

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bicetil 20 mg / 12,5 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido: 77, 16 mg de lactosa monohidratada

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos redondos, de color rosa y con una ranura central

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión: Bicetil está indicado en el tratamiento de la hipertensión en pacientes en que resulte apropiado el tratamiento con la combinación de quinapril y un diurético.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Pacientes no tratados con un diurético, están o no siendo tratados con quinapril en monoterapia. La dosis usual de mantenimiento es de 20/12,5 mg. Han sido tratados pacientes con dosis de Bicetil de hasta 40/25 mg/día.

Pacientes tratados con un diurético: La dosis inicial recomendada de quinapril para minimizar los potenciales efectos de una excesiva reducción de la presión sanguínea es de 5 mg. La dosis debe ser titulada para lograr la reducción deseada de la tensión arterial. Si la titulación lleva a unas dosis similares a la del producto con la combinación, estas dosis pueden ser sustituidas por Bicetil.

En Insuficiencia renal: No debe utilizarse Bicetil como terapia inicial en pacientes con fallo renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 30-60 ml/min), iniciar el tratamiento con 5 mg de quinapril y titular la dosis hasta lograr la adecuada.

En los pacientes que necesiten la adición de un diurético, se puede titular la dosis con Bicetil. Puede obtenerse el control de la tensión arterial con las dosis habituales de Bicetil.

#### 4.3. Contraindicaciones

Bicetil está contraindicado en el embarazo y en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, incluyendo los pacientes con antecedentes de

angioedema con IECAs. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o asma bronquial.

A causa de la hidroclorotiazida, este producto está contraindicado en pacientes con anuria o hipersensibilidad a otros fármacos derivados de las sulfonamidas.

Uso concomitante de sacubitril/valsartan. Como para cualquier otro inhibidor de la ECA, Bicetil, no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).

Cuando, en pacientes con fallo renal grave ( $< 30$  ml/min), se requiera una terapia concomitante de quinapril con diuréticos, debe preferirse un diurético del asa, más que uno tiazídico. Por tanto, en los pacientes con disfunción renal grave, no debe utilizarse Bicetil.

El uso concomitante de Bicetil con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Hipersensibilidad/Angioedema:**

Angioedema de cabeza y cuello: Se han descrito casos de angioedema en pacientes tratados con IECAs, y en un 0,1% en pacientes tratados con quinapril. Si durante el curso del tratamiento aparece estridor laríngeo o edema facial, lingual o de glotis, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Bicetil y debe ser establecido un control adecuado hasta la resolución completa de los síntomas antes de abandonar la observación del paciente. En los casos en los que el edema está limitado a la cara y labios, este estado se resuelve en general sin tratamiento, no obstante el uso de antihistamínicos puede ser beneficioso para la remisión de la sintomatología. Sin embargo, la aparición de angioedema en la zona laríngea puede ser mortal. Cuando la zona afectada sea potencialmente crítica para el flujo aéreo (lengua, glotis o laringe), se deberá administrar rápidamente el tratamiento adecuado (ej. adrenalina subcutánea al 1:1000 (0.3 a 0.5 ml)).

Se ha comunicado una mayor incidencia de angioedema en los pacientes de raza negra que recibieron tratamiento con un IECA, que en los de otras razas. Debe hacerse notar que en los ensayos clínicos controlados, los inhibidores de la ECA tuvieron menor efecto sobre la tensión sanguínea en los pacientes de raza negra. Se ha calculado la incidencia de angioedema en pacientes de distintas razas en dos grandes estudios clínicos abiertos que evaluaron la eficacia de quinapril en el tratamiento de la hipertensión. En un estudio se evaluaron 1656 pacientes de raza negra y 10583 de otras razas, la incidencia de angioedema, independientemente de la asociación con el tratamiento con quinapril fue del 0,3% en pacientes de raza negra y del 0,39% en los de otras razas. En el otro estudio (1443 de raza negra y 9300 de otras razas), la incidencia de angioedema fue del 0,55% en los de raza negra y del 0,17% en los de otras razas.

Angioedema intestinal: Se han descrito casos de 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 historial anterior de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó por procedimientos que incluían escáner TC o ultrasonografía abdominal, o durante la intervención quirúrgica y los síntomas desaparecieron tras la interrupción del tratamiento con el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe incluirse en el diagnóstico diferencial de pacientes tratados con inhibidores de la ECA que presenten dolor abdominal.

