



**ACCURETIC® 20 mg/12.5 mg**  
*(Quinapril/Hidroclorotiazida)*  
**Tabletas Recubiertas**

## **1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

ACCURETIC® 20 mg/12.5 mg Tabletas Recubiertas

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada tableta recubierta de ACCURETIC contiene lo siguiente:

Clorhidrato de quinapril equivalente a 20 mg de quinapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

*Excipiente(s)*

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1.

## **3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Administración oral

## **4. FORMA FARMACÉUTICA**

Tabletas recubiertas

## **5. FARMACOLOGÍA**

### **5.1 Farmacodinámica**

En los estudios clínicos, la administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida produjo mayores reducciones en la presión arterial que la administración de los agentes individuales por separado.

Como resultado de este efecto diurético, la hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática (ARP), aumenta la secreción de aldosterona, disminuye el nivel de potasio sérico y aumenta la pérdida de potasio en la orina. La administración de quinapril inhibe el eje renina-angiotensina-aldosterona y tiende a atenuar la disminución de potasio relacionada con la administración de hidroclorotiazida.

El quinapril se somete a desesterificación hasta obtener el metabolito principal, quinaprilato, que es un inhibidor de la actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) en los estudios realizados con seres humanos y animales. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I en el vasoconstrictor, angiotensina II. El efecto de quinapril en la hipertensión parece producirse, principalmente, a partir de la inhibición de la actividad de ECA que circula y que está en los tejidos, lo cual reduce la formación de angiotensina II. El quinapril inhibe la elevación de la presión arterial producida por la administración de angiotensina I por vía intravenosa pero no produce efectos en la respuesta presora a la angiotensina II, la noradrenalina o la adrenalina. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona de la corteza suprarrenal, lo cual facilita la reabsorción renal de sodio y líquidos. La reducción de la secreción de aldosterona producida por el quinapril puede conducir a un pequeño aumento en el potasio sérico. En los ensayos controlados sobre hipertensión, el tratamiento con quinapril solo condujo a aumentos medios en el potasio de 0,07 mmol/L (consulte **PRECAUCIONES**). Al suprimirse la retroalimentación negativa de angiotensina II en la secreción de renina, aumenta la ARP.

Aunque se cree que el mecanismo principal de efecto hipertensivo se da mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el quinapril ejerce acciones antihipertensivas aun en pacientes con hipertensión renina baja. La monoterapia de quinapril fue un antihipertensivo eficaz en todas las razas estudiadas, aunque su eficacia fue algo menor en pacientes de raza negra (por lo general, un grupo con renina predominantemente baja) que en otras etnias. La ECA es idéntica a la cininasa II, una enzima que degrada la bradiquinina, un potente vasodilatador péptido. La bradiquinina actúa sobre los receptores de bradiquinina en el endotelio vascular para fomentar la liberación de vasodilatadores tales como el óxido nítrico y la prostaciclina. Queda por dilucidar si el aumento de los niveles de bradiquinina cumple una función en el efecto terapéutico del quinapril.

Los inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, pueden mejorar la sensibilidad a la insulina.

En un estudio realizado en ratas espontáneamente hipertensas, la magnitud del efecto antihipertensivo de quinapril estuvo más estrechamente correlacionada con la inhibición de la ECA que está en los tejidos que con la inhibición de la ECA en plasma.

## **5.2 Farmacocinética**

La administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida no produce efectos en la farmacocinética de ninguno de los dos medicamentos.

### ***Absorción***

Después de transcurrida una hora de la administración por vía oral, se observan concentraciones plasmáticas pico de quinapril. Sobre la base de la recuperación de quinapril y sus metabolitos en orina, el grado de absorción es de aproximadamente el 60%. La absorción de hidroclorotiazida es algo más lenta (de 1 a 2,5 horas) y más completa (entre el 50% y el 80%).

La tasa de absorción de quinapril se vio reducida en un 14% cuando se administraron tabletas de ACCURETIC con una comida rica en grasas en comparación con su administración en ayunas, mientras que el grado de absorción no se vio afectado. La tasa de absorción de hidroclorotiazida se vio reducida en un 12% cuando se administraron tabletas de ACCURETIC con una comida rica en grasas, mientras que el grado de absorción no se vio afectado de forma importante. Por lo tanto, se puede administrar ACCURETIC independientemente de las comidas.

### ***Distribución***

Aproximadamente el 97% del quinapril o del quinaprilato que circula en plasma está unido a proteínas. La hidroclorotiazida se une en un 68% a las proteínas en plasma y tiene un volumen de distribución aparente de entre 0,83 y 1,141 L/kg.

### ***Metabolismo***

Tras la absorción, el 38% del quinapril que se administra por vía oral está disponible sistémicamente como quinaprilato. Las concentraciones plasmáticas pico de quinaprilato se observan aproximadamente dos horas después de la dosis por vía oral de quinapril. La hidroclorotiazida no se metaboliza.

### ***Eliminación***

El quinaprilato tiene una vida media de eliminación en plasma aparente de, aproximadamente, 2 horas, lo cual representa la eliminación del quinaprilato libre del plasma y una fase terminal prolongada con una vida media de 25 horas, que se cree que refleja la liberación lenta de quinaprilato de la ECA. El quinaprilato se elimina principalmente mediante excreción renal y presenta una vida media de acumulación efectiva de tres horas tras la administración de múltiples dosis orales de quinapril.

La hidroclorotiazida se excreta inalterada a través de los riñones. Cuando se ha realizado un seguimiento de los niveles plasmáticos durante un mínimo de 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 4 y 15 horas. Al menos un 61% de la dosis oral se elimina sin modificar dentro de las 24 horas.

## ***Poblaciones especiales***

### ***Insuficiencia renal***

En los pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación del quinaprilato aumenta a medida que disminuye la eliminación de creatinina. Los estudios de farmacocinética realizados en pacientes con enfermedad renal en estado terminal que reciben hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal ambulatoria continua indican que la diálisis produce pocos efectos en la eliminación del quinapril y del quinaprilato (consulte **PRECAUCIONES, Insuficiencia renal y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Uso en casos de insuficiencia renal**).

### ***Insuficiencia Hepática***

Las concentraciones de quinaprilato se reducen en los pacientes con cirrosis alcohólica debido a la insuficiencia de desesterificación del quinapril (consulte **PRECAUCIONES, Insuficiencia hepática**).

### *Pacientes de la tercera edad ( $\geq 65$ años)*

La eliminación de quinaprilato se ve disminuida en los pacientes de la tercera edad ( $\geq 65$  años) y se correlaciona bien con su nivel de la función renal (consulte **PRECAUCIONES, Uso en pacientes de la tercera edad y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Los estudios en ratas indican que el quinapril y sus metabolitos no cruzan la barrera hematoencefálica. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.

