

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Acuretic 20 mg + 12,5 mg comprimidos revestidos por película

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 20 mg de quinapril e 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipiente com efeito conhecido:  
Lactose mono-hidratada – 77,196 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película, cor-de-rosa, triangulares, biconvexos e com ranhura num dos lados.

Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

Acuretic está indicado no tratamento da hipertensão arterial em doentes que não responderam adequadamente ao tratamento com quinapril ou com um diurético administrado isoladamente. Tal como acontece com todas as associações fixas, este medicamento não está indicado como terapêutica inicial da hipertensão arterial (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

##### Posologia

Nos doentes que não estão a tomar diuréticos, quer tenham sido ou não tratados com quinapril em monoterapia, a dose inicial recomendada de Acuretic é de 10 + 6,25 mg. A dose habitual de manutenção corresponde a 20 + 12,5 mg. (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

Nos doentes que estão a tomar diuréticos, a dose inicial recomendada de quinapril é de 5 mg para minimizar o risco de uma excessiva redução da pressão sanguínea. A dose deve ser ajustada para se obter a desejada diminuição da tensão arterial. Quando a titulação da dose resultar em doses similares às desta associação, Acuretic é uma alternativa a considerar (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Doentes com compromisso renal

Acuretic não deve ser utilizado como terapêutica inicial nos doentes com compromisso renal quando a depuração de creatinina é inferior a 60 ml/min.

-Compromisso renal ligeiro (Depuração de creatinina = 30 - 60 ml/min): O tratamento deve ser iniciado com uma dose de 5 mg de quinapril, sendo depois ajustada (5-10 mg) caso seja necessário.

Nos doentes com necessidade de adicionar um diurético, o ajuste posológico pode ser feito com Acuretic. A dose inicial é de 10 + 6,25 mg e a dose de manutenção 20 + 12,5 mg por dia. Deverá realizar-se monitorização da tensão arterial com as doses habituais de Acuretic.

- Compromisso renal grave (Depuração de creatinina < 30 ml/min): É preferível usar uma associação de quinapril e de um diurético de ansa em vez de uma tiazida. Logo, não se recomenda a administração de Acuretic nestes doentes.

#### Doentes com afeção hepática

Devido aos níveis reduzidos de quinaprilato nos doentes com insuficiência hepática, os doentes devem ser monitorizados de modo a evitar uma resposta clínica insuficiente e deve ser considerado o ajuste de dose em função da resposta terapêutica. Não é recomendada uma dose superior a 40 mg + 25 mg por dia. O quinapril não foi estudado em doentes com insuficiência hepática grave (ver secção 4.4).

#### Idosos:

Os efeitos terapêuticos parecem ser semelhantes nos doentes adultos idosos ( $\geq 65$  anos de idade) e nos mais jovens com as mesmas posologias diárias, sem aumento dos efeitos secundários no idoso.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Acuretic nos doentes pediátricos não foram estabelecidas.

#### Modo de administração

Via oral.

### **4.3 Contraindicações**

Acuretic está contraíndicado em doentes com:

- hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- história de angioedema associado a tratamento prévio com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)
- história hereditária/ idiopática de edema angioneurótico
- obstrução do fluxo dinâmico do ventrículo esquerdo
- anúria ou disfunção renal grave
- hipersensibilidade a outros fármacos derivados das sulfonamidas
- estado gestacional de 2º e 3º trimestres (ver secção 4.4 e secção 4.6)
- o uso concomitante de Acuretic com medicamentos contendo aliscireno é contraíndicado em doentes com diabetes *mellitus* ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secções 4.5 e 5.1).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Acuretic deve ser utilizado com precaução em doentes com estenose aórtica.

### Reações de sensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade em doentes com ou sem história de alergias ou asma brônquica, como por exemplo, púrpura, fotossensibilidade, urticária, aneíte necrosante, dificuldades respiratórias incluindo pneumonite e edema pulmonar, reações anafiláticas.

### Hipotensão

Acuretic pode causar hipotensão sintomática, mas, em geral, não mais frequentemente que qualquer um dos dois fármacos em monoterapia. Raramente se observam casos de hipotensão sintomática em doentes com hipertensão não complicada. Em doentes hipertensos tratados com quinapril a probabilidade de ocorrer hipotensão é maior em doentes com depleção do volume, por exemplo, devido a terapêutica com diuréticos, dieta de restrição de sal, diálise, diarreia ou vômitos, ou têm hipertensão grave dependente da renina.

Acuretic deve ser administrado com precaução nos doentes concomitantemente tratados com outros agentes anti-hipertensores. A componente tiazídica de Acuretic pode potenciar a ação dos outros fármacos anti-hipertensores, em particular dos bloqueadores adrenérgicos ganglionares ou periféricos. Os efeitos anti-hipertensores da componente tiazídica podem também ser potenciados nos doentes após simpatectomia (ver secção 4.5).

Caso ocorra hipotensão, o doente deverá ser colocado em posição supina e, se necessário, deverá receber uma perfusão intravenosa de solução salina normal. Uma resposta hipotensiva transitória não é uma contraindicação para doses adicionais, contudo, na sua ocorrência, deve ser considerada a administração de doses mais baixas de quinapril ou de qualquer outra terapêutica diurética concomitante.

Nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem insuficiência renal associada, o tratamento da hipertensão com inibidores da ECA pode causar uma queda excessiva da pressão sanguínea, que pode associar-se a oligúria, azotemia e, raramente, a insuficiência renal aguda e morte. O tratamento com Acuretic deve ser iniciado sob cuidadosa vigilância médica. Os doentes devem ser cuidadosamente vigiados durante as duas primeiras semanas de tratamento e sempre que a dose é aumentada.

