

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Quinapril/Hidroclorotiazida Aurovitas 20 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de quinapril equivalentes a 21,66 mg de hidrocloreuro de quinapril y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido recubierto con película contiene 37,43 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película de color rosa, triangulares, biconvexos, marcados con la letra “D” y con el número “19” a cada lado de la ranura en una cara y planos por la otra cara.

La ranura es sólo para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Quinapril/hidroclorotiazida está indicado como terapia de sustitución sólo en pacientes adultos con hipertensión esencial controlada adecuadamente con quinapril e hidroclorotiazida administrados simultáneamente.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los pacientes tratados con quinapril e hidroclorotiazida con comprimidos separados pueden ser transferidos a los comprimidos combinados de quinapril/hidroclorotiazida conteniendo las mismas dosis de cada componente.

Adultos:

La dosis recomendada de quinapril/hidroclorotiazida es de un comprimido por día.

Insuficiencia renal:

Debido al componente hidroclorotiazida, quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes de edad avanzada (>65 años de edad):

La dosis debe mantenerse tan baja como sea posible para alcanzar el control adecuado de la presión sanguínea.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

No está recomendado el uso de quinapril/hidroclorotiazida en niños y adolescentes debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Vía oral.

Quinapril/hidroclorotiazida se puede tomar con o sin alimento. La dosis debe tomarse siempre a la misma hora del día para ayudar a mejorar el cumplimiento.

4.3. Contraindicaciones

- Quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos, incluyendo pacientes con historia de angioedema relacionada con el tratamiento previo con inhibidores de la ECA, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con edema angioneurótico idiopático o hereditario.
- Quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con obstrucción dinámica del flujo eferente ventricular izquierdo.
- Quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con anuria o con insuficiencia renal grave.
- Quinapril/hidroclorotiazida está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a otros fármacos derivados de la sulfonamida.
- El uso concomitante de Quinapril/Hidroclorotiazida con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con quinapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Quinapril/hidroclorotiazida se debe usar con precaución en pacientes con estenosis aórtica.

Reacciones de sensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin historial de alergia o asma bronquial, por ejemplo, púrpura, fotosensibilidad, urticaria, vasculitis necrotizante, trastornos respiratorios incluyendo neumonitis y edema pulmonar, reacciones anafilácticas.

Hipotensión

Quinapril/hidroclorotiazida puede causar hipotensión sintomática, generalmente con una frecuencia no superior que cuando se usa cada fármaco como monoterapia. La hipotensión sintomática raramente se produce en pacientes hipertensos sin complicaciones. En pacientes hipertensos que reciben quinapril, la hipotensión se da más frecuentemente si el paciente ha sido sometido a una reducción del volumen, por ejemplo, tratamiento con diuréticos, dieta sin sal, diálisis, diarrea o vómitos o padece hipertensión renina-dependiente grave (ver sección 4.5).

Quinapril/hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes que reciben terapia conjunta con otros fármacos antihipertensivos. El componente tiazida de quinapril/hidroclorotiazida puede potenciar la acción de otros fármacos antihipertensivos, especialmente fármacos gangliónicos o fármacos bloqueantes adrenérgicos periféricos. Los efectos antihipertensivos del componente tiazida pueden también ser potenciados en pacientes postsimpatectomizados.

Si se presentara hipotensión sintomática, se colocará al paciente en posición supina, y si es necesario recibirá una infusión salina intravenosa. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para continuar el tratamiento; sin embargo deberán considerarse dosis más bajas de quinapril o de la terapia con cualquier diurético concomitante si esto ocurriera.

La terapia antihipertensiva con un inhibidor de la ECA puede causar, en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, una caída excesiva de la presión sanguínea que puede asociarse con oliguria, azoemia y, en casos raros, con insuficiencia renal aguda y fallecimiento de tales pacientes. La terapia con quinapril/hidroclorotiazida debe comenzarse bajo estrecha supervisión médica. Los pacientes deben seguir estrictamente el tratamiento durante las dos primeras semanas y cuando se aumente la dosis.

Insuficiencia cardiaca/enfermedad cardiaca

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, pueden preverse cambios en la función renal en individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardiaca grave cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con quinapril puede asociarse con oliguria y/o azoemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte.