### **5.3 Efectos clínicos**

La administración de entre 10 y 80 mg de quinapril a pacientes con hipertensión leve a severa conduce a una disminución de la presión arterial ortostática o sedente, con mínimos efectos en la frecuencia cardíaca. La actividad antihipertensiva comienza en el plazo de una hora y los efectos máximos se alcanzan, por lo general, entre las dos y las cuatro horas posteriores a la administración de la dosis. Es posible que algunos pacientes necesiten recibir el tratamiento durante dos semanas antes de alcanzar los efectos máximos de disminución de la presión arterial. En las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen en la mayoría de los pacientes durante todo el intervalo posológico de 24 horas y continúan durante el tratamiento a largo plazo. Los efectos terapéuticos del quinapril parecen ser iguales en los pacientes de tercera edad ( $\geq 65$  años de edad) y en los pacientes adultos más jóvenes para las mismas dosis diarias, sin aumento de los eventos adversos en los pacientes de la tercera edad.

Las evaluaciones de hemodinamia en pacientes con hipertensión han indicado que la disminución en la presión arterial producida por el quinapril está acompañada por una disminución en la resistencia periférica total y la resistencia vascular renal con cambios mínimos o nulos en la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco, el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular o la fracción de filtración.

Se desconoce el mecanismo que subyace la actividad antihipertensiva de los medicamentos diuréticos. Durante la administración crónica, se ve reducida la resistencia vascular periférica; sin embargo, es posible que estos cambios sean secundarios a los cambios en el equilibrio de sodio.

La hidroclorotiazida es un diurético que actúa directamente en los riñones para aumentar la excreción de sodio y cloruro, y un volumen de agua que acompañe. La hidroclorotiazida también aumenta la excreción de potasio y bicarbonato, y disminuye la excreción de calcio. El tratamiento crónico con hidroclorotiazida eleva entre dos y seis veces la ARP. Tras la administración oral de hidroclorotiazida, la diuresis comienza en el plazo de dos horas, llega a su punto máximo alrededor de cuatro horas después y dura alrededor de seis a doce horas.

El tratamiento combinado con quinapril e hidroclorotiazida produce un efecto de disminución de la presión arterial mayor que el que se observa con la administración de estos agentes por separado.

## **6. INDICACIONES**

ACCURETIC está indicado para el tratamiento de la hipertensión. No se debe iniciar el tratamiento con estas combinaciones en dosis fijas.

## **7. CONTRAINDICACIONES**

ACCURETIC está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes hipersensibles a clorhidrato de quinapril y/o hidroclorotiazida, o a cualquiera de los demás componentes de la tableta.
- Pacientes con antecedentes de angioedema hereditario y/o idiopático, o angioedema relacionado con un tratamiento anterior con inhibidores de la ECA.
- Combinación de sacubitril/valsartán debido al riesgo incrementado de angioedema (ver **PRECAUCIONES, Angioedema, INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS, Otras drogas conocidas por causar Angioedema**).
- Estenosis severa de la arteria renal.

- Debido al componente de hidroclorotiazida, se encuentra contraindicada la administración de este producto a pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros medicamentos derivados de sulfonamidas.
- Pacientes que reciben hemodiálisis con membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo (“AN69”) (consulte **PRECAUCIONES, Reacciones anafilactoides - hemodiálisis**).
- Embarazo (consulte **PRECAUCIONES, Uso durante el embarazo**). Mujeres que busquen quedar embarazadas o con posibilidades de quedar embarazadas, salvo que estén en tratamiento con un anticonceptivo efectivo y que tengan muy pocas probabilidades de concebir.

No administre ACCURETIC en combinación con aliskiren en los siguientes casos:

- Pacientes con diabetes.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa (TFG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>),
- Pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que sean hipotensos.

No administre ACCURETIC en combinación con bloqueadores de receptor de angiotensina ni con otros inhibidores de la ECA en los siguientes casos:

- Pacientes diabéticos con daño del órgano diana.
- Pacientes con insuficiencia renal de moderada a severa (TFG <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>),
- Pacientes con hiperpotasemia (>5 mmol/L).
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que sean hipotensos.

## 8. PRECAUCIONES

### 8.1 Angioedema

Desde 1984, se han reportado casos de angioedema potencialmente mortal con la mayoría de los inhibidores de la ECA. La incidencia general con algunos de los inhibidores de la ECA es de, aproximadamente, entre el 0,1 y el 0,2%. Se piensa que la etiología es no inmunogénica y es posible que esté relacionada con una acentuación de la actividad de la bradiquinina. Por lo general, el angioedema es edema sin fóvea de la piel, de la membrana mucosa o del tejido subcutáneo.

Es posible que la aparición de angioedema relacionada con la administración de inhibidores de la ECA se retrase semanas o meses. Es posible que los pacientes presenten múltiples episodios de angioedema con intervalos prolongados sin síntomas. El angioedema se puede presentar con o sin urticaria.

Se han reportado casos de angioedema de la cara, las extremidades, los labios, la lengua, la glotis y/o la laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. En estos casos, debe interrumpirse oportunamente el tratamiento con el producto y debe observarse al paciente con atención hasta que desaparezca la inflamación. En las instancias en que la inflamación esté confinada al rostro o a los labios, la afección suele resolverse sin tratamiento, aunque los antihistamínicos han sido útiles para aliviar los síntomas. El angioedema relacionado con el edema laríngeo puede ser mortal o casi mortal. No parece haber diferencia en la incidencia de angioedema en pacientes de diferente sexo ni en los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión. En la mayoría de los casos reportados, los síntomas se presentaron durante la primera semana de tratamiento.

En los estudios llevados a cabo en los EE. UU., se ha reportado que los pacientes de raza negra que reciben monoterapia con inhibidores de la ECA tienen mayor incidencia de angioedema en comparación con otros pacientes. También cabe destacar que en los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en Europa y América del norte, los inhibidores de la ECA producen un menor efecto en la presión arterial en pacientes de raza negra que en otros pacientes.

Los pacientes que toman de manera concomitante inhibidores del mTOR (p. ej.: temsirolimus) o reciben de manera concomitante una terapia con inhibidores de la DPP-IV (p. ej.: vildagliptina) o un inhibidor de endopeptidasa neutral pueden tener mayor riesgo de angioedemas. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con un inhibidor del mTOR o un inhibidor de la DPP-IV o un inhibidor de la endopeptidasa neutral en un paciente que ya ésta tomando un inhibidor de la ECA (ver **CONTRAINDICACIONES, INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS, Otros medicamentos conocidos por causar angioedema**).

## **8.2 Angioedema intestinal**

Se ha registrado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos, no había antecedentes de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó con procedimientos que incluyeron tomografía computarizada o ultrasonido abdominal, o cirugía, y los síntomas se resolvieron tras interrumpir la administración del inhibidor ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que reciban inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con tratamiento con inhibidores de la ECA pueden presentar mayores riesgos de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA.