En pacientes con historia de angioedema, no relacionado con la terapia con inhibidores de la ECA, el riesgo de angioedema puede aumentar al administrar un IECA.

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.

### **Reacciones anafilácticas:**

Desensibilización: Los pacientes en tratamiento con IECAs presentan reacciones anafilácticas potencialmente fatales durante tratamiento desensibilizador con veneno de himenoptera. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los IECAs fueron discontinuados temporalmente, pero reaparecieron tras su readministración accidental.

Aféresis LDL: Se han comunicado reacciones anafilactoides en los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad por absorción con dextran-sulfato, que recibieron tratamiento concomitante con un IECA.

Hemodiálisis: Evidencias clínicas han demostrado que pacientes hemodializados con membranas de alto flujo (como membranas de poliacrilonitrilo) pueden presentar reacciones anafilácticas asociadas al tratamiento con IECAs. Esta combinación debe de ser evitada, ya sea utilizando otros antihipertensivos u otras membranas de hemodiálisis.

### **Hipotensión:**

Puede aparecer hipotensión sintomática en los pacientes ya en tratamiento con un diurético después de la introducción de quinapril o que reciban simultáneamente un diurético y quinapril. En los pacientes tratados con diuréticos, sobre todo en aquellos con restricción salina o sometidos a hemodiálisis, es importante interrumpir el diurético, si es posible, algunos días antes de la introducción de quinapril o, en caso de que esto no sea posible comenzar con una dosis inicial reducida de quinapril.

Bicetil debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes en tratamiento concomitante con otros antihipertensivos. El componente tiazídico de Bicetil puede potenciar la acción de otros antihipertensivos, especialmente de los bloqueantes ganglionares o de los bloqueantes adrenérgicos periféricos. Los efectos antihipertensivos del componente tiazídico pueden también estar potenciados en pacientes postsimpatectomizados.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con o sin insuficiencia renal asociada, el tratamiento de la hipertensión con un IECA puede causar un descenso excesivo en la tensión arterial, que puede asociarse con oliguria, azotemia y, raramente, insuficiencia renal aguda y muerte. El tratamiento con Bicetil debe iniciarse bajo estrecha supervisión médica. Estos pacientes deben ser estrechamente vigilados durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que se aumente la dosis.

Si se presentara hipotensión sintomática, se colocará al paciente en posición supina, y si es necesario recibirá una infusión salina intravenosa. Una respuesta hipotensora excesiva pero transitoria no es una contraindicación para continuar el tratamiento, pero en este caso se valorará la disminución de la dosis.

#### **Neutropenia/Agranulocitosis:**

Los IECAs se han asociado raramente con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con hipertensión no complicada, siendo más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si se asocia con una colagenosis vascular. Raramente se ha comunicado agranulocitosis en pacientes tratados con quinapril. Tal y como ocurre con otros IECAs, en los pacientes con colagenosis vascular y/o insuficiencia renal se deberá considerar la monitorización periódica de leucocitos plasmáticos.

#### **Función hepática alterada:**

Bicetil debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del balance de líquidos y electrolitos pueden precipitar un coma hepático. Además, puesto que el metabolismo de quinapril a quinaprilato depende normalmente de las esterasas hepáticas, en los pacientes con insuficiencia hepática puede producirse elevación de las concentraciones de quinapril. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos adecuados en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática. Las concentraciones de quinaprilato se encuentran reducidas en los pacientes con cirrosis alcohólica debido a la disminución de la desesterificación de quinapril.

#### **Lupus eritematoso sistémico:**

Se han descrito exacerbaciones o activaciones de lupus eritematoso sistémico causadas por diuréticos tiazídicos.

#### **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).

#### **Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado:**

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el consumo del medicamento tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

**Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:**

Ver apartado 4.6 Embarazo y lactancia.

**Pacientes de edad avanzada :**

Los pacientes de edad avanzada mostraron un aumento en el área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo (AUC) y en las concentraciones máximas para quinaprilato, en comparación con los valores obtenidos en pacientes más jóvenes; este hecho parece estar relacionado con una disminución en la función renal, más que con la edad. Del número total de pacientes que recibieron quinapril/hidroclorotiazida en ensayos clínicos, 236 (15%) fueron de edad  $\geq 65$  años, y 23 (1,5%), de edad  $\geq 75$  años. No se observaron diferencias globales de eficacia o seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes, y otras experiencias clínicas publicadas tampoco han hallado diferencias de respuesta entre pacientes jóvenes y pacientes de edad avanzada. De todas formas, no puede descartarse la mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada.