Tos

Se ha notificado tos con el uso de inhibidores de la ECA. Habitualmente, la tos es persistente y no productiva y se resuelve tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por un inhibidor de la ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Enfermedad renal

Quinapril/hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad renal. Las tiazidas en enfermedad renal grave, pueden precipitar azoemia y en insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 10-20 ml/min) las tiazidas son generalmente ineficaces en tales pacientes y los efectos de una dosis repetida pueden ser acumulativos.

No hay suficiente experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min). Antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA en pacientes con trasplante renal debe descartarse estenosis arterial renal.

La semivida del quinaprilato se prolonga cuando disminuye el aclaramiento de creatinina. Los pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min requieren una dosis inicial más baja de quinapril (ver sección 4.2). La dosis de estos pacientes debe graduarse en forma creciente en base a la respuesta terapéutica y la función renal debe controlarse estrechamente aunque los estudios iniciales no indiquen que quinapril produce deterioro adicional en la función renal.

Se han observado incrementos en el nitrógeno ureico sanguíneo y en la creatinina sérica en algunos pacientes tras terapia con un inhibidor de ECA en estudios clínicos en pacientes hipertensos con estenosis arterial renal unilateral o bilateral. Estos incrementos fueron casi siempre reversibles tras interrumpir la terapia con el inhibidor de la ECA y/o diurético. En tales pacientes, se debe controlar la función renal durante las primeras semanas de terapia.

Algunos pacientes con hipertensión o insuficiencia cardiaca sin enfermedad vascular renal preexistente aparente, han desarrollado aumentos (> 1,25 veces el límite superior del valor normal) en el nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica, generalmente leves y transitorios, especialmente cuando quinapril se

ha administrado conjuntamente con un diurético. Los aumentos en el nitrógeno ureico sanguíneo y en la creatinina sérica se han observado en el 2% y 2% respectivamente de los pacientes hipertensos en tratados con quinapril en monoterapia, y en el 4 % y 3 % respectivamente de pacientes en tratamiento con quinapril/hidroclorotiazida. Es más probable que ocurran estos aumentos en pacientes con una insuficiencia renal pre-existente. Puede ser requerida una reducción y/o interrupción del diurético y/o el quinapril.

Insuficiencia hepática

Quinapril/hidroclorotiazida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva ya que con el tratamiento con la tiazida pueden producirse alteraciones leves del equilibrio de fluidos y electrolitos y puede precipitarse un coma hepático. Quinapril se desesterifica rápidamente para dar quinaprilato (quinapril diácido, el metabolito principal) que, en estudios con animales y humanos ha mostrado ser un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, El metabolismo de quinapril depende normalmente de la esterasa hepática. Las concentraciones de quinaprilato se reducen en pacientes con cirrosis alcohólica debido a la alteración de la desesterificación de quinapril.

Los inhibidores de la ECA se han asociado raramente con un síndrome que comienza con ictericia colestásica y evoluciona a necrosis hepática fulminante y, a veces, muerte. Los pacientes tratados con inhibidores de la ECA que desarrollen ictericia o aumento marcado de las enzimas hepáticas deberán interrumpir el tratamiento con el IECA y recibir un seguimiento médico apropiado.

Reacciones al fármaco mediadas inmunológicamente/reacciones anafilactoides

Desensibilización: Los pacientes tratados con inhibidores de la ECA durante un tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros, han sostenido reacciones anafilactoides con riesgo para la vida. Estas reacciones se han evitado en los mismos pacientes cuando se retiraron temporalmente los inhibidores de la ECA pero aparecieron cuando se volvieron a administrar accidentalmente.

Con las tiazidas se han descrito síndrome de Stevens-Johnson y exacerbaciones o activación del lupus eritematoso sistémico.

Hipersensibilidad/Angioedema

Se han descrito casos de angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Si ocurriera estridor laríngeo o angioedema facial de lengua o glotis, deberá interrumpirse el tratamiento inmediatamente y tratar al paciente de acuerdo con los cuidados médicos aceptados y observado cuidadosamente hasta que la hinchazón desaparezca. La situación se resuelve generalmente sin tratamiento en aquellos casos en los que la hinchazón se limite a cara y labios; los antihistamínicos pueden ser útiles en el alivio de síntomas. El angioedema asociado con implicación laríngea puede ser fatal. Puede ocurrir posiblemente obstrucción de las vías respiratorias cuando haya implicación de lengua, glotis o laringe por lo que deberá instaurarse una terapia adecuada, por ejemplo administrarse rápidamente solución de adrenalina 1:1.000 (0,3 a 0,5 ml) por vía subcutánea.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con los inhibidores de la ECA pueden tener mayor riesgo de padecer angioedema mientras reciben inhibidores de la ECA (ver sección 4.3).