### Tosse

Este efeito foi notificado com a utilização de inibidores da ECA, incluindo o quinapril. Caracteristicamente a tosse é não produtiva, persistente, e desaparece após descontinuação da terapêutica. A tosse induzida pelos inibidores da ECA, deve ser considerada como parte no diagnóstico diferencial da tosse.

### Compromisso renal

Acuretic deve ser administrado com precaução em doentes com do compromisso renal grave. Nos doentes com compromisso renal grave, as tiazidas podem originar azotemia e nos doentes com compromisso renal moderado (depuração da creatinina 10-20 ml/min) as tiazidas são geralmente ineficazes e os efeitos em doses repetidas poderão ser cumulativos.

Em consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, é possível prever alterações da função renal nos doentes suscetíveis. Nos doentes com insuficiência cardíaca grave, em que a função renal pode estar dependente da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidores da ECA (incluindo o quinapril) pode ser associado a oligúria e/ou azotemia progressiva e, raramente, a insuficiência renal aguda e/ou morte.

Existe pouca experiência em doentes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 10 ml/min). Antes do tratamento com inibidores da ECA, deve ser excluída estenose da artéria renal em doentes submetidos a transplante renal.

A semivida do quinaprilato aumenta à medida que a depuração de creatinina diminui. Nos doentes com depuração de creatinina < 60 ml/min, recomenda-se a administração de uma dose inicial baixa de quinapril (ver secção 4.2). Nestes doentes, é aconselhável aumentar a posologia com base na resposta terapêutica e monitorizar cuidadosamente a função renal, apesar dos estudos iniciais não indicarem que quinapril contribui para a deterioração da função renal.

Em estudos clínicos com doentes hipertensos com estenose unilateral ou bilateral da artéria renal observaram-se aumentos dos níveis do azoto ureico e de creatinina sérica após tratamento com inibidores da ECA. Estes aumentos foram quase sempre reversíveis após interrupção do tratamento com inibidores da ECA e/ou diuréticos. A função renal destes doentes deve ser monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento.

Alguns doentes com hipertensão ou insuficiência cardíaca sem doença renal pré-existente aparente apresentaram aumentos (> 1,25 vezes que o limite superior normal), geralmente menores e transitórios, nos níveis séricos de azoto ureico e creatinina, quando se administrou quinapril em combinação com um diurético. Estes aumentos do azoto ureico e creatinina séricos foram observados em 2% e 2%, respetivamente em doentes hipertensos em tratamento com quinapril em monoterapia e em 4% e 3%, respetivamente em doentes hipertensos em tratamento com Acuretic. Estes aumentos são mais prováveis de acontecer em doentes com insuficiência renal pré-existente. Pode ser necessário reduzir a posologia e/ou descontinuar o diurético e/ou quinapril.

#### Insuficiência hepática

Acuretic deve ser administrado com precaução em doentes com deterioração da função hepática ou doença hepática progressiva, uma vez que do tratamento com tiazidas podem resultar pequenas alterações no equilíbrio dos fluidos e eletrólitos que podem originar coma hepático. O quinapril é rapidamente desesterificado a quinaprilato (quinapril diácido, o metabolito principal), o qual, em estudos em humanos e animais, é um potente inibidor da enzima conversora da angiotensina. A metabolização do quinapril depende das esterases hepáticas. As concentrações de quinaprilato estão diminuídas no doente com cirrose alcoólica devido ao compromisso da desesterificação do quinapril.

Raramente os inibidores da ECA foram associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante (em alguns casos fatal). Doentes que durante o tratamento com inibidores da ECA sofram de icterícia ou aumento óbvio das enzimas hepáticas devem descontinuar o tratamento com Acuretic e receber acompanhamento médico adequado.

#### Reações imunes mediadas por fármacos/Reações Anafilactoides

*Dessensibilização:* Nos doentes medicados com inibidores da ECA, durante o tratamento de dessensibilização com veneno de himenópteras ocorreram reações anafilactoides prolongadas envolvendo risco de vida. Nos mesmos doentes, foi possível evitar essas reações quando se suspendeu temporariamente o tratamento com inibidores da ECA, no entanto reapareceram após reexposição inadvertida.

Foram notificados casos de Síndrome de Stevens-Johnson e exacerbações ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico com as tiazidas.

#### Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

#### Angioedema

Foram notificados casos de angioedema em doentes tratados com inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Quando ocorre estridor laríngeo, ou angioedema da face, língua ou glote, o tratamento com Acuretic deve ser descontinuado imediatamente; o doente deve ser tratado de acordo com os critérios clínicos e cuidadosamente observado até ao desaparecimento do edema. Quando o edema se limita à face e aos lábios, geralmente desaparece sem tratamento; os anti-histamínicos podem ajudar a aliviar os sintomas. O angioedema com envolvimento laríngeo pode ser fatal. Quando há envolvimento da língua, glote ou laringe, capaz de causar obstrução das vias aéreas, recomenda-se a instituição imediata de tratamento de emergência, incluindo, por exemplo, a pronta administração subcutânea duma solução de adrenalina (epinefrina) a 1:1000 (0,3 - 0,5ml).

Os doentes com uma história de angioedema não relacionada com tratamento com inibidores da ECA podem correr um risco acrescido de angioedema durante o tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.3).

Os doentes a tomar concomitantemente um inibidor da mTOR (p.ex., temsirolímus) ou um inibidor da DPP-IV (p. ex., vildagliptina) podem ter um risco acrescido de angioedema. Devem ser tomadas precauções ao iniciar a administração de inibidor da mTOR ou um inibidor da DPP-IV em doentes a tomar um inibidor da ECA.