**Función Renal Deteriorada:**

Bicetil debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedad renal severa. Las tiazidas pueden precipitar la azotemia en dichos pacientes, y los efectos de la dosificación repetida pueden ser acumulativos.

Algunos pacientes con hipertensión tratados con quinapril sin enfermedad vascular renal aparente preexistente, han presentado aumentos de la urea sanguínea y de la creatinina sérica, normalmente leves y transitorios, especialmente cuando se ha administrado quinapril concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con deterioro preexistente de la función renal. Puede ser preciso reducir la dosis. La evaluación del paciente hipertenso debe incluir siempre la valoración de la función renal (Ver apartado 4.2 Posología y forma de administración)

En determinados individuos sensibles, como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se pueden producir alteraciones de la función renal. En los pacientes con insuficiencia cardíaca grave cuya función renal pueda depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con los IECA puede asociarse con oliguria y/o azotemia progresiva y en casos muy raros con fallo renal agudo y/o muerte.

La vida media del quinaprilato aumenta al disminuir el aclaramiento de creatinina. Los pacientes con aclaramiento de creatinina  $<$  de 60 ml/min requieren una dosis inicial del fármaco inferior (Ver apartado 4.2 Posología y forma de administración). La dosis de estos pacientes se debe titular según la respuesta terapéutica; la función renal debe monitorizarse muy frecuentemente, aunque estudios iniciales no indican que el fármaco empeore la función renal.

En estudios clínicos con pacientes hipertensos con estenosis arterial unilateral o bilateral, se han observado aumentos séricos en el nitrógeno ureico y en la creatinina tras el tratamiento con un IECA. Estos aumentos fueron casi siempre reversibles al discontinuar la terapia con el IECA y/o el diurético. En estos pacientes, debe monitorizarse la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

**Alteraciones en los electrolitos séricos:**

Para detectar posibles alteraciones, deben evaluarse los electrolitos séricos de forma periódica.

**Potasio en sangre**

Tal y como ocurre con otros IECA, los pacientes que reciben quinapril en monoterapia pueden presentar hiperpotasemia porque inhibien 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). En ensayos clínicos, se produjo hiperpotasemia (potasio sérico  $\geq 5,8$  mmol/l) en aproximadamente el 2% de los pacientes tratados con quinapril. En la mayoría de los casos, las elevaciones del potasio sérico fueron valores aislados, que se normalizaron en el transcurso del tratamiento. Menos de un 0,1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a hiperpotasemia. Los factores de riesgo para desarrollar hiperpotasemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus, y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio y/o sustitutos de la sal que contengan potasio. No se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio a Bicetil, que ya contiene un diurético.

Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a hipopotasemia, hiponatremia, y alcalosis hipoclorémica. Estas alteraciones han producido a veces, alguna de las siguientes manifestaciones: sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, desasosiego, dolores o calambres musculares, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia, náuseas y vómitos. La hipopotasemia también puede sensibilizar o exagerar la respuesta cardíaca a la toxicidad digitalica. El riesgo de hipopotasemia es máximo en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes con diuresis aumentada, en aquellos con ingesta insuficiente de electrolitos, y en los que reciben tratamiento concomitante con corticosteroides o con hormona adrenocorticotropa (ACTH).

Los efectos opuestos de quinapril e hidrocortotiazida sobre el potasio sérico se compensan aproximadamente en muchos pacientes, por lo que no se observa un efecto neto sobre el potasio sérico. En otros pacientes, puede ser dominante un efecto o el contrario. Deben llevarse a cabo determinaciones de electrolitos séricos periódicas para detectar posibles alteraciones electrolíticas.

Los descensos de cloruro secundarios al tratamiento con tiazidas son generalmente leves y solo requieren tratamiento específico en circunstancias extraordinarias (p.e., en enfermedad hepática o renal).

La hiponatremia dilucional puede presentarse en pacientes edematosos en tiempo caluroso; el tratamiento adecuado debe ser restricción hídrica más que administración de sal, excepto en los casos raros en que la hiponatremia ponga en peligro la vida. En la depleción salina real, el tratamiento de reemplazo es el de elección.

Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio. En algunos pacientes con tratamiento tiazídico prolongado, se han observado cambios en la glándula paratiroides, con hipercalcemia e hipofosfatemia. No se han descrito complicaciones más graves de hiperparatiroidismo, como litiasis renal, reabsorción ósea o úlcera péptica. Debe interrumpirse el tratamiento con tiazidas antes de llevar a cabo pruebas de la función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, pudiendo producir hipomagnesemia. (Ver apartado 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

### **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 monitorización estrecha y frecuente 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.