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de quinapril. El tratamiento con quinapril no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (por ejemplo, hinchazón de las vías respiratorias o la lengua, con o sin insuficiencia respiratoria) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Angioedema intestinal

Se ha descrito angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no había historia previa de angioedema facial y los niveles de C-1 esterasa eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos que incluían exploración tomocomputerizada abdominal o ultrasonidos, o durante la intervención quirúrgica, y los síntomas se resolvieron después de interrumpir el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en la diagnosis diferencial de pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

Diferencias étnicas

Se ha descrito que los pacientes de raza negra tratados con inhibidores de la ECA tienen una incidencia mayor de angioedema en comparación con pacientes que no son de raza negra. Debe señalarse también que en ensayos clínicos controlados los inhibidores de la ECA tiene un efecto sobre la presión sanguínea menor en pacientes de raza negra que en pacientes que no son de raza negra.

Hemodiálisis y aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Los pacientes hemodializados que utilizan membranas (“AN69”) de poliacrilonitrilo de alto flujo tienen un riesgo mayor de sufrir reacciones anafilactoides si estuvieran tratados con inhibidores de la ECA. Esta combinación debe evitarse por tanto, bien mediante el uso de fármacos antihipertensivos alternativos o de membranas alternativas para la hemodiálisis. Se han observado reacciones similares durante la aféresis de lipoproteínas de baja densidad con sulfato de dextrano. No debe usarse por tanto este método en pacientes tratados con inhibidores de la ECA.

Alteraciones de los electrolitos séricos

Se debe observar en los pacientes tratados con quinapril/hidroclorotiazida posibles signos clínicos de desequilibrio de fluidos o electrolitos inducidos por la tiazida. Deberá realizarse en tales pacientes una determinación periódica de electrolitos séricos (sodio y potasio en particular). Debido a que quinapril reduce la producción de aldosterona, su combinación con hidroclorotiazida puede disminuir la hipopotasemia inducida por diuréticos.

Los efectos opuestos de quinapril e hidroclorotiazida sobre el potasio sérico se equilibrarán el uno al otro aproximadamente en muchos pacientes de manera que no se observará ningún efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes, uno de los dos efectos puede ser dominante y algunos pacientes pueden requerir suplementos de potasio. Deberá realizarse a intervalos adecuados determinaciones iniciales y periódicas de electrolitos séricos a fin de poder detectar posibles desequilibrios electrolíticos.

Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio. En algunos pacientes con tratamiento tiazídico prolongado, se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia. No se han descrito complicaciones más graves de hiperparatiroidismo (litiasis renal, reabsorción ósea y úlcera péptica).

Debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas antes de llevar a cabo pruebas de función tiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, pudiendo producir hipomagnesemia (ver sección 4.5).

Otras alteraciones metabólicas: los diuréticos tiazídicos tienden a reducir la tolerancia a la glucosa y a aumentar los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico. Estos efectos son normalmente leves, pero pueden precipitar gota o diabetes en pacientes susceptibles.

Hipopotasemia

Contrariamente, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado con hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones se han manifestado a veces como una o más de las maneras siguientes: sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas, confusión, convulsiones y vómitos. La hipopotasemia puede también sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos de los digitálicos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes que experimentan una diuresis energética, en pacientes que están recibiendo una ingestión oral inadecuada de electrolitos y en pacientes que están recibiendo una terapia conjunta con corticosteroides u hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (ver sección 4.5).

Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Se ha observado síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y posterior hiponatremia en algunos pacientes tratados con quinapril y otros inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Se recomienda vigilar regularmente los niveles séricos de sodio en pacientes de edad avanzada y en otros pacientes con riesgo de hiponatremia.