#### Angioedema intestinal

Foram notificados casos de angioedema intestinal em doentes tratados com inibidores da ECA. Estes doentes apresentavam dor abdominal (com ou sem náuseas ou vômitos); em alguns casos não havia história prévia de angioedema facial e os níveis de esterase C-1 eram normais. O angioedema foi diagnosticado através de procedimentos tais como scan por Tomografia Computorizada (TC) abdominal ou ultrassonografia, ou durante uma cirurgia, e os sintomas cessaram depois de se suspender a terapêutica com inibidores da ECA. O angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de doentes tratados com inibidores da ECA que apresentem dor abdominal.

#### Diferenças étnicas:

Foi notificada uma maior incidência de angioedema nos doentes de raça negra tratados com inibidores da ECA comparativamente aos doentes de outras raças. É também de salientar que, em estudos clínicos controlados, os inibidores da ECA têm um efeito menos acentuado na pressão arterial dos doentes de raça negra em comparação com doentes de outras raças.

### Hemodiálise e Aférese das LDL

Os doentes hemodialisados que utilizam na hemodiálise membranas de poliacrilonitrilo (AN69), de alto fluxo, são mais suscetíveis a reações anafiláticas se estiverem a ser tratados com inibidores da ECA. Esta combinação deve assim ser evitada através da utilização de agentes anti-hipertensores alternativos ou de membranas de hemodiálise alternativas. Foram observadas reações anafiláticas similares em doentes que fazem aférese das lipoproteínas de baixa densidade com sulfato de dextrano. Este método não deve ser utilizado em doentes tratados com inibidores da ECA.

### Desequilíbrio dos eletrólitos séricos

Os doentes em tratamento com quinapril/hidrotiazida devem ser observados para deteção de sinais de desequilíbrio eletrolítico. Nestes doentes, devem ser efetuadas periodicamente determinações dos eletrólitos séricos (especialmente sódio e potássio). Uma vez que o quinapril reduz a produção de aldosterona, a sua combinação com a hidroclorotiazida pode minimizar a hipocaliemia induzida pelo diurético.

Em muitos doentes, os efeitos opostos do quinapril e da hidroclorotiazida sobre o potássio sérico compensam-se e não se observa nenhum efeito líquido sobre o potássio sérico. Noutros doentes, um dos efeitos pode predominar e em alguns doentes podem necessitar de suplementos de potássio. Devem ser efetuadas determinações iniciais e periódicas, a intervalos regulares, dos eletrólitos séricos para detetar um possível desequilíbrio eletrolítico.

A excreção do cálcio é diminuída pelas tiazidas. Foram observadas alterações patológicas na glândula paratiroide em alguns doentes com hipercalemia e hipofosfatemia a fazer terapêutica prolongada com tiazida. Não foram observadas mais complicações graves de hiperparatiroidismo (litíase renal, reabsorção sérica e ulceração péptica).

Antes da realização dos testes da função paratiroide o tratamento com tiazidas deve ser descontinuado.

As tiazidas aumentam a excreção urinária do magnésio, podendo verificar-se hipomagnesemia (ver secção 4.5).

Outros distúrbios metabólicos: Os diuréticos tiazídicos aumentam os níveis séricos de colesterol, triglicéridos e ácido úrico. Estes efeitos são normalmente ligeiros, no entanto, poderá ocorrer precipitação de crises de gota e diabetes em doentes suscetíveis.

### Hipocaliemia

O tratamento com diuréticos tiazídicos, em contrapartida, tem sido associado a hipocaliemia, hiponatremia e alcalose hipocloremica. Estes distúrbios, em alguns casos, manifestaram-se com um ou alguns dos sintomas seguintes: xerostomia, sede, fraqueza, letargia, sonolência, agitação, dores ou câibras musculares, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia, náuseas, confusão, convulsões e vômitos. A hipocaliemia também pode sensibilizar ou potenciar a resposta do coração aos efeitos tóxicos dos digitálicos. O risco de hipocaliemia é mais elevado nos doentes com cirrose hepática, nos doentes com diurese ativa, nos doentes com insuficiente aporte oral de eletrólitos e nos doentes em tratamento concomitante com corticosteroides ou hormona adrenocorticotrófica (ACTH) ou com outros medicamentos conhecidos por aumentarem o risco de hipocaliemia induzida por diuréticos tiazídicos (ver secção 4.5).

### Hipercaliemia

Deve ser considerada cuidadosamente medicação concomitante que possa aumentar os níveis de potássio sérico. Os doentes devem ser alertados para não tomarem suplementos de potássio ou substitutos do sal contendo potássio sem consultar o médico (ver secção 4.5)

### Diabetes

Os inibidores da ECA podem aumentar a sensibilidade à insulina nos doentes diabéticos e têm sido associados a hipoglicemia em doentes tratados com antidiabéticos orais ou insulina. É necessário uma monitorização rigorosa da glicemia principalmente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

A hiperglicemia induzida por tiazidas pode comprometer o controlo da glicemia. A depleção do potássio sérico, aumenta a tolerância à glucose. O controlo glicémico deve ser monitorizado, se necessário, devem ser administrados suplementos de potássio, de modo a manter os níveis adequados de potássio e a medicação para a diabetes deve ser ajustada conforme necessário. (ver secção 4.5).

### Neutropenia/Agranulocitose

Nos doentes com hipertensão não complicada, os inibidores da ECA foram raramente associados a agranulocitose e a depressão da medula óssea mas, foram mais frequentemente associados nos insuficientes renais, especialmente quando apresentam doença dos tecidos conectivos com o uso concomitante de imunossuppressores ou outros fármacos que possam estar associados a neutropenia/agranulocitose. Os doentes devem ser alertados para informarem imediatamente o médico em caso de sintomas de infeção (por exemplo, dor de garganta, febre) pois poderá ser um sinal de neutropenia (ver secção 4.5).