Existen informes en los que al cambio a otro inhibidor de la ECA le siguió una recurrencia de edema y otros informes en los que no sucedió esto. Debido a la potencial severidad de este evento poco frecuente, no se debe administrar otro inhibidor de la ECA a pacientes con antecedentes de angioedema producido por un medicamento de esta clase (consulte **CONTRAINDICACIONES**). En los casos en que es probable que la afectación de la lengua, la glotis o la laringe provoque la obstrucción de las vías respiratorias, debe llevarse a cabo un tratamiento adecuado, incluida la administración de adrenalina y oxígeno, de forma oportuna o debe hospitalizarse al paciente. El tratamiento médico del angioedema progresivo debe ser agresivo. En caso de no obtener una respuesta rápida, es posible que sea necesario realizar una intubación oral/nasal o asegurar una vía respiratoria mediante cirugía (p. ej., cricotirotomía o traqueostomía), y luego proporcionar ventilación mecánica. Se debe observar con atención a los pacientes que respondan al tratamiento médico para detectar un posible fenómeno de rebote.

## **8.3 Hipotensión**

ACCURETIC puede provocar hipotensión sintomática, por lo general con una frecuencia no mayor a la de cualquiera de los dos medicamentos como monoterapia. Fueron muy pocas las instancias en las que se observó hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones tratados con quinapril, pero es una consecuencia posible del tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes que presenten de sal/volumen, tales como aquellos con tratamiento previo con diuréticos, que tienen restricción de sal en su dieta o que reciben diálisis (consulte **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS** y **EFFECTOS ADVERSOS**).

ACCURETIC debe administrarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con otros agentes antihipertensivos. El componente de tiazidas de ACCURETIC puede potenciar la acción de otros medicamentos antihipertensivos, especialmente los bloqueadores gangliónicos o adrenérgicos periféricos. Los efectos antihipertensivos del componente de tiazidas también pueden verse aumentados en los pacientes que se sometieron a una simpatectomía.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal relacionada, el tratamiento con inhibidores de la ECA para la hipertensión puede provocar una disminución excesiva en la presión arterial, lo cual puede estar relacionado con oliguria, azotemia y, en instancias poco frecuentes, insuficiencia renal aguda y la muerte en dichos pacientes. El tratamiento con ACCURETIC debe iniciarse bajo supervisión médica estrecha. Se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los pacientes durante las primeras dos semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis.

Si se produce una hipotensión sintomática, el paciente deberá colocarse en posición supina y, de ser necesario, recibir infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no representa una contraindicación para recibir más dosis; sin embargo, debe considerarse la administración de dosis más bajas del medicamento si este fuera el caso.

#### **8.4 Reacciones anafilactoides**

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

##### ***Desensibilización***

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización con veneno de himenópteros tienen reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado al suspender temporalmente los inhibidores de la ECA, pero reaparecieron por una re-exposición inadvertida.

##### ***Aféresis de LDL***

Se han reportado casos de reacciones anafilactoides en pacientes que reciben aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de dextrosulfato al tratarlos en forma concomitante con inhibidores de la ECA.

##### ***Hemodiálisis***

La evidencia clínica ha demostrado que los pacientes que reciben hemodiálisis con determinadas membranas de alto flujo (como las membranas de poliacrilonitrilo) tienden a experimentar reacciones anafilactoides con tratamiento concomitante con inhibidores de la ECA. Por lo tanto, no debe administrarse esta combinación (consulte **CONTRAINDICACIONES**). Se recomienda la administración de medicamentos antihipertensivos alternativos o el uso de membranas alternativas para la hemodiálisis (p. ej., cuprofano o polisulfona [PSF]).

#### **8.5 Lupus eritematoso sistémico**

Se han reportado casos en los que los diuréticos tiazídicos provocaron la exacerbación o activación de lupus eritematoso sistémico.

#### **8.6 Insuficiencia renal**

No se recomienda la administración de ACCURETIC a pacientes con enfermedad renal severa. Las tiazidas pueden precipitar azotemia en estos pacientes y los efectos de la repetición de las dosis pueden ser acumulativos.

Algunos pacientes con hipertensión tratados con quinapril que no evidenciaban enfermedad vascular renal preexistente, han desarrollado aumentos en el nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica, por lo general de carácter menor y transitorio, en especial cuando se ha administrado el quinapril de forma concomitante con un diurético. Existe mayor posibilidad de que esto ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente. Puede ser necesaria la reducción de la dosis y/o la interrupción de la administración de todo diurético y/o del quinapril. La evaluación del paciente con hipertensión siempre debe incluir la evaluación de la función renal (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**).

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden anticiparse cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal dependa de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA puede estar relacionado con oliguria y/o azotemia progresiva y, en casos menos frecuentes, con insuficiencia renal aguda y/o la muerte (consulte **EFFECTOS ADVERSOS**).

La vida media del quinaprilato se prolonga conforme decae la depuración de creatinina. Los pacientes con eliminación de creatinina de <60 mL/min requieren una dosis inicial más baja del medicamento (consulte **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). La posología de estos pacientes deben titularse hacia arriba en función de la respuesta terapéutica y se debe monitorear de cerca la función renal aunque los estudios iniciales no indiquen que el medicamento produce mayor deterioro de la función renal.

En estudios clínicos en pacientes hipertensos con estenosis arterial renal unilateral o bilateral, se han observado aumentos en el nitrógeno ureico en sangre y en la creatinina sérica en algunos pacientes tras la terapia de inhibidores de la ECA. Estos aumentos fueron reversibles en casi todos los casos al momento de discontinuar el inhibidor de la ECA y/o la terapia de diuréticos. En tales pacientes, la función renal debe monitorearse durante las primeras semanas de tratamiento (consulte **EFFECTOS ADVERSOS**).

#### **8.7 Insuficiencia hepática**

ACCURETIC debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia de la función hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores de líquidos y el equilibrio de electrolitos pueden precipitar en un coma hepático. Además, como el metabolismo de quinapril a quinaprilato generalmente depende de esterasas hepáticas, los pacientes con insuficiencia de la función hepática podrían presentar niveles plasmáticos elevados de quinapril. No se han realizado estudios de farmacocinética formales en pacientes hipertensos con deterioro de la función hepática.

### **8.8 Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal**

Consulte **PRECAUCIONES, Uso durante el embarazo.**

### **8.9 Tos**

Se han reportado casos de tos con la administración de inhibidores de la ECA, incluido quinapril. Como característica, la tos es persistente, seca, no productiva y se resuelve al interrumpir el tratamiento. La frecuencia de informes ha aumentado desde que se reconoció la tos por primera vez como un efecto secundario del tratamiento con inhibidores de la ECA. En diversos estudios, la incidencia de la tos varía entre el 2 y el 15%, según el medicamento, las dosis y la duración de administración. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de tos.