Potasio en sangre

Los IECA pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal y/o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Hipoglucemia y diabetes

Los inhibidores de la ECA pueden potenciar, en pacientes diabéticos, la sensibilidad a la insulina y se han asociado con hipoglucemia en pacientes tratados con agentes antidiabéticos o insulina. Deberá controlarse estrechamente la glucemia, particularmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA. (ver sección 4.5).

Neutropenia/Agranulocitosis

Los inhibidores de la ECA se han asociado raramente con agranulocitosis y depresión de médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada, pero más frecuentemente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si tienen una enfermedad relacionada con el uso conjunto de inmunosupresores u otros agentes que pueden asociarse con neutropenia/agranulocitosis. Deberá advertirse a los pacientes que notifiquen inmediatamente cualquier indicación de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre) ya que esto puede ser señal de neutropenia (ver sección 4.5).

Se ha descrito raramente agranulocitosis durante el tratamiento con quinapril. Deberá considerarse como con otros inhibidores de la ECA la necesidad de controlar los recuentos de glóbulos blancos en pacientes con enfermedad del tejido conjuntivo vascular y/o enfermedad renal.

Cirugía/Anestesia

En pacientes que vayan a someterse a cirugía mayor o durante la anestesia con medicamentos que producen hipotensión, quinapril puede bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si se da hipotensión y se considera que puede deberse a este mecanismo, puede ser corregida mediante expansión del volumen plasmático.

Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma secundario de ángulo cerrado

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida, puede producir una reacción idiosincrática dando lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y a glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen un descenso de agudeza visual o dolor ocular de comienzo agudo y ocurre típicamente en un periodo de horas a semanas desde el inicio del tratamiento. El glaucoma de ángulo estrecho no tratado puede producir pérdida permanente de la visión. El tratamiento primario es interrumpir la ingesta del medicamento lo antes posible. Si la presión intraocular se mantiene incontrolada, puede ser necesario considerar tratamientos médicos o quirúrgicos de forma inmediata. Los factores de riesgo para el desarrollo de glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir antecedentes de alergia a sulfonamidas o a penicilinas.

Embarazo

No se debe iniciar el tratamiento con inhibidores de la ECA durante el embarazo. A menos que el tratamiento continuado con el IECA sea imprescindible, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para su uso en el embarazo. Cuando se detecte el embarazo, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con inhibidores de la ECA y, si se considera apropiado, se debe comenzar una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6)

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Cáncer de piel no-melanoma

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM.

Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

Toxicidad respiratoria aguda

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar quinapril/hidroclorotiazida y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

Litio

En general, el litio no debe administrarse conjuntamente con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un riesgo importante de toxicidad por litio (ver sección 4.5).

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Tetraciclinas y otros medicamentos que pueden interaccionar con el magnesio

Debido a la presencia de carbonato de magnesio en la formulación, se ha demostrado que quinapril reduce en voluntarios sanos la absorción de tetraciclina en administración concomitante en un 28-37 %. Se recomienda evitar la administración conjunta con tetraciclina. Esta interacción debe considerarse si se co-prescribe quinapril y tetraciclina.

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con quinapril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio pueden dar lugar a aumentos significativos en el potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando quinapril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de quinapril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con un controles frecuentes del potasio en sangre.

Ciclosporina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina

Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se

recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Otros diuréticos

Quinapril/hidroclorotiazida contiene un diurético. El uso concomitante de otro diurético puede tener efecto aditivo. También puede ocurrir, que los pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos que tienen depleción de volumen/sal, experimenten una reducción excesiva de la presión sanguínea al comienzo de la terapia o cuando se aumenta la dosis de un inhibidor de la ECA.

Otros fármacos antihipertensivos

Puede haber potenciación o efecto aditivo cuando quinapril/hidroclorotiazida se combina con otros fármacos antihipertensivos tales como nitratos o vasodilatadores.

Cirugía/Anestesia

Aunque no hay datos disponibles que indiquen que hay una interacción entre quinapril y agentes anestésicos que produzca hipotensión, debe tenerse cuidado cuando los pacientes se someten a cirugía mayor o anestesia ya que los inhibidores de la ECA han mostrado bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación de renina compensatoria. Esto puede conducir a hipotensión que puede corregirse mediante expansión de volumen (ver sección 4.4).