Registou-se raramente agranulocitose durante o tratamento com quinapril. Como acontece com outros inibidores da ECA, recomenda-se o controlo periódico dos glóbulos brancos no doentes com doença do colagénio vascular e/ou doença renal.

### Cirurgia/anestesia

Em doentes submetidos a cirurgia major ou durante a anestesia com medicamentos que provoquem hipotensão, o quinapril pode bloquear a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Se ocorrer hipotensão e se se considerar que é devida a este mecanismo, pode ser corrigida por expansão do volume.

### Miopia Aguda e Glaucoma agudo de ângulo fechado secundário

A hidroclorotiazida, uma sulfonamida, pode provocar uma reação idiossincrática resultando em miopia aguda transitória e glaucoma agudo de ângulo fechado. Os sintomas incluem início agudo da diminuição da acuidade visual ou dor ocular e que geralmente ocorrem horas a semanas após início do tratamento com hidroclorotiazida. O não tratamento do glaucoma agudo de ângulo fechado pode levar a perda de visão permanente. O tratamento primário consiste na descontinuação da hidroclorotiazida o mais rapidamente possível. Pode ser necessário tratamento médico ou cirúrgico se a pressão intraocular permanecer alterada. Os fatores de risco para o desenvolvimento de glaucoma agudo de ângulo fechado podem incluir história de alergia às sulfonamidas ou à penicilina.

### Gravidez:

O tratamento com inibidores da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser que o tratamento continuado com inibidores da ECA seja considerado essencial, as doentes que planeiam engravidar devem utilizar um tratamento anti-hipertensivo alternativo com um perfil

de segurança estabelecido para a utilização durante a gravidez. Quando for diagnosticada gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, deve ser iniciado um tratamento alternativo (ver secção 4.3 e secção 4.6).

Lactose:

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Lítio:

O lítio normalmente não deve ser administrado com diuréticos. Os fármacos diuréticos diminuem a depuração renal do lítio, existindo um risco elevado de toxicidade por lítio (ver secção 4.5).

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Tetraciclina e outros fármacos que interagem com magnésio:

Devido à presença de carbonato de magnésio na formulação, o quinapril demonstrou reduzir a absorção de tetraciclina em 28-37% quando administrado concomitantemente, em voluntários saudáveis. A administração concomitante não é recomendada. Em caso de prescrição concomitante de quinapril e tetraciclina, a interação deve ser ponderada.

Agentes promotores do potássio sérico:

Acuretic contém um diurético tiazídico, que tende a aumentar a excreção urinária de potássio, mas contém também inibidores da ECA que tende a conservar potássio ao diminuir os níveis de aldosterona. Não é aconselhável, por rotina, adicionar diuréticos poupadores de potássio ou suplementos de potássio pois pode resultar num aumento do potássio sérico.

Outros diuréticos:

Acuretic contém um diurético. A utilização concomitante de outro diurético pode ter um efeito aditivo. Nos doentes em tratamento com diuréticos, especialmente os que tem depleção do volume e/ou sal, podem apresentar uma excessiva redução da pressão sanguínea no início do tratamento ou com o aumento da dose de um inibidores da ECA.

Outros medicamentos anti-hipertensores: Pode haver efeito aditivo quando Acuretic é administrado concomitantemente com outros medicamentos anti-hipertensivos como nitratos ou vasodilatadores.

Cirurgia/Anestesia:

Apesar de não existir informação disponível que indique a interação entre o quinapril e anestésicos que provoquem hipertensão, recomenda-se precaução quando os doentes são submetidos a uma cirurgia major ou anestesia, uma vez que os inibidores da ECA demonstraram que bloqueiam a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Este mecanismo poderá levar a hipotensão que pode ser corrigida por expansão do volume (ver secção 4.4).

As tiazidas podem diminuir a resposta arterial à noradrenalina. Em cirurgias de emergência, os medicamentos pré-anestésicos e os anestésicos devem ser administrados em doses reduzidas. As tiazidas podem aumentar a resposta à tubocurarina.

Lítio:

De um modo geral, não deve ser administrado com diuréticos. Os diuréticos reduzem a depuração renal de lítio e aumentam o risco de toxicidade por lítio. Foram notificados aumentos nos níveis séricos de lítio e sintomas de toxicidade por lítio em doentes tratados simultaneamente com lítio e inibidores da ECA devido ao efeito de perda de sódio induzido por estes agentes. Com Acuretic, o risco de toxicidade por lítio pode aumentar. Recomenda-se precaução na administração de Acuretic bem como a monitorização frequente dos níveis séricos de lítio.

Corticosteroides, ACTH:

Foi observada intensificação da depleção de eletrólitos, em particular hipocaliemia.

Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (inibidores da COX-2):

Em doentes idosos, com depleção de volume (incluindo doentes em tratamento com diuréticos) ou com compromisso da função renal, a administração concomitante de AINEs, incluindo os inibidores seletivos COX-2, com inibidores da ECA, incluindo o quinapril, pode resultar na deterioração da função renal, incluindo uma possível falência renal aguda. Estes efeitos, geralmente, são reversíveis. A função renal de doentes em tratamento com quinapril e AINEs deve ser monitorizada periodicamente.

O efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA, incluindo o quinapril, pode ser atenuado pelos AINEs.

Portanto, nos casos de administração concomitante de Acuretic e anti-inflamatórios, os doentes devem ser cuidadosamente observados para determinar se obtêm o desejado efeito de Acuretic. Além disso, foi descrito que AINEs e inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico, enquanto que a função renal pode diminuir. Em princípio, estes efeitos são reversíveis e ocorrem especialmente em doentes com compromisso da função renal.