A menudo, la tos es peor al estar acostado o por la noche, y se ha reportado con mayor frecuencia en mujeres (que representan dos tercios de los casos reportados). Es posible que los pacientes que tosen presenten un aumento de la reactividad bronquial en comparación con los pacientes que no tosen. La mayor frecuencia observada de este efecto secundario en pacientes no fumadores puede deberse a un mayor nivel de tolerancia a la tos de los fumadores.

Lo más probable es que la tos se deba a la estimulación del reflejo tusígeno pulmonar generada por la acumulación de quininas (bradiquinina) y/o prostaglandinas debido a la inhibición de la ECA. Una vez que un paciente desarrolla una tos intolerable, se puede intentar la administración de otro inhibidor de la ECA; es posible que vuelva a producirse la reacción, pero no necesariamente. Es posible que se requiera el cambio a otra clase de medicamento en los casos severos.

### **8.10 Diabetes**

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede comprometer el control de la glucemia. La depleción del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control de la glucemia, complemente el potasio, si es necesario, para mantener los niveles adecuados de potasio sérico y ajuste los medicamentos para la diabetes según sea necesario (consulte **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

Los inhibidores de la ECA se han asociado con hipoglucemia en los pacientes con diabetes tratados con insulina o agentes hipoglucémicos orales; es posible que se requiera un seguimiento más estricto de los pacientes con diabetes.

### **8.11 Electrolitos en suero**

La evaluación de electrolitos séricos debe realizarse a intervalos adecuados para detectar un posible desequilibrio electrolítico. Al igual que ocurre con otros inhibidores de ECA, los pacientes que consumen solo quinapril pueden tener niveles aumentados de potasio sérico. En los ensayos clínicos, se presentó hiperpotasemia (potasio sérico de  $\geq 5,8$  mmol/L) en, aproximadamente, el 2% de pacientes que recibieron quinapril. En la mayoría de los casos, los niveles elevados de potasio sérico fueron valores aislados que se resolvieron a pesar de continuar con el tratamiento. Menos del 0,1% de los pacientes interrumpió el tratamiento debido a hiperpotasemia. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de hiperpotasemia, se incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y la administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros medicamentos conocidos por aumentar los niveles de potasio sérico. No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio a ACCURETIC, que ya contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha relacionado con hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estos trastornos en ocasiones se han manifestado como uno o más de los siguientes síntomas: sequedad de boca, sed, debilidad, letargo, somnolencia, inquietud, dolores musculares o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas, confusión, convulsiones y vómitos. La hipopotasemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los medicamentos digitálicos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con aumento abrupto de la diuresis, en pacientes que reciben una ingestión oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que reciben tratamiento

concomitante con corticosteroides, con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o con otros medicamentos conocidos por aumentar el riesgo de hipopotasemia (consulte **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

Los efectos opuestos de quinapril e hidroclorotiazida en el potasio sérico se equilibrarán aproximadamente entre sí en muchos pacientes, de modo que no se observará ningún efecto neto en el potasio sérico. En otros pacientes, es posible que uno de los dos efectos sea el dominante. Deben realizarse determinaciones iniciales y periódicas de electrolitos séricos para detectar posibles desequilibrios de electrolitos a intervalos adecuados.

Por lo general, los déficits de cloruro producidos por el tratamiento con tiazidas son leves y requieren un tratamiento específico solamente en circunstancias extraordinarias (p. ej., en la enfermedad hepática o enfermedad renal). La hiponatremia dilucional puede producirse en pacientes edematosos en climas calurosos; el tratamiento adecuado es la restricción de agua en lugar de la administración de sal, salvo en instancias poco frecuentes, en las que la hiponatremia es potencialmente mortal. En la depleción de sal real, se opta por el tratamiento de reemplazo adecuado.

La excreción de calcio se ve disminuida por las tiazidas. En unos pocos pacientes que reciben tratamiento prolongado con tiazidas, se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroidea, con hipercalcemia e hipofosfatemia. No se han observado complicaciones más graves de hiperparatiroidismo (litiasis renal, resorción ósea y úlceras pépticas).

Debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas antes de realizar pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción de magnesio en la orina y es posible que esto conduzca hipomagnesemia (consulte **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

#### **8.12 Otros trastornos metabólicos**

Los diuréticos tiazídicos tienden a aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Por lo general, estos efectos son menores, pero pueden conducir a gota evidente en los pacientes susceptibles (consulte **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**).

#### **8.13 Neutropenia/agranulocitosis**

Los inhibidores de la ECA rara vez han estado relacionados con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión sin complicaciones, pero es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, en especial, si también tienen una enfermedad vascular del colágeno. Son escasos los informes de agranulocitosis durante el tratamiento con quinapril. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, se debe considerar la realización de un monitoreo periódico del recuento de glóbulos blancos en los pacientes tratados con quinapril que tienen enfermedad vascular del colágeno y/o enfermedad renal.

#### **8.14 Reacciones dermatológicas**

Se han reportado casos poco frecuentes de reacciones dermatológicas caracterizadas por erupciones pruríticas maculopapulares y, en ocasiones, fotosensibilidad con la administración de inhibidores de la ECA. También se han reportado casos poco frecuentes y, en ocasiones, severos de reacciones cutáneas (p. ej., erupciones liquenoides, psoriasis, erupción similar al pénfigo y rosácea, síndrome de Stevens-Johnson). Es difícil evaluar una relación causal.

Es posible que una reacción cutánea que se produce con un inhibidor de la ECA no se produzca con otro medicamento de la misma clase. Sin embargo, se han reportado casos de reactividad cruzada.

#### **8.15 Alteración del gusto (Disgeusia)**

Se reportó una alta incidencia de alteración del gusto (hasta un 12,5%) con altas dosis de un inhibidor de la ECA, pero la incidencia general para la clase probablemente sea baja (<0,5%). Sin embargo, los datos relevantes son escasos y difíciles de interpretar.

Se ha descrito la alteración del gusto como una supresión del gusto o una sensación metálica en la boca. Por lo general, se produce disgeusia en las primeras semanas de tratamiento y puede desaparecer dentro de 1 a 3 meses, a pesar de continuar con el tratamiento.

#### **8.16 Cirugía/anestesia**



Debe tenerse precaución cuando los pacientes se someten a una cirugía mayor o anestesia ya que se ha demostrado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina bloquean la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Esto puede causar hipotensión, que puede corregirse con expansión de volumen.