Las tiazidas pueden disminuir la respuesta arterial a noradrenalina. Los agentes pre-anestésicos y anestésicos deben administrarse en dosis reducida en cirugía de emergencia. Las tiazidas pueden aumentar la respuesta a la tubocuránina.

Litio

El litio no debe administrarse generalmente con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el aclaramiento renal del litio y añaden un alto riesgo de toxicidad por litio. Se han descrito niveles incrementados de litio sérico y síntomas de toxicidad por litio en pacientes recibiendo conjuntamente litio e inhibidor de la ECA debido al efecto de pérdida de sodio de estos agentes. El riesgo de toxicidad por litio puede aumentarse con quinapril/hidroclorotiazida. Quinapril/hidroclorotiazida debe administrarse con precaución y se recomiendan controles frecuentes de los niveles de litio sérico.

Corticosteroides, hormona adrenocorticotrófica (ACTH)

Se ha observado depleción intensificada de electrolitos, especialmente hipopotasemia.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

La administración de un agente antiinflamatorio no esteroideo puede reducir, en algunos pacientes los efectos de asa diurético, natriurético y antihipertensivo, ahorro de potasio y los diuréticos tiazídicos y puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA. Por tanto, deberán observarse estrechamente los pacientes cuando se usen concomitantemente quinapril/hidroclorotiazida y agentes antiinflamatorios no esteroideos para determinar si se consigue el efecto deseado de quinapril/hidroclorotiazida. Además, se ha descrito que los AINEs y los inhibidores de la ECA ejercen un efecto aditivo en el aumento de potasio sérico y pueden provocar una disminución de la función renal. Estos efectos son normalmente reversibles y ocurren especialmente en pacientes con la función renal comprometida.

Alopurinol, agentes citostáticos e inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida

La administración conjunta con inhibidores de la ECA puede aumentar el riesgo de leucopenia.

Alcohol, barbituratos o narcóticos

Puede ocurrir potenciación de hipotensión ortostática.

Fármacos asociados con la taquicardia ventricular en entorchado (torsade de pointes)

Debido al riesgo potencial de hipopotasemia, se debe tener precaución cuando se administre hidroclorotiazida con medicamentos tales como glucósidos digitálicos o agentes asociados a las torsades de pointes.

Antiácidos

Los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de quinapril/hidroclorotiazida.

Fármacos antidiabéticos (agentes hipoglucemiantes orales e insulina)

Los inhibidores de la ECA pueden potenciar la sensibilidad a la insulina en pacientes diabéticos y se han asociado con hipoglucemia en pacientes tratados con agentes antidiabéticos orales o insulina. Deberá controlarse estrechamente la glucemia, particularmente durante el primer mes de tratamiento con un inhibidor de la ECA (ver sección 4.4).

La hiperglucemia inducida por tiazidas puede comprometer el control del azúcar en sangre. El agotamiento del potasio sérico aumenta la intolerancia a la glucosa. Para mantener niveles adecuados de potasio sérico se debe monitorizar el control glucémico, suplementar con potasio, si es necesario, y ajustar la medicación para la diabetes según sea necesario (ver sección 4.4).

Aminas presoras (p.ej. norepinefrina)

Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

Resinas intercambiadoras de aniones

En presencia de resinas intercambiadoras de aniones, como colestiramina y colestipol, la absorción de hidroclorotiazida se ve alterada. Dosis únicas de estas resinas se ligan a la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y un 43%, respectivamente.

Otros agentes

No se han detectado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se administra quinapril concomitantemente con propranolol, hidroclorotiazida, digoxina o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medida por el tiempo de protrombina) no resultó significativamente alterado por la administración conjunta de quinapril dos veces al día.

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus,

everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

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

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Inhibidores de la ECA

No se recomienda el uso de inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de inhibidores de la ECA está contraindicado durante el segundo y el tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

La evidencia epidemiológica en cuanto al riesgo de teratogenicidad seguida a la exposición a los inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no ha sido concluyente. Sin embargo, no se puede excluir un pequeño aumento del riesgo. A menos que la terapia con inhibidores de la ECA sea considerada esencial, las pacientes que planeen quedarse embarazadas deberían cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para el embarazo.