Inibidores da mTOR ou da DPP-IV: os doentes a tomar concomitantemente um inibidor da mTOR (p.ex., temsirolimus) ou um inibidor da DPP-IV (p. ex., vildagliptina) podem ter um risco aumentado de angioedema. Devem ser tomadas precauções ao iniciar a administração de um inibidor da mTOR ou de um inibidor da DPP-IV nos doentes a tomar inibidor da ECA.

Alopurinol, citostáticos e medicamentos imunossupressores, corticosteroides sistémicos e procainamida:

A administração concomitante com inibidores da ECA pode resultar num aumento do risco de leucopenia.

Álcool, barbitúricos ou narcóticos:

Pode ocorrer potenciação da hipotensão ortostática.

Medicamentos associados a *torsades de pointes*:

Devido ao potencial risco de hipocaliemia, recomenda-se precaução quando a hidroclorotiazida é administrada concomitantemente com medicamentos como os glicosídeos digitálicos ou medicamentos associados com *torsades de pointes*.

Antiácidos:

Os antiácidos podem diminuir a biodisponibilidade de Acuretic.

Medicamentos antidiabéticos (hipoglicemiantes orais e insulina):

Nos doentes diabéticos os inibidores da ECA podem aumentar a sensibilidade à insulina e foram associados a hipoglicemia em doentes tratados com antidiabéticos orais ou insulina. Recomenda-se monitorização rigorosa do controlo da glicemia, principalmente durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.4).

A hiperglicemia induzida por tiazidas também pode comprometer o controlo da glicemia. A depleção do potássio sérico, aumenta a intolerância à glucose. O controlo glicémico deve ser monitorizado e, se necessário, devem ser administrados suplementos de potássio de modo a manter os níveis adequados de potássio e a medicação antidiabética deve ser ajustada conforme necessário (ver secção 4.4).

Aminas pressoras (por ex., norepinefrina):

Possível resposta diminuída a aminas pressoras, mas não suficiente para impossibilitar a sua utilização.

Resinas permutadoras de aniões:

A absorção da hidroclorotiazida está comprometida na presença de resinas permutadoras de aniões, tais como a colestiramina e colestipol. Doses únicas de resinas ligam-se à hidroclorotiazida e reduzem a sua absorção do trato gastrointestinal até 85% e 43%, respetivamente.

Duplo Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Não administrar aliscireno concomitantemente com quinapril/hidroclorotiazida em doentes com diabetes ou em doentes com compromisso renal (Taxa de filtração glomerular <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Digoxina:

As alterações eletrolíticas induzidas pelas tiazidas, ou seja, hipocaliemia e hipomagnesemia, aumentam o risco de toxicidade da digoxina, que pode conduzir a eventos arrítmicos fatais (ver secção 4.4).

Medicamentos utilizados no tratamento da gota (alopurinol, uricosúricos, inibidores da xantina oxidase):

A hiperuricemia induzida por tiazidas pode comprometer o efeito do alopurinol e do probenecide no controlo da gota. A administração concomitante da hidroclorotiazida e alopurinol pode aumentar a incidência de reações de hipersensibilidade ao alopurinol.

Outros fármacos:

Não ocorreram interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando o quinapril foi utilizado concomitantemente com o propranolol ou cimetidina.

O efeito anticoagulante de uma dose única de varfarina (avaliado pelo tempo de protrombina) não sofreu alterações significativas pela coadministração de quinapril duas vezes por dia.

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Gravidez

#### *Inibidores da ECA:*

A utilização de inibidores da ECA não é recomendada durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). A utilização de inibidores da ECA está contraindicada durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secção 4.3 e secção 4.4).

Não foi conclusiva a evidência epidemiológica sobre o risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre da gravidez; no entanto um pequeno aumento do risco não pode ser excluído. A não ser que o tratamento continuado com inibidores da ECA seja considerado essencial, as doentes que planeiam engravidar devem utilizar um tratamento anti-hipertensivo alternativo com um perfil de segurança estabelecido para a utilização durante a gravidez. Quando for diagnosticada gravidez, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente, e, se apropriado, deve ser iniciado um tratamento alternativo.

A exposição a terapêutica com inibidores da ECA durante os segundo e terceiro trimestres é conhecida por induzir a fetotoxicidade (diminuição da função renal, oligo-hidrâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (falência renal, hipotensão, hipercaliemia) (ver secção 5.3). Caso tenha ocorrido exposição a inibidores da ECA no segundo trimestre de gravidez, é recomendado a elaboração de um exame à função renal e crânio por ultrassom. Crianças cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser cuidadosamente monitorizadas quanto à hipotensão (ver secção 4.3 e secção 4.4).

#### *Hidroclorotiazida:*

Existe experiência limitada com a hidroclorotiazida durante a gravidez, particularmente durante o primeiro trimestre. Os estudos em animais são insuficientes. A hidroclorotiazida atravessa a placenta. Com base no mecanismo de ação farmacológico da hidroclorotiazida a sua utilização durante os segundo e terceiro trimestres pode comprometer a perfusão feto-placentária e pode causar efeitos fetais e neonatais como icterícia, distúrbios no equilíbrio eletrolítico e trombocitopenia. Hidroclorotiazida não deve ser utilizada para o edema gestacional, hipertensão gestacional ou pré-eclampsia devido ao risco de diminuição do volume plasmático e hipoperfusão gestacional, sem um efeito benéfico no decurso da doença.

Hidroclorotiazida não deve ser utilizado para a hipertensão essencial em mulheres grávidas exceto em situações raras onde não poderá ser utilizado qualquer outro tratamento.