### **8.17 Miopía aguda y glaucoma de ángulo cerrado secundario**

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede causar una reacción idiosincrática que conduzca a miopía transitoria aguda y glaucoma de ángulo cerrado agudo. Los síntomas incluyen la aparición aguda de la disminución de la agudeza visual o dolor ocular, y ocurre típicamente en el plazo de horas a semanas del inicio de ingesta de los medicamentos. El glaucoma de ángulo cerrado agudo no tratado puede conducir a la pérdida permanente de la vista. El tratamiento principal es interrumpir la hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular permanece sin control, puede que se necesite considerar tratamientos quirúrgicos o médicos inmediatos. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma de ángulo cerrado agudo podrían incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

### **8.18 Estenosis valvular**

Los pacientes con estenosis aórtica tienen un riesgo particular de presentar una disminución de la perfusión coronaria e hipotensión cuando se los trata con vasodilatadores. Los vasodilatadores pueden tender a reducir la presión diastólica y, por lo tanto, la presión de perfusión coronaria, sin producir la reducción concomitante de oxígeno miocárdico que normalmente acompaña la vasodilatación. Se desconoce la verdadera importancia clínica de esta inquietud. Sin embargo, debe evitarse la administración de inhibidores de la ECA en pacientes con dichas características.

### **8.19 Administración concomitante de inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina, y medicamentos antiinflamatorios y diuréticos tiazídicos**

La administración de un medicamento inhibidor de la ECA (inhibidor de la ECA o antagonista del receptor de angiotensina), y un medicamento antiinflamatorio (AINes o inhibidor de la COX-2) y un diurético con tiazidas al mismo tiempo aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Esto incluye su uso en productos de combinación fija que contienen más de una clase de medicamentos. La administración concomitante de las tres clases de estos medicamentos debe estar acompañada de un mayor monitoreo de creatinina sérica, en particular en la institución donde se proporciona el tratamiento. La administración concomitante de medicamentos de estas tres clases debe realizarse con precaución, en particular en los pacientes de la tercera edad o en los pacientes con insuficiencia renal preexistente.

### **8.20 Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

Como consecuencia de la inhibición del SRAA, se han reportado casos de hipotensión, síncope, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en personas susceptibles con insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente si se combinan medicamentos que pueden afectar este sistema. El bloqueo doble del SRAA con inhibidores de la ECA, bloqueadores de receptor de angiotensina o un inhibidor directo de la renina, como aliskiren, está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar estas afecciones, en comparación con la monoterapia. No se recomienda el tratamiento combinado de rutina con agentes que actúan sobre el SRAA y debe limitarse a los casos definidos individualmente, con un monitoreo estrecho de la presión arterial, la función renal y los niveles de electrolitos (consulte **CONTRAINDICACIONES**).

### **8.21 Uso durante el embarazo**

Categoría D.

Al igual que con todos los inhibidores de la ECA, la administración de ACCURETIC está contraindicada durante el embarazo (consulte **CONTRAINDICACIONES**). Debe descartarse un embarazo antes de iniciar el tratamiento con ACCURETIC y las pacientes deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento. Si una paciente busca quedar embarazada, debe interrumpirse el tratamiento con inhibidores de la ECA y debe reemplazarse con otra forma de tratamiento. Cuando se detecta un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con inhibidores de la ECA lo antes posible y debe coordinarse la prestación de más atención médica.

Los niños expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden tener un mayor riesgo de presentar malformaciones del sistema cardiovascular y del sistema nervioso central. Un estudio de cohortes históricas realizado con más de 29.000 bebés nacidos de madres no diabéticas ha demostrado un riesgo 2,7 veces mayor de presentar malformaciones congénitas en bebés expuestos a cualquier inhibidor de la ECA durante el primer trimestre, en comparación con la ausencia de exposición. Las proporciones de riesgo de malformaciones del sistema cardiovascular y del sistema nervioso central fueron 3,7 veces (intervalo de confianza del 95% de 1,89 a 7,3) y 4,4 veces (intervalo de confianza del 95% de 1,37 a 14,02) respectivamente, en comparación con la ausencia de exposición.

También se han reportado casos de precocidad, hipotensión, trastornos del sistema renal (incluido insuficiencia renal), hipoplasia craneal, oligohidramnios, contracturas de extremidades, deformidades craneofaciales, desarrollo pulmonar hipoplásico, retraso del crecimiento intrauterino, conducto arterioso persistente, muerte fetal y/o muerte del recién nacido asociada con la administración de inhibidores de la ECA por parte de la madre.

Los niños expuestos a los inhibidores de la ECA *in utero* deberán observarse de cerca para detectar hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si se produce oliguria, debe prestarse atención al mantenimiento de la presión arterial y perfusión renal. Las tiazidas atraviesan la barrera placentaria y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Los efectos no teratogénicos para el feto pueden incluir ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que se hayan producido en los adultos.

### **8.22 Uso durante la lactancia**

Los inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, se secretan en la leche humana en una medida limitada. Las tiazidas aparecen en la leche humana. Debido al potencial de reacciones graves en bebés lactantes, debe tomarse una decisión en relación con interrumpir la administración de ACCURETIC o interrumpir la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

### **8.23 Uso pediátrico**

Todavía no se han establecido la seguridad y la eficacia de ACCURETIC en niños.

### **8.24 Uso en pacientes de la tercera edad**

Los pacientes de la tercera edad exhibieron un aumento del área bajo la curva (AUC) de concentración plasmática-tiempo y niveles pico de quinaprilato en comparación con los valores observados en pacientes más jóvenes; esto pareció guardar relación con la disminución de la función renal más que con la edad en sí misma. De la cantidad total de pacientes que recibieron ACCURETIC en ensayos clínicos, el 15% tenían 65 años o más, mientras que el 1,5% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad o seguridad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes. No obstante, no puede descartarse una mayor sensibilidad en ciertos individuos de edad más avanzada.

### **8.25 Carcinogenicidad**

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad de quinapril en combinación con hidroclorotiazida en animales.

Al menos otro inhibidor de la ECA ha provocado un aumento en la incidencia de células tubulares renales oxifílicas y oncocitomas en ratas. Se desconoce el potencial de los inhibidores de la ECA de provocar este efecto en seres humanos. Además, es poco frecuente la progresión de células oxifílicas a oncocitomas en seres humanos y, cuando se produce, se considera benigna.

El clorhidrato de quinapril no fue carcinogénico en ratones ni en ratas cuando se lo suministró en dosis de hasta 75 o 100 mg/kg/día durante 104 semanas. Las ratas hembra que recibieron el mayor nivel de dosis tienen una mayor incidencia de hemangiomas de nódulos linfáticos mesentéricos y lipomas cutáneos/subcutáneos.

Con la hidroclorotiazida, los estudios de alimentación durante dos años realizados en ratones y ratas no descubrieron evidencia de potencial carcinogénico en ratones hembra en dosis de hasta, aproximadamente, 600 mg/kg/día, o en ratas macho y hembra en dosis de hasta, aproximadamente, 100 mg/kg/día. Sin embargo, los estudios descubrieron evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones macho tratados con hidroclorotiazida a, aproximadamente, 600 mg/kg/día.