Cuando el embarazo se detecte, el tratamiento con inhibidores de la ECA debería ser interrumpido inmediatamente y si se considera apropiado se debe comenzar una terapia alternativa.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre induce fetotoxicidad (disminución de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (fallo renal, hipotensión, hipercalcemia) (ver sección 5.3). Si se ha producido exposición a un inhibidor de ECA desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda realizar un examen de la función renal y del cráneo por ultrasonidos. Los niños cuyas madres hayan tomado inhibidores de la ECA deben ser observados cuidadosamente por si se produjera hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Hidroclorotiazida

Existe una experiencia limitada en el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes. La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico, el uso de hidroclorotiazida durante el segundo y el tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacental y puede causar daño fetal y neonatal, como ictericia, alteración del balance electrolítico y trombocitopenia. La hidroclorotiazida no debe usarse para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o pre-eclampsia debido al riesgo del volumen plasmático y a la hipoperfusión placentaria sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad.

La hidroclorotiazida no debe usarse en hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras donde no pueden usarse otros tratamientos.

Lactancia

Quinapril

Limitados datos farmacocinéticos demuestran concentraciones muy bajas de quinapril en la leche materna (ver sección 5.2). Aunque estas concentraciones parecen ser clínicamente irrelevantes, el uso de

Quinapril/Hidroclorotiazida Aurovitas durante la lactancia materna no está recomendado para niños pre-término y para las primeras semanas tras el parto ya que existe un riesgo hipotético de daños cardiovasculares y renales y porque no hay suficiente experiencia clínica.

En el caso de niños algo mayores, el uso de quinapril en el periodo de lactancia debe considerarse si el tratamiento es necesario para la madre y observarse cualquier efecto adverso en el niño.

Hidroclorotiazida

La hidroclorotiazida se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Las tiazidas administradas en dosis altas causan diuresis intensa que puede suprimir la producción de leche. No se recomienda el uso de Quinapril/Hidroclorotiazida durante el período de lactancia. Si se utilizara Quinapril/Hidroclorotiazida Aurovitas durante la lactancia, deberán utilizarse dosis tan bajas como sea posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de realizar actividades tales como manejo de maquinaria y conducción pueden verse alteradas, especialmente al inicio del tratamiento con quinapril.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado y descrito las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con quinapril/hidroclorotiazida con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	No conocida	Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Agranulocitosis##, anemia hemolítica#∞, neutropenia##, trombocitopenia#, eosinofilia#
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacción anafiláctica#
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiperpotasemia##, gota#, hiperuricemia#, hiponantremia
	Poco frecuentes	Alteración de la tolerancia a la glucosa
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Insomnio#
	Poco frecuentes	Confusión#, depresión#, nerviosismo#
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Mareo#, cefalea#, somnolencia#
	Poco frecuentes	Parestesia#, Ataques isquémicos transitorios#, síncope#, disgeusia#
	Raros	Trastornos del equilibrio
	No conocida	Accidente cerebrovascular
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Ambliopía#
	Muy raros	Visión borrosa#

	No conocida	Derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma secundario de ángulo estrecho
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Acúfenos (tinnitus)#, vértigo#
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Angina de pecho###, taquicardia#, palpitaciones#
	Poco frecuentes	Infarto de miocardio#
	No conocida	Arritmia
Trastornos vasculares	Frecuentes	Vasodilatación#
	Poco frecuentes	Hipotensión#
	No conocida	Hipotensión ortostática#
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Tos#
	Poco frecuentes	Disnea#, sequedad de garganta
	Raros	Neumonía eosinofílica###, obstrucción de las vías aéreas superiores por angioedema (que puede ser fatal)#
	Muy raros	Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4)
	No conocida	Broncoespasmo#
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dolor abdominal# diarrea#, dispepsia#, náuseas#, vómitos#
	Poco frecuentes	Flatulencia#, sequedad de boca
	Raros	Estreñimiento, glositis
	Muy raros	Íleon#, angioedema del intestino delgado
	No conocida	Pancreatitis#
Trastornos hepatobiliares	No conocida	Hepatitis#, ictericia colestática#
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Alopecia#, reacciones de fotosensibilidad#, prurito#, erupción#, angioedema##, hiperhidrosis##
	Raros	Trastornos cutáneos que pueden estar asociados con fiebre, dolor muscular y articular (mialgias, artralgias, artritis), inflamación vascular (vasculitis), dermatitis psoriasiformes#
	Muy raros	Urticaria#
	No conocida	Necrólisis epidérmica tóxica#, eritema multiforme#, dermatitis exfoliativa#, pénfigo#, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, psoriasis*, empeoramiento de la psoriasis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda#, mialgia#
	Poco frecuentes	Artralgia#
	No conocida	Lupus eritomatoso sistémico
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Insuficiencia renal#, proteinuria
	No conocida	Nefritis túbulointersticial