#### **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.

#### **Hipoglucemia y diabetes:**

Los inhibidores de la ECA se han asociado con hipoglucemia en pacientes diabéticos que reciben tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales, puede ser necesario un control más estricto en pacientes diabéticos.

#### **Tos:**

Se ha comunicado la aparición de tos asociada al uso de inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril. Típicamente, esta tos es no productiva, persistente y desaparece tras la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los inhibidores de la ECA debe considerarse parte del diagnóstico diferencial de la tos.

#### **Cirugía/Anestesia:**

Se tendrá precaución cuando se induzca anestesia o se realice cirugía mayor, puesto que los IECA muestran un bloqueo de la formación de la angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina, creando una hipotensión que puede ser corregida mediante expansión de volumen plasmático.

#### **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 Bicetil y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

#### **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.

#### Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de Bicetil en niños no ha sido establecida.

#### Uso en deportistas

Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene hidroclorotiazida, que puede producir un resultado positivo en las pruebas de dopaje.

#### 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**

#### **Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema**

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsatrán 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).

#### **Tetraciclinas y otros fármacos que interaccionan con el magnesio:**

La administración concomitante de tetraciclina con Bicetil reduce la absorción gastrointestinal de tetraciclina en un 28 a 37%. Esto es debido a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación del Bicetil. Esta interacción se tomará en cuenta cuando se prescriban conjuntamente Bicetil y tetraciclinas u otros fármacos que interacciones con el magnesio.

#### **Litio:**

En general, no debe administrarse conjuntamente con diuréticos, ya que reducen el aclaramiento renal de litio y añaden un riesgo importante de toxicidad por litio. Se han observado incrementos en la litemia y síntomas de intoxicación por litio en pacientes que reciben concomitantemente litio con IECAs debido a la pérdida de sodio que estos agentes producen. Con Bicetil, el riesgo de toxicidad por litio puede estar aumentado. Bicetil debe administrarse con precaución y se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles séricos de litio.

#### **Otros fármacos:**

No se han detectado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes 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 siguientes fármacos pueden interaccionar con los diuréticos tiazídicos, cuando se administran concomitantemente:**

**Alcohol, barbitúricos y narcóticos:** Pueden potenciar la hipotensión ortostática.

**Fármacos antidiabéticos:** Hipoglucemiantes orales e insulina pueden requerir un ajuste de la dosis debido a la hidroclorotiazida.

**Corticosteroides y ACTH:** Se intensifica la depleción de electrolitos, particularmente la hipopotasemia.

**Aminas presoras (p.e. norepinefrina):** Posible disminución de la respuesta a las aminas presoras, pero no lo suficiente como para impedir su uso.

**Relajantes musculares, no despolarizantes (p.e. tubocurarina):** Posible aumento de la respuesta al relajante muscular.



**Antiinflamatorios no esteroideos:** En algunos pacientes, la administración de un antiinflamatorio no esteroideo puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos del asa, ahorradores de potasio y tiazídicos. Por ello, cuando se emplean Bicetil y antiinflamatorios no esteroideos conjuntamente, se debe observar estrechamente al paciente para determinar si se obtiene el efecto deseado de Bicetil.

**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. Por tanto, el tratamiento concomitante de quinapril y los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio o que contienen potasio, debe realizarse con precaución, monitorizando de forma apropiada los niveles séricos de potasio (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 estuviese indicado, se utilizaría con precaución y con controles frecuentes del potasio en sangre.

Puesto que Bicetil contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio.

**Otros fármacos antihipertensivos:** Tienen un efecto aditivo o se potencian.

#### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén**

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).

**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 a 43%, respectivamente.

#### **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.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se han llevado a cabo estudios adecuados, bien controlados con quinapril en mujeres embarazadas. Los IECA pueden provocar morbilidad y mortalidad neonatal cuando son administrados a mujeres embarazadas. Cuando se detecte un embarazo, debe interrumpirse el tratamiento con quinapril lo antes posible.