### Amamentação

#### *Quinapril:*

Dados de farmacocinética limitada demonstra concentrações muito baixas no leite humano. Apesar destas concentrações serem clinicamente irrelevante, a utilização de Acuretic no aleitamento não é recomendado em prematuros e durante as primeiras semanas após o parto, devido ao risco hipotético de efeitos cardiovasculares e renais e pelo facto de não existir experiência clínica suficiente.

No caso de crianças mais velhas, a utilização de Acuretic em mães a amamentar pode ser considerado se este tratamento for necessário para a mãe e a criança for observada para a ocorrência de qualquer efeito adverso.

*Hidroclorotiazida:*

A hidroclorotiazida é excretada no leite materno em pequenas quantidades. As tiazidas em doses elevadas que provocam diurese intensa podem inibir a produção de leite, a utilização de Acuretic durante o aleitamento não é recomendada. Se for utilizado Acuretic durante o aleitamento, as doses devem ser mantidas tão baixas quanto possível.

**4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Especialmente no início da terapêutica com quinapril, a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas poderá estar diminuída.

**4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis seguintes foram observados e notificados durante o tratamento com quinapril/hidroclorotiazida, de acordo com as seguintes frequências: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de Sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequência	Efeitos indesejáveis
Infeções e infestações	Frequentes	Bronquite, infeção do trato respiratório superior, faringite*, rinite*
	Pouco frequentes	Infeção viral, infeção do trato urinário inferior, sinusite
Doenças do sangue e sistema linfático	Desconhecido	Agranulocitose**, anemia hemolítica*\$, neutropenia**, trombocitopenia*, eosinofilia
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reação anafilática*
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipercaliemia**, gota*, hiperuricemia*
	Pouco frequentes	Compromisso da tolerância à glucose
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Insónia*
	Pouco frequentes	Confusão*, depressão*, nervosismo*,
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Tonturas*, cefaleias*, sonolência*
	Pouco frequentes	Acidente isquémico transitório*, síncope*, parestesia*, disgeusia*
	Raros	Alteração do equilíbrio
	Desconhecidos	Acidente cerebrovascular*
Afeções oculares	Pouco frequentes	Ambliopia*
	Muito raros	Visão turva*

	Desconhecido	Miopia aguda, glaucoma de ângulo fechado agudo (ver secção 4.4)
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Vertigem*, acufenos*,
Cardiopatias	Frequentes	Angina de peito**, taquicardia*, palpitações*
	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio*
	Desconhecido	Arritmia
Vasculopatias	Frequentes	Vasodilatação*
	Pouco frequentes	Hipotensão*
	Desconhecido	Hipotensão ortostática*
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Tosse
	Pouco frequentes	Dispneia*, garganta seca
	Raros	Pneumonia eosinófila**, obstrução das vias aéreas superiores por angioedema (que pode ser fatal)
	Desconhecido	Broncospasmo*
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Vómitos*, diarreia*, dispepsia*, dor abdominal*, náuseas*
	Pouco frequentes	Flatulência*, Xerostomia*
	Raros	Obstipação, glossite
	Muito raros	Íleo*, angioedema do intestino delgado
	Desconhecido	Pancreatite*
Afeções hepatobiliares	Desconhecido	Hepatite*, icterícia colestática*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Alopecia*, reação de fotossensibilidade*, prurido*, erupção cutânea*, angioedema**, sudação**
	Raros	Alterações cutâneas podem estar associadas a febre, dor muscular ou articular (mialgias, artralguas, artrite), inflamação vascular (vasculite), dermatite psoriática*
	Muito Raros	Urticária*
	Desconhecido	Necrólise epidérmica tóxica*, eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*, pênfigo*, púrpura, Síndrome de Stevens Johnson
Afeções dos musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Dores nas costas*, mialgia*
	Pouco frequentes	Artralgia*
	Desconhecido	Lupus eritematoso sistémico
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Compromisso renal*, proteinúria

	Desconhecido	Nefrite túbulo intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Disfunção erétil*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga*, astenia*, dor torácica*,
	Pouco frequentes	Edema generalizado*, febre*, edema periférico*
	Desconhecido	Serosite
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da creatinina sérica*, aumento da ureia sérica*#.
	Desconhecido	Aumento dos níveis de colesterol*, aumento dos níveis de triglicédeos*, diminuição do hematócrito*, aumento dos níveis de enzimas do fígado, aumento da bilirrubina, aumento dos anticorpos mononucleares*, aumento da taxa de sedimentação dos leucócitos.

# Estes aumentos são mais prováveis nos doentes em tratamento concomitante com diuréticos, do que nos doentes em tratamento apenas com quinapril. Os aumentos observados, na sua maioria, revertem durante a continuação do tratamento.

\* Reações adversas associadas à substância ativa quinapril e frequências observadas na administração da combinação quinapril/hidroclorotiazida.

\*\* Reações adversas associadas à substância ativa quinapril e frequências observadas na administração de quinapril em monoterapia.

§ Foram notificados casos individuais de anemia hemolítica\* em doentes com deficiência congénita em G-6-PDH.

Resultados dos estudos bioquímicos

Eletrólitos séricos: (ver secção 4.4)

Ácido úrico, glucose, magnésio, PBI, estudos da função da paratiroide e cálcio: (ver secção 4.4)

Hematologia: (ver secção 4.4)

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos  
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

## **4.9 Sobredosagem**

Não existem dados sobre a sobredosagem de Acuretic nos humanos.

Os sinais e sintomas mais frequentemente observados no caso de sobredosagem de hidroclorotiazida em monoterapia são causados pela depleção de eletrólitos (hipocaliemia, hipocloremia, hiponatremia) e pela desidratação resultante da diurese excessiva. Se também foram administrados digitálicos, a hipocaliemia pode acentuar as arritmias cardíacas.