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Disfunción eréctil#
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Astenia#, dolor de pecho#, fatiga#
	Poco frecuentes	Pirexia#, edema generalizado##, edema periférico#
	No conocida	serositis
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Creatinina sanguínea aumentada#, urea sanguínea aumentada#*
	No conocida	Colesterol sanguíneo aumentado#, triglicéridos sanguíneos aumentados#, hematocrito disminuido#, enzimas hepáticas aumentadas, bilirrubina en sangre aumentada, anticuerpos antinucleares aumentados#, velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos aumentada.
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, faringitis#, rinitis#
	Poco frecuentes	Infecciones virales, infección del tracto urinario, sinusitis
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos pueden ser alterados por las tiazidas y puede suceder diabetes mellitus latente#
	No conocida	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

* Es más probable que tales aumentos sucedan más en pacientes recibiendo terapia diurética concomitante que en aquellos con monoterapia con quinapril. Estos aumentos observados desaparecerán a menudo al continuarse la terapia.

Reacciones adversas asociadas con el componente quinapril, frecuencias observadas cuando se toma quinapril/hidroclorotiazida.

Reacciones adversas asociadas con el componente quinapril, frecuencias observadas con quinapril, reacciones adversas no asociadas con quinapril/hidroclorotiazida.

∞ En pacientes con deficiencia congénica de G-6-PDH, se han notificado casos individuales de anemia hemolítica#.

Hallazgos analíticos:

Electrolitos séricos: (Ver sección 4.4).

Ácido úrico sérico, glucosa, magnesio, yodo unido a proteínas, pruebas de la función paratiroidea y calcio: (Ver sección 4.4).

Análisis hematológicos: (Ver sección 4.4).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No hay datos disponibles para quinapril/hidroclorotiazida en lo que a sobredosis en humanos se refiere.

Las manifestaciones clínicas más probables serían síntomas atribuibles a sobredosis con quinapril en monoterapia tales como hipotensión grave que sería generalmente tratada mediante infusión de salina normal intravenosa.

Los signos y síntomas más comúnmente observados en la sobredosis con hidroclorotiazida en monoterapia son aquellos causados por depleción electrolítica (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y resultantes de la deshidratación por diuresis excesiva. Si se ha administrado también algún digitálico, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de sobredosis con quinapril/hidroclorotiazida.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen poco efecto sobre la eliminación de quinapril y quinaprilato. El tratamiento es sintomático y de apoyo, consistente con el cuidado médico establecido.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA y diuréticos, código ATC C09B A06.

Quinapril/Hidroclorotiazida es una combinación del inhibidor de la ECA quinapril y del diurético hidroclorotiazida. La administración conjunta de estos agentes reduce la presión sanguínea en mayor medida que cada uno de los componentes por separado. Quinapril puede, como otros inhibidores de la ECA, contrarrestar la pérdida de potasio inherente a la administración de hidroclorotiazida.

El **quinapril** es un profármaco, el cual se hidroliza a su metabolito activo, quinaprilato, un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) de acción prolongada en plasma y tejidos. La ECA cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II, la cual es un potente vasoconstrictor. La inhibición de la ECA produce una disminución de la concentración de angiotensina II y reduce la secreción de aldosterona. Es probable que también se inhiba el metabolismo de bradiquinina. En los estudios clínicos, se ha visto que el quinapril tiene efecto neutro sobre los lípidos y no tiene efectos negativos en el metabolismo de la glucosa. Quinapril reduce resistencia periférica total y la resistencia arterial renal.

En general, no existen cambios clínicos relevantes en el flujo sanguíneo renal o en la tasa de filtración glomerular. El quinaprilato disminuye la tensión arterial en posición prono, sentado y de pie. El pico de efecto se consigue a las 2-4 horas de administrar las dosis recomendadas. El alcance del efecto máximo de disminución de la presión arterial requiere de dos a cuatro semanas de tratamiento para algunos pacientes. Se ha observado una disminución de la hipertrofia ventricular izquierda con quinapril en modelos experimentales de hipertensión en animales. No hay disponible datos de morbi/mortalidad.