La utilización de IECAs en el segundo y tercer trimestre del embarazo se ha asociado con daño fetal y neonatal, que incluye hipotensión, hipoplasia craneal, fallo renal y/o muerte del recién nacido. También se ha descrito oligohidramnios posiblemente debido a disminución de la función renal en el feto asociado a contracturas de extremidades inferiores, deformidades cráneo-faciales, desarrollo hipoplásico del pulmón y retraso en el crecimiento intrauterino. Aunque estos efectos adversos no parecen ser el resultado de la exposición limitada al primer trimestre, las madres cuyos embriones y fetos hayan sido expuestos durante el esta etapa deben ser también informadas. Si una mujer se queda embarazada mientras está en tratamiento con quinapril, el medicamento debe discontinuarse tan pronto como sea posible.

Debe advertirse a las pacientes que precisen tratamiento con inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo sobre los riesgos potenciales para el feto; deben realizarse ecografías frecuentes para detectar el oligohidramnios. No obstante, las pacientes y sus médicos deben ser conscientes de que el oligohidramnios puede no detectarse hasta que el feto tiene un daño irreversible. Si se observa oligohidramnios, debe interrumpirse el tratamiento con quinapril a menos que se considere vital para la madre.

Otros riesgos potenciales para el feto/neonato expuesto a IECAs incluyen prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, persistencia del ductus arteriosus y muerte fetal. No obstante, no está claro si estos efectos adversos están relacionados con la inhibición de la ECA o con la enfermedad materna subyacente. Se desconoce si la exposición limitada al primer trimestre puede afectar al desarrollo fetal.

Los nacidos expuestos intrauterinamente a IECAs deberán ser observados cuidadosamente con especial referencia a hipotensión, oliguria e hiperpotasemia. Si apareciese oliguria, la atención se dirigirá fundamentalmente a conservar la presión sanguínea y la perfusión renal.

Las tiazidas atraviesan la placenta y aparecen en la sangre del cordón. Sus efectos no teratogénicos pueden incluir ictericia y trombocitopenia neonatal, y posiblemente otras reacciones adversas que se han presentado en adultos.

#### Lactancia

Tanto quinapril (como otros inhibidores de la ECA) como hidroclorotiazida aparecen en la leche materna. Debido al riesgo de reacciones graves en el lactante, debe decidirse interrumpir el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Toda medicación antihipertensiva puede causar mareos, alteraciones de la visión o hipotensión transitoria. Se deberá prestar especial atención en tareas como conducir o utilizar maquinaria peligrosa, especialmente al inicio del tratamiento.

### **4.8. Reacciones adversas**

La seguridad del Bicetil ha sido evaluada en 1571 pacientes, en estudios controlados y no controlados. En ensayos clínicos con Bicetil, no se ha observado ningún acontecimiento adverso específico de la combinación. Los acontecimientos adversos que tuvieron lugar se limitaron a los previamente descritos con quinapril o hidroclorotiazida. En ensayos controlados, los acontecimientos adversos clínicos más frecuentes con la combinación de quinapril e hidroclorotiazida a diferentes dosis fueron: cefalea (6,7%), mareos

(4,8%), fatiga (2,9%) y tos (3,2%). Debe destacarse que, de forma característica, la tos es no productiva, persistente y se resuelve tras la discontinuación del tratamiento. Generalmente, los acontecimientos adversos fueron de naturaleza leve y transitoria, y no hubo relación entre efectos indeseables y edad, sexo, raza, o duración del tratamiento (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo, la información relativa al angioedema e hipotensión excesiva o síncope). Se precisó discontinuar el tratamiento por efectos indeseables en aproximadamente el 2% de los pacientes, siendo la cefalea (0,5%) el motivo más común, seguida de tos y náuseas y/o vómitos (0,2%).

Los acontecimientos adversos que aparecieron en más de un 1% de los 943 pacientes tratados con quinapril/hidroclorotiazida en ensayos clínicos controlados se muestran en la tabla siguiente:

**Porcentaje de pacientes en estudios controlados**

	<u>Quinapril/ Hidroclorotiazida</u> N=943	<u>Placebo</u> N=100
Dolor de Cabeza	6,7	30,0
Mareo	4,8	4,0
Tos	3,2	2,0
Fatiga	2,9	3,0
Mialgia	2,4	5,0
Infección viral	1,9	4,0
Rinitis	2,0	3,0
Nauseas y/o vómitos	1,8	6,0
Dolor abdominal	1,7	4,0
Dolor de espalda	1,5	2,0
Diarrea	1,4	1,0
Infecciones de vías respiratorias altas	1,3	4,0
Insomnio	1,2	2,0
Somnolencia	1,2	0,0
Bronquitis	1,2	1,0
Dispepsia	1,2	2,0
Astenia	1,1	1,0
Faringitis	1,1	2,0
Vasodilatación	1,0	1,0
Vértigo	1,0	2,0
Dolor torácico	1,0	2,0