## 8.26 Genotoxicidad

Ni el quinapril ni el quinaprilato resultaron mutagénicos en el ensayo bacteriano Ames con o sin activación metabólica. El quinapril también dio negativo en los siguientes estudios genéticos toxicológicos: mutación celular puntual de mamíferos *in vitro*, intercambio de las cromátidas hermanas en células de cultivo de mamíferos, prueba de micronúcleos en ratones, aberración cromosómica *in vitro* con células pulmonares V79 de cultivo y estudio citogenético *in vivo* con médula ósea de rata.

La hidroclorotiazida fue no genotóxica en un ensayo de mutación genética en células bacterianas o en pruebas de actividad clastogénica *in vitro* e *in vivo*. Sin embargo, se obtuvieron resultados positivos en un ensayo de células de mamífero para mutación genética (ensayo de células linfomatosas en ratones) y en otras dos pruebas (ensayo de intercambio de las cromátidas hermanas en células de ovario de hámster chino y ensayo de no disyunción en *Aspergillus nidulans*).

## 8.27 Efectos en la fertilidad

No se han evaluado los efectos de hidroclorotiazida y la combinación de quinapril/hidroclorotiazida sobre la fertilidad en estudios realizados en animales. Sin embargo, con quinapril solo, no se presentaron efectos adversos en la fertilidad ni en la reproducción en ratas en dosis orales de hasta 100 mg/kg/día.

## 8.28 Efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

La capacidad de llevar adelante actividades tales como operar maquinaria o conducir vehículos puede verse reducida, en especial cuando se inicia el tratamiento con ACCURETIC.

## 8.29 Advertencias relativas a los excipientes

Este producto contiene lactosa. Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa/galactosa no deben usar este medicamento.

# 9. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

## 9.1 Tetraciclina y otros medicamentos que interactúan con el magnesio

La administración de tetraciclina con quinapril redujo la absorción de tetraciclina entre, aproximadamente, 28% y 37%. La disminución de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación del quinapril. Esta interacción debe tomarse en cuenta al contemplar el tratamiento concurrente con ACCURETIC y tetraciclina u otros medicamentos que interactúan con el magnesio.

## 9.2 Litio

Por lo general, no debe administrarse con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen la eliminación renal de litio y añaden un mayor riesgo de toxicidad de litio. El incremento en los niveles de litio sérico y los síntomas de toxicidad de litio se ha registrado en pacientes que reciben terapia coadyuvante de litio e inhibidores de la ECA debido al efecto de pérdida de sodio de estos agentes. Con ACCURETIC, es posible que el riesgo de toxicidad de litio sea mayor. ACCURETIC debe administrarse con precaución y se recomienda un monitoreo frecuente de los niveles de litio en suero.

## 9.3 Agentes que afectan la actividad simpática

Los agentes que afectan la actividad simpática (p. ej., los agentes bloqueadores gangliónicos o los agentes bloqueadores de las neuronas adrenérgicas) pueden administrarse con precaución. Los medicamentos betabloqueadores adrenérgicos aumentan el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y, por lo tanto, debe supervisarse atentamente al paciente.

## 9.4 Agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluidos inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (inhibidores de la COX-2)

En algunos pacientes, la administración de un agente antiinflamatorio no esteroide puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de diuréticos de asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por lo tanto,

cuando se administran ACCURETIC y agentes antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante, debe observarse atentamente al paciente para determinar si se obtiene el efecto deseado de ACCURETIC.

En pacientes de edad avanzada, que presenten depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia con diuréticos) o con compromiso de función renal, la coadministración de AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluido una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Deberá monitorearse periódicamente la función renal en los pacientes que reciban terapia de quinapril y AINEs.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, puede atenuarse con la administración de AINEs.

### **9.5 Otras drogas que causan angioedema**

Los pacientes que toman de manera concomitante inhibidores del mTOR (p. ej.: temsirolimus) o que reciben de manera concomitante una terapia con inhibidores de la DPP-IV (p. ej.: vildagliptina) o un inhibidor de endopeptidasa neutral pueden tener un mayor riesgo de angioedemas. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con un inhibidor del mTOR o un inhibidor de la DPP-IV o un inhibidor de endopeptidasa neutral en un paciente que ya tome un inhibidor de la ECA (ver **CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES, Angioedema**).

### **9.6 Agentes que aumentan el potasio sérico**

Si se indica el tratamiento concomitante de quinapril con complementos de potasio, sustitutos de sal que contienen potasio u otros medicamentos conocidos por aumentar los niveles de potasio sérico, estos deben administrarse con precaución junto con el monitoreo adecuado del potasio sérico (consulte **PRECAUCIONES**). Debido a que ACCURETIC contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio. En pacientes ancianos o que presentan función renal comprometida, se ha asociado la coadministración de un inhibidor de ACE con sulfametoxazol/trimetoprima con hipercalemia severa, que se cree se debe a la trimetropima. Quinapril/HCTZ y los productos que contienen trimetropima, por tanto, deberían coadministrarse con precaución y bajo el monitoreo apropiado del potasio sérico.

### **9.7 Bloqueo doble del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**

El bloqueo doble del SRAA con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskiren está relacionado con un mayor riesgo de presentar hipotensión, hiperpotasemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Monitoree con detenimiento la presión arterial, la función renal y los electrolitos en pacientes que reciben tratamiento con ACCURETIC y otros agentes que afectan el SRAA (consulte **PRECAUCIONES**).

No administre quinapril/HCTZ en combinación con aliskiren a pacientes con diabetes, a pacientes con insuficiencia renal de moderado a severo (TFG  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a pacientes con hiperpotasemia ( $>5$  mmol/L) ni a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tengan hipotensión (consulte **CONTRAINDICACIONES**).

No administre quinapril/HCTZ en combinación con bloqueadores del receptor de angiotensina ni con otros inhibidores de la ECA a pacientes diabéticos con daño del órgano diana, a pacientes con insuficiencia renal de moderado a severo (TFG  $<60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a pacientes con hiperpotasemia ( $>5$  mmol/L) ni a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que tengan hipotensión (consulte **CONTRAINDICACIONES**).

### **9.8 Resinas de intercambio aniónico**

La absorción de hidroclorotiazida se ve deteriorada en presencia de resinas de intercambio aniónico, tales como colestiramina y colestipol. Las dosis únicas de las resinas unen la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y un 43%, respectivamente.

### **9.9 Otros agentes**

No se produjo ninguna interacción farmacocinética clínicamente importante cuando se administró quinapril de manera concomitante con propranolol, hidroclorotiazida o cimetidina. El efecto anticoagulante de una dosis única de

warfarina (que se midió con el tiempo de protrombina) no presentó una variación importante con la coadministración de quinapril dos veces al día.