La **hidroclorotiazida** es un diurético tiazídico y un agente antihipertensivo que aumenta la actividad de la renina en el plasma. Reduce la reabsorción renal de electrolitos en los túbulos distales y aumenta la excreción de sodio, cloruro, potasio, magnesio, bicarbonato y agua. La excreción de calcio puede verse reducida. La administración conjunta de quinapril e hidroclorotiazida tiene un efecto hipotensor más fuerte que cada uno de los dos compuestos administrados por separado en monoterapia.

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, o diabetes mellitus tipo 2 acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacodinámicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

El uso concomitante de aliskireno con un inhibidor de la ECA o un ARA II está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 o insuficiencia renal (GRF < 60 ml/min/1,73 m²).

Cáncer de piel no-melanoma:

Con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ (≥ 50.000 mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas

(~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Quinapril

El pico de concentración plasmática de quinapril se observa al cabo de 1 hora tras la administración. El grado de absorción es aproximadamente del 60%. Después de la absorción, el quinapril se desesterifica a su principal metabolito activo, quinaprilato, y a metabolitos menores inactivos. El quinapril tiene una vida media aparente de aproximadamente 1 hora. La biodisponibilidad del metabolito activo quinaprilato es del 30-40 % de la dosis oral administrada de quinapril. Las concentraciones plasmáticas máximas de quinaprilato se observan aproximadamente 2 horas después de una dosis oral de quinapril. La absorción de quinapril no se ve afectada por la toma concurrente de alimentos, pero una cantidad excesivamente alta en grasas puede reducir la absorción. Aproximadamente el 97 % de la sustancia activa se une a proteínas plasmáticas. Con dosis repetidas la vida media del quinaprilato es de 3 horas. El estado estacionario se alcanza en 2-3 días. El quinaprilato es excretado principalmente por vía renal de forma inalterada. El aclaramiento es de 220 ml/min.

En pacientes con disfunción renal, la vida media del quinaprilato se prolonga y las concentraciones plasmáticas se elevan. En pacientes con la función hepática gravemente dañada las concentraciones de quinaprilato son reducidas debido a la inhibición de la hidrólisis del quinapril.

Tras una dosis oral individual de 20 mg de quinapril en seis mujeres en periodo de lactancia, el M/P (relación leche/plasma) para quinapril fue 0,12. Quinapril no fue detectado en leche materna después de 4 horas. Los niveles de quinaprilato en leche fueron indetectables (< 5 µg/litro) en todo momento. Se estima que el lactante recibiría en torno a un 1,6 % de la dosis ajustada al peso materno de quinapril.

Hidroclorotiazida

La biodisponibilidad de la hidroclorotiazida es del 60-80 %. Su efecto diurético se hace evidente a las 2 horas de la administración, con un efecto máximo a las 4 horas. El efecto se mantiene durante 6-12 horas. La hidroclorotiazida es excretada por vía renal de forma inalterada. Su vida media plasmática está en el intervalo de 5-15 horas.

La vida media de la hidroclorotiazida se ve aumentada en los pacientes con función renal alterada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de seguridad no revelan un riesgo especial para humanos en base a estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. No se han llevado a cabo estudios en cuanto a la genotoxicidad y carcinogenicidad de la combinación de quinapril/hidroclorotiazida. Los estudios de toxicidad reproductiva en ratas sugieren que quinapril y/o hidroclorotiazida no tiene efectos negativos en la fertilidad o capacidad reproductora y que no es teratogénico. Los inhibidores de la ECA, como clase de medicamentos, no han mostrado fetotoxicidad (causa de daño y/o muerte del feto) cuando se han administrado en el segundo o tercer trimestre.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato

Carbonato de magnesio pesado
Crospovidona (tipo A)
Povidona (K30)
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido (Opadry rosa):

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Hidroxipropilcelulosa
Macrogol 400
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases tipo blíster de poliamida/aluminio/PVC-aluminio conteniendo: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 156, 250 y 500 comprimidos recubiertos con película.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos, 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

73.664

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Junio 2010
Fecha de la última renovación: Diciembre 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022