Não existe informação específica a respeito do tratamento da sobredosagem com Acuretic.

A hemodiálise e a diálise peritoneal têm poucos efeitos sobre a eliminação do quinapril e do quinaprilato.

O tratamento é sintomático e de suporte, segundo a prática médica instituída.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupos farmacoterapêuticos:

3.4.2.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Modificadores do eixo renina angiotensina. Inibidores da enzima de conversão da angiotensina;

3.4.1.1 - Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos. Tiazidas e análogos, código ATC: C09B A06

Os comprimidos contêm uma associação fixa de um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, o cloridrato de quinapril, e um diurético, a hidroclorotiazida.

Em ensaios clínicos, a administração concomitante de quinapril com hidroclorotiazida permite um efeito redutor da pressão sanguínea superior ao observado com qualquer agente em administração separada. A farmacocinética do quinapril e da hidroclorotiazida não é afetada pela administração concomitante.

Como resultado deste efeito diurético, a hidroclorotiazida aumenta a atividade da renina plasmática (ARP), aumentando a secreção da aldosterona, diminuindo o potássio sérico, e aumentando a perda de potássio por via urinária. A administração de quinapril inibe o eixo renina-angiotensina-aldosterona e tende a atenuar a diminuição de potássio quando associado à hidroclorotiazida.

#### Mecanismo de ação

Quinapril é rapidamente desesterificado em quinaprilato (diácido de quinapril, o metabolito principal) que, em estudos realizados no homem e em animais, é um potente inibidor da enzima de conversão da angiotensina (IECA). A enzima de conversão da angiotensina é uma peptidil

dipeptidase que cataliza a conversão da angiotensina I na vasoconstritora angiotensina II que, por sua vez, está envolvida no controlo e na função vasculares através de vários mecanismos, incluindo a estimulação da secreção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. No homem e em animais, o modo de ação do quinapril consiste em inibir a atividade da ECA circulante e da ECA tecidual, diminuindo assim a atividade vasopressora e a secreção de aldosterona. A supressão do feedback negativo da angiotensina II sobre a secreção de renina potencia a atividade da renina plasmática.

Apesar de, presumivelmente, o principal mecanismo do efeito anti-hipertensivo residir no sistema renina-angiotensina-aldosterona, quinapril tem ações anti-hipertensivas mesmo em doentes hipertensos com níveis baixos de renina. A monoterapia com quinapril foi eficazmente anti-hipertensiva em todas as raças estudadas, apesar de ter sido menos eficaz nos indivíduos de raça negra (habitualmente, um grupo com predomínio de níveis baixos de renina) comparativamente a outras raças. A enzima de conversão da angiotensina é idêntica à cininase II, uma enzima que degrada a bradicinina, um péptido vasodilatador potente; ainda não se sabe se o efeito terapêutico do quinapril é afetado por níveis aumentados de bradicinina.

Nos estudos realizados em animais, demonstrou-se que o efeito anti-hipertensivo do quinapril é mais prolongado que o seu efeito inibidor sobre a ECA circulante, mas que a inibição da ECA tecidual está mais estreitamente correlacionada com a duração do seu efeito anti-hipertensivo.

A administração de 10 - 80mg de quinapril nos doentes com hipertensão ligeira a grave resulta na redução da pressão sanguínea, em posição sentada e de pé, com efeitos mínimos na frequência cardíaca. A atividade anti-hipertensora inicia-se dentro de 1 hora e os efeitos máximos são habitualmente obtidos 2-4 horas depois da administração da dose. Em alguns doentes, a obtenção dos efeitos máximos de redução na pressão sanguínea pode requerer duas semanas de tratamento. Com as doses recomendadas, os efeitos anti-hipertensores mantêm-se, na maioria dos doentes, durante as 24 horas do intervalo posológico e persistem durante o tratamento prolongado.

Os estudos hemodinâmicos nos doentes hipertensos indicam que a redução da pressão sanguínea, induzida pelo quinapril, é acompanhada por uma redução na resistência periférica vascular total e na resistência vascular renal, com diminuta ou mesmo nenhuma alteração da frequência cardíaca, índice cardíaco, fluxo sanguíneo renal, taxa de filtração glomerular ou fração de filtração.

O mecanismo subjacente à atividade anti-hipertensora dos diuréticos ainda não é conhecido. Durante a administração crónica, a resistência vascular periférica diminui, o que pode ser secundário às alterações do equilíbrio do sódio.

A hidroclorotiazida é um diurético que atua diretamente sobre o rim, aumentando a excreção de sódio e cloretos, bem como do volume de água que os acompanha. A hidroclorotiazida também aumenta a excreção de potássio e bicarbonato, mas reduz a excreção de cálcio. O tratamento crónico com hidroclorotiazida aumenta duas a seis vezes a atividade da renina plasmática (ARP).

Após administração oral de hidroclorotiazida, a diurese inicia-se dentro de duas horas, atinge o pico em cerca de quatro horas, e prolonga-se por cerca de seis a doze horas. A hidroclorotiazida é excretada, na sua forma inalterada, pelo rim. Quando se monitorizaram os níveis plasmáticos durante pelo menos 24 horas, observou-se que a semivida plasmática varia entre 4 e 15 horas.

Pelo menos 61% da dose oral é eliminada como fármaco inalterado em 24 horas. A hidroclorotiazida atravessa a barreira placentar mas não a barreira hematoencefálica.

O tratamento concomitante com diuréticos tiazídicos permite um efeito redutor da pressão sanguínea superior ao observado com qualquer agente em administração separada.