Cuando se administran de manera concurrente, los siguientes medicamentos pueden interactuar con los diuréticos tiazídicos.

***Alcohol, barbitúricos o narcóticos***

Puede producirse la potenciación de hipotensión ortostática.

***Medicamentos contra la diabetes (agentes hipoglucemiantes orales e insulina)***

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede comprometer el control de la glucemia. La depleción del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Monitoree el control de la glucemia, complemente el potasio, si es necesario, para mantener los niveles adecuados de potasio sérico y adapte los medicamentos para la diabetes según sea necesario (consulte **PRECAUCIONES**).

***Otros medicamentos antihipertensivos***

Efecto acumulativo o potenciación.

***Corticosteroides, ACTH***

Intensificación de la depleción de electrolitos, en particular hipopotasemia.

***Digoxina***

Los trastornos de electrolitos inducidos por tiazidas (es decir, hipopotasemia, hipomagnesemia) aumentan el riesgo de toxicidad de digoxina, que puede conducir a eventos arrítmicos mortales (consulte **PRECAUCIONES**).

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

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

***Aminas vasopresoras (p. ej., noradrenalina)***

Posible disminución en la respuesta a aminas presoras, pero no lo suficiente como para evitar su administración.

***Relajantes del músculo esquelético, no despolarizantes (p. ej., tubocurarina)***

Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.

## **10. EFECTOS ADVERSOS**

Se ha evaluado la seguridad de ACCURETIC en 1571 pacientes en estudios controlados y no controlados. En los ensayos clínicos con ACCURETIC, no se ha observado una experiencia adversa específica de la combinación. Las experiencias adversas que se han presentado se han limitado a las que se reportaron anteriormente con quinapril o hidroclorotiazida. En los ensayos controlados, las experiencias adversas más frecuentes reportadas en, al menos, el 1% de los pacientes con cualquier combinación de quinapril e hidroclorotiazida fueron dolor de cabeza (6,7%), mareos (4,8%), tos (3,2%) y fatiga (2,9%). Cabe destacar que, como característica, la tos es no productiva, persistente y se resuelve al interrumpir la terapia.

Por lo general, las experiencias adversas fueron de naturaleza leve y transitoria, y no hubo relación entre los efectos secundarios y la edad, el sexo, la raza o la duración del tratamiento (consulte **PRECAUCIONES** con respecto al angioedema y a la hipotensión excesiva o síncope).

Se requirió la interrupción del tratamiento debido a efectos adversos en, aproximadamente, el 2% de los pacientes. El motivo más común para retirarse fue dolor de cabeza (0,5%), seguido de tos y náuseas, y/o vómitos (0,2%). A continuación, se muestran las experiencias adversas que se presentaron en  $\geq 1\%$  de los pacientes tratados con ACCURETIC en ensayos controlados (n = 943).

**Porcentaje de pacientes en ensayos controlados**

	<b>ACCURETIC (n = 943)</b>	<b>PLACEBO (n = 100)</b>
Dolor de cabeza	6,7	30,0
Mareos	4,8	4,0
Tos	3,2	2,0
Fatiga	2,9	3,0
Mialgia	2,4	5,0
Infección viral	1,9	4,0
Rinitis	2,0	3,0
Náuseas y/o vómitos	1,8	6,0
Dolor abdominal	1,7	4,0
Dolor de espalda	1,5	2,0
Diarrea	1,4	1,0
Infección de las vías respiratorias 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 con el tratamiento o con relación indeterminada con este, que se presentaron del 0,5% al  $\leq 1,0\%$  de los pacientes tratados con quinapril más hidroclorotiazida en ensayos controlados y no controlados, y los eventos clínicamente importantes que se presentaron con menor frecuencia en ensayos clínicos, en la experiencia post-comercialización o con hidroclorotiazida, incluyeron las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemolítica, trombocitopenia
Trastornos cardíacos	Palpitaciones, taquicardia
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Consulte <b>CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES, Uso durante el embarazo</b>
Trastornos oculares	Miopía aguda, glaucoma de ángulo cerrado agudo (consulte <b>PRECAUCIONES</b> )
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca o garganta, flatulencia, pancreatitis
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Edema periférico
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafilactoide
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia
Trastornos psiquiátricos	Nerviosismo
Trastornos renales y urinarios	Infección de vías urinarias (consulte <b>PRECAUCIONES</b> )
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	Impotencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, sinusitis
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Alopecia, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, pénfigo, reacción de fotosensibilidad, prurito, erupción, síndrome de Stevens-Johnson (hidroclorotiazida)
Trastornos vasculares	Hipotensión, síncope

### Experiencia post-comercialización

Las reacciones adversas que se han reportado en el período post-comercialización con ACCURETIC que no se enumeraron anteriormente, independientemente de la causalidad, incluyen las siguientes:

**Cuerpo en general:** Edema de la cara, edema de la lengua, angioedema y edema.

**Hematológicas:** Leucopenia.

**Renales:** Insuficiencia renal aguda.

### Hallazgos de laboratorio

**Electrolitos en suero:** Consulte **CONTRAINDICACIONES** y **PRECAUCIONES**.

**Creatinina, nitrógeno ureico en sangre:** Se observaron aumentos (>1,25 veces por encima del límite superior de la normalidad) en creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre en el 3% y el 4%, respectivamente, de los pacientes tratados con ACCURETIC (consulte **PRECAUCIONES**).

**Ácido úrico en suero, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos, yodo ligado a proteínas, pruebas de función paratiroides y calcio:** Consulte **PRECAUCIONES**.

**Hematología:** Consulte **PRECAUCIONES**.

Para determinar su seguridad, se ha evaluado el quinapril en 4960 individuos y pacientes, y fue bien tolerado. De estos, 3203 pacientes que incluían 655 pacientes de la tercera edad participaron de ensayos clínicos controlados. El quinapril se ha evaluado para determinar su seguridad a largo plazo en más de 1400 pacientes tratados durante un año o más.

### Otros eventos adversos reportados cuando se toma quinapril por separado

Se han reportado los siguientes eventos adversos, que no son los que se enumeraron anteriormente para ACCURETIC, con el tratamiento con quinapril como probablemente, posiblemente o definitivamente relacionados con el tratamiento o con relación indeterminada con este del 0,5 al ≤1,0% de los pacientes en los estudios de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis
Trastornos cardíacos	Angina de pecho, alteraciones del ritmo cardíaco, choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca, hiperpotasemia, infarto al miocardio
Trastornos oculares	Ambliopía
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento, hemorragia gastrointestinal
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática
Infecciones e infestaciones	Faringitis
Investigaciones	Pruebas de función hepática anormales
Trastornos del sistema nervioso	Accidente cerebrovascular, somnolencia, vértigo
Trastornos psiquiátricos	Depresión
Trastornos renales y urinarios	Empeoramiento de insuficiencia renal (consulte <b>PRECAUCIONES</b> )
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Neumonía eosinofílica
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Dermatopolimiositis, aumento de la transpiración
Trastornos vasculares	Crisis hipertensiva, hipotensión ortostática, vasodilatación

### Otros eventos adversos reportados cuando se toma hidroclorotiazida por separado

Se han reportado los siguientes eventos adversos, que no son los que se enumeraron anteriormente para ACCURETIC, con hidroclorotiazida.