Los siguientes acontecimientos adversos (probablemente, posiblemente, claramente relacionados o con una relación incierta con el tratamiento) se produjeron con una frecuencia entre un 0,5 y un 1 % en los pacientes tratados con quinapril mas hidroclorotiazida en ensayos clínicos controlados y no controlados. Adicionalmente se incluyen entre los siguientes otros acontecimientos adversos clínicamente significativos menos frecuentes observados en los ensayos clínicos, tras la comercialización (marcados con \*), o con hidroclorotiazida:

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos): frecuencia no conocida.  
Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

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).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica\*, trombocitopenia\*.

Trastornos del sistema inmunológico: reacción anafilactoide\*.

Trastornos psiquiátricos: nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso: parestesia.

Trastornos oculares: derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado (frecuencia no conocida).

Trastornos cardíacos: palpitaciones, taquicardia.

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

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea, sinusitis, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales: sequedad de boca o garganta, flatulencia, pancreatitis\*.

Trastornos hepatobiliares: hepatitis\*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: alopecia\*, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa\*, pénfigo\*, reacción de fotosensibilidad\*, prurito y erupción. Hidroclorotiazida: síndrome de Stevens Johnson.

Frecuencia no conocida: Psoriasis\*, empeoramiento de la psoriasis

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia.

Trastornos renales y urinarios: infecciones del tracto urinario.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama: impotencia.

#### **Trastornos endocrinos:**

Frecuencia no conocida: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

#### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:**

Frecuentes: Hiponatremia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico.

La seguridad de Quinapril ha sido valorada en 4960 sujetos y pacientes y fue bien tolerado. De estos, 3203 pacientes, incluyendo 655 pacientes de edad avanzada, participaron en ensayos clínicos controlados. La seguridad de quinapril a largo plazo ha sido valorada en más de 1400 pacientes, tratados durante un año o más.

#### **Exploraciones complementarias:**

Electrolitos séricos: (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Creatinina y BUN: En el 3 y el 4%, respectivamente, de los pacientes tratados con quinapril/hidroclorotiazida se observaron incrementos de la concentración sérica de creatinina y BUN (más de 1,25 veces el valor superior considerado como normal).

Acido úrico, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos, PBI, Pruebas de la función paratiroidea y calcio: (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Hematología: (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

### **4.9. Sobredosis**

No hay datos sobre la sobredosificación en humanos. La LD<sub>50</sub> de la combinación quinapril/hidroclorotiazida en ratón y rata es de 1063/664 a 4640/2896 mg/kg. La manifestación clínica más probable será la aparición de síntomas atribuibles a la sobredosificación con quinapril, como hipotensión severa, que deberá tratarse con la correspondiente expansión intravenosa de volumen.

Los signos y síntomas más comunes en la sobredosificación por hidroclorotiazida son los secundarios a la depleción de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia, hiponatremia) y deshidratación secundaria a diuresis excesiva. Si se ha administrado también digital, la hipopotasemia puede acentuar las arritmias cardíacas.

No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosificación con Bicetil. Quinapril y quinaprilato se eliminan muy poco por hemodiálisis o diálisis peritoneal.

El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, de acuerdo con la práctica médica establecida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA y diuréticos

Grupo ATC: C09B A06

Bicetil es un comprimido con una combinación fija que incluye un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, hidrocloreuro de quinapril, y un diurético, hidroclorotiazida.

En los estudios clínicos, la administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida ha producido mayores reducciones de la presión arterial que cada uno de los productos administrados solos. La administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida no modifica las características farmacocinéticas de los dos productos.

Por su efecto diurético, hidroclorotiazida aumenta la actividad de la renina plasmática (ARP) y la secreción de aldosterona y disminuye la kaliemia.

La administración de quinapril inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona y tiende a reducir la pérdida de potasio inducida por hidroclorotiazida.

### Mecanismo de acción

Tras su absorción oral, el quinapril es desesterificado a su principal metabolito, el quinaprilato, que es un inhibidor de la actividad de la ECA (enzima de conversión de la angiotensina I en angiotensina II, compuesto vasoconstrictor). La angiotensina II está implicada en el control y función vascular mediante distintos mecanismos, incluyendo la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