disyunción ni el entrecruzamiento usando *Aspergillus nidulans*. Una gran cantidad de fármacos, incluyendo la hidroclorotiazida, indujo no disyunción.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

En los pacientes que actualmente no estén recibiendo un diurético, que hayan o no estado recibiendo monoterapia de quinapril, la dosis recomendada de quinapril/HCTZ es de 20/12.5 mg al día.

El rango de dosis de este producto de combinación (quinapril/HCTZ) permite la flexibilidad de ajustar los componentes individuales como sean indicados clínicamente.

En los pacientes que normalmente estén siendo tratados con un diurético, la dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg para minimizar el potencial de reducción excesiva de la presión arterial. La dosis se debe ajustar hasta lograr la reducción deseada en la presión arterial. Si el ajuste resulta en dosis similares a las del producto en combinación, se puede sustituir por quinapril/HCTZ.

Ajuste de Dosis en Daño Renal

El producto quinapril/HCTZ no se debe usar como terapia inicial en pacientes que presenten deterioro renal (depuración de creatinina < 60 mL / minuto). En los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: (30–60 mL/minuto), se debe iniciar la terapia con 5 mg de quinapril e ir ajustándola según corresponda.

A los pacientes que requieran la adición de un diurético se les puede ajustar su dosis usando quinapril/HCTZ. La dosis inicial al comienzo es de 10/6,25. Se puede mantener el control de la presión arterial con las dosis usuales de quinapril/HCTZ.

Cuando se requiere terapia concomitante con diuréticos en los pacientes con deterioro renal severo (< 30 mL/minuto), se prefiere el uso de un diurético de asa en lugar de un diurético tiazídico en combinación con el quinapril. Por lo consiguiente, en los pacientes con disfunción renal severa no se recomienda el uso de quinapril/HCTZ.

Uso en Ancianos

Los efectos terapéuticos parecen ser iguales en los pacientes ancianos (\geq 65 años de edad) que en los pacientes adultos más jóvenes que han tomado las mismas dosis diarias, sin aumento de los eventos adversos en los pacientes ancianos.

Uso en Niños

No se ha establecido la seguridad ni la efectividad en los pacientes pediátricos.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No existe información disponible acerca de la sobredosis con quinapril/HCTZ en humanos. La DL₅₀ de la combinación quinapril/HCTZ fluctúa entre 1,063/664 mg/kg a 4,640/2,896 mg/kg en ratones y ratas, respectivamente.

La manifestación clínica más posible serían los síntomas atribuibles a la sobredosis con la monoterapia de quinapril tal como la hipotensión grave, que normalmente se trataría con expansión de volumen por infusión intravenosa de solución salina normal.

Los signos y síntomas más comunes observados con la sobredosis de la monoterapia de HCTZ son aquellos causados por la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia e hiponatremia) y deshidratación ocasionada por la diuresis exagerada. Si además se han administrado digitálicos, la hipopotasemia puede acentuar la arritmia cardíaca.

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

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

13. PRESENTACIONES

Caja con 14, 21 o 28 tabletas de 20/12.50 mg. en envase de burbuja (Poliamida/Al – PVC/Al)

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia, ni en menores de 18 años.

Este medicamento al igual que cualquier inhibidor de la ECA puede producir tos.

Su venta requiere receta médica.

Información exclusiva para Médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 429M2000 SSA IV.

® Marca Registrada

Clave de IPP:

Fecha de aprobación:

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Irma Daza
Fecha de elaboración:	20/DIC/2016
Médico que revisó y aprobó:	Georgina Chi
Fecha de Aprobación:	14/DIC/16
Referencia:	CDS versión 14.0 (21/NOV/2016)
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros Contraindicaciones, Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género