Dois grandes estudos aleatorizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) têm examinado o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram nenhum efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, insuficiência renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas de quinapril ocorrem dentro de uma hora. Com base na recuperação de quinapril e dos seus metabolitos na urina, a absorção é da ordem dos 60%. A absorção da hidroclorotiazida é um pouco mais lenta (1 - 2,5 horas) e mais completa (50 - 80%). Trinta e oito por cento do quinapril administrado por via oral está sistemicamente presente como quinaprilato. A semivida de eliminação no plasma do quinapril é de cerca de uma hora. As concentrações máximas do quinaprilato são observadas cerca de duas horas depois da dose oral de quinapril. O quinaprilato é principalmente eliminado por excreção renal, e tem uma semivida de acumulação efetiva de 3 horas. Aproximadamente 97% de quinapril ou quinaprilato em circulação no plasma liga-se às proteínas. Nos doentes com insuficiência renal, a semivida de eliminação do quinaprilato aumenta à medida que a depuração de creatinina diminui.

Estudos de farmacocinética em doentes com patologia renal terminal, em hemodiálise crónica ou diálise peritoneal ambulatoria contínua, indicam que a diálise tem efeitos reduzidos sobre a eliminação de quinapril e quinaprilato. A eliminação do quinaprilato também está reduzida no doente idoso (<sup>3</sup> 65 anos) e correlaciona-se com o seu nível de função renal (ver secção 4.2).

Estudos no rato indicam que quinapril e os seus metabolitos não atravessam a barreira hematoencefálica.

Farmacocinética no idoso: Os doentes idosos apresentaram aumentos na AUC e nos níveis máximos de quinaprilato, comparativamente aos valores registados nos doentes mais jovens; este facto parece estar relacionado com a diminuição da função renal e não com a idade. Em estudos controlados e não controlados, nos quais 15% dos doentes tinham <sup>3</sup>65 anos de idade, não se observaram diferenças globais na eficácia ou segurança entre os doentes mais idosos e os mais jovens. Contudo, não é de excluir uma maior sensibilidade de alguns idosos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Carcinogénese, mutagénese e diminuição da fertilidade: Não se realizaram estudos do potencial carcinogénico, do potencial mutagénico, nem estudos da fertilidade em animais com quinapril/HCTZ.

O cloridrato de quinapril não foi carcinogénico nos ratinhos e ratos que receberam doses até 75 ou 100 mg/kg/dia (respetivamente 50 a 60 vezes, respetivamente, a dose diária máxima no homem) durante 104 semanas. Nem o quinapril nem o quinaprilato foram mutagénicos no teste bacteriano de Ames, com ou sem ativação metabólica. Quinapril foi também negativo nos seguintes estudos de toxicologia genética: *in vitro*, mutações pontuais em células de mamíferos, troca de cromátídeos-irmãos em culturas de células de mamíferos, teste de micronúcleos no ratinho, aberração cromossómica em culturas *in vitro* de células de pulmão V79 e num estudo citogénico *in vivo* com medula óssea de rato. Não se registaram efeitos adversos sobre a fertilidade ou reprodução no rato com doses até 100 mg/kg/dia (60 vezes a dose diária máxima no homem).

Não se observaram efeitos tóxicos no feto nem teratogénicos nos ratos a doses de quinapril tão elevadas como 300 mg/kg/dia (180 vezes a dose diária máxima no homem), apesar de se ter registado toxicidade materna com 150 mg/kg/dia. O peso corporal das camadas das crias foi reduzido nos ratos fêmea tratadas na fase tardia de gestação ou durante a lactação com doses iguais ou superiores a 25 mg/kg/dia. O quinapril não foi teratogénico no coelho; contudo, como foi registado com outros inibidores da ECA, observou-se toxicidade materna e toxicidade embrionária em alguns animais com doses tão baixas como 0,5 mg/kg/dia e 1 mg/kg/dia, respetivamente.

*In vitro*, a hidroclorotiazida não foi mutagénica no teste do mutagene microbiano de Ames, com a concentração máxima de 5 mg/placa, nas estirpes TA98 e TA100. Amostras de urina de doentes tratados com hidroclorotiazida não evidenciaram atividade mutagénica no teste de Ames. A hidroclorotiazida induziu troca de cromátídeos irmãos mas não causou aberrações cromossómicas nas células de ovário de hamster chinês com ou sem ativação metabólica. A hidroclorotiazida induziu mutações nas células de linfoma no ratinho a concentrações elevadas. Determinou-se a capacidade de certos fármacos para induzir não disjunção e *crossing-over* utilizando *Aspergillus nidulans*. Um grande número de fármacos, incluindo a hidroclorotiazida, induziu não disjunção.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Núcleo  
Lactose mono-hidratada  
Carbonato de magnésio pesado  
Povidona K25  
Crospovidona  
Estearato de magnésio

Revestimento:

Opadry Pink (óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), dióxido de titânio (E171), hipromelose, hidroxipropilcelulose, macrogol)  
Cera de candelila

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blisters de poliamida/alumínio/PVC.  
Embalagens com 14, 28 e 56 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais para a eliminação.  
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratórios Pfizer, Lda  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo  
Portugal

## **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

N.º registo: 2338887 - 14 comprimidos revestidos por película, 20mg + 12,5 mg, blisters de PVC/alumínio/poliamida

N.º registo: 2338986 - 28 comprimidos revestidos por película, 20mg + 12,5 mg, blisters de PVC/alumínio/poliamida

N.º registo: 2794485 – 56 comprimidos revestidos por película, 20mg + 12,5 mg, blisters de PVC/alumínio/poliamida

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 22 de dezembro de 1995

Data da última renovação:

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

10 de fevereiro de 2015