**Cuerpo en General:** Fiebre.

**Cardiovasculares:** Hipotensión, incluida la hipotensión ortostática, angéitis necrotizante.

**Gastrointestinales:** Anorexia, estreñimiento, irritación gástrica, ictericia (ictericia colestásica intrahepática) y sialoadenitis.

**Hematológicas:** Agranulocitosis, anemia aplásica y púrpura.

**Integumentario:** Urticaria, necrólisis epidérmica tóxica.

**Metabólicas:** Glucosuria, hiperglucemia, hiperuricemia, hiponatremia e hipopotasemia.

**Nerviosos/Psiquiátricos:** Xantopsia.

**Renales:** Nefritis intersticial, disfunción renal.

**Respiratorios:** Dificultad para respirar (incluidos neumonitis y edema pulmonar).

**Otros:** Espasmos musculares, inquietud y visión borrosa transitoria.

## 11. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### **Pacientes que actualmente no reciben un diurético**

Para los pacientes que actualmente no reciben un diurético, independientemente de que hayan estado recibiendo monoterapia con quinapril, la dosis inicial recomendada de ACCURETIC es una tableta de ACCURETIC 10 mg/12,5 mg una vez al día, con o sin comida. Si la presión arterial no está controlada de manera adecuada, puede aumentarse la dosis a una tableta de ACCURETIC 20 mg/12,5 mg una vez al día y, luego, a dos tabletas de ACCURETIC 10 mg/12,5 mg una vez al día, de ser necesario. No se prevé que realizar más aumentos de dosis produzca una reducción adicional de la presión arterial.

Las ranuras de las tabletas de ACCURETIC 10 mg/12,5 mg permiten cortarlas a la mitad para la administración de una dosis inicial baja en pacientes que ya están recibiendo un diurético (consulte a continuación). La ranura de las tabletas de ACCURETIC 20 mg/12,5 mg tiene fines de identificación solamente. No debe recetarse ACCURETIC 20 mg/12,5 mg como medias tabletas.

### **Pacientes que actualmente reciben un diurético o que presentan depleción de volumen o sal**

Los pacientes que presentan depleción de volumen o sal deben hidratarse adecuadamente antes de iniciar la administración de ACCURETIC.

En los pacientes que actualmente reciben tratamiento con un diurético, debe interrumpirse la administración del diurético de 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento con una tableta de ACCURETIC 10 mg/12,5 mg una vez al día. Una vez que se haya estabilizado la presión arterial, puede titularse la dosis de ACCURETIC como es habitual.

Si no se puede interrumpir la administración del diurético, debe añadirse quinapril en una dosis inicial de entre 2,5 y 5 mg una vez al día, para minimizar el potencial de hipotensión, y se debe pasar a los pacientes a ACCURETIC cuando alcancen dosis equivalentes a las que proporcionan las tabletas combinadas. Alternativamente, los pacientes pueden empezar a tomar ACCURETIC en una dosis de 5 mg/6,25 mg (media tableta de 10 mg/12,5 mg) una vez al día y, luego, titularla en aumento. En cualquier caso, la primera dosis se debe administrar bajo supervisión médica y se debe observar a los pacientes hasta que se establezca la presión arterial, debido al riesgo de presentar hipotensión.

### **Uso en casos de insuficiencia renal**

No es necesaria la modificación de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderado (eliminación de creatinina de 30 a 60 mL/min). No se recomienda la administración de ACCURETIC a pacientes con insuficiencia renal severa (eliminación de creatinina de <30 mL/min).

Cuando se requiera un tratamiento concomitante con diuréticos en dichos pacientes, se prefiere la administración de un diurético de asa a un diurético con tiazidas para su administración con quinapril.

## 12. SOBREDOSIS

No hay información específica disponible acerca de sobredosis con ACCURETIC.



### **Signos y síntomas**

Los datos disponibles indican que la sobredosis de ACCURETIC, debido a su componente de inhibidor de la ECA, podría producir hipotensión severa.

Los signos y síntomas más comunes observados de sobredosis de monoterapia con hidroclorotiazida son los que causa la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y la deshidratación que produce el exceso de diuresis. Si también se han administrado medicamentos digitálicos, la hipopotasemia podría acentuar las arritmias cardíacas.

### **Tratamiento de sobredosis**

El tratamiento es sintomático y de apoyo. La deshidratación y el desequilibrio de electrolitos deben tratarse mediante los procedimientos establecidos. La hipotensión normalmente se trataría mediante la expansión del volumen intravenoso, como con una infusión de solución salina normal, con la implementación de los procedimientos establecidos para tratar la hipotensión persistente. Las determinaciones de laboratorio de los niveles séricos de quinapril y sus metabolitos no se encuentran ampliamente disponibles, y dichas determinaciones no han establecido en ningún caso la función que cumple en el tratamiento de la sobredosis de quinapril. No se encuentran datos disponibles que indiquen que sería efectivo realizar maniobras fisiológicas (p. ej., maniobras para cambiar el pH de la orina) que aceleren la eliminación de quinapril y sus metabolitos. La hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen pocos efectos en la eliminación de quinapril y quinaprilato. En un informe de casos de un paciente con insuficiencia renal de etapa terminal, la toxicidad debido a un tratamiento con dosis alta inadvertida de hidroclorotiazida se trató satisfactoriamente mediante hemodiálisis.

## **13. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **13.1 Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato, Carbonato de magnesio, Povidona K25, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry Rosado OY-S-6937\* y Cera de candelilla.

\*Hipromelosa, Dióxido de titanio C.I. 77891 (E171), Hidroxipropilcelulosa, Macrogol 400, Óxido de hierro rojo C.I. 77491 (E172), Óxido de hierro amarillo C.I. 77492 (E172).

### **13.2 Incompatibilidades**

No aplicable.

### **13.3 Tiempo de vida útil**

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

### **13.4 Precauciones especiales de conservación**

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

### **13.5 Naturaleza y contenido del envase**

Caja de cartón en blíster de Aluminio-Poliamida-PVC/Aluminio-PVC x 14 tabletas

### **13.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación**

Ninguna en especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Teléfono: +511-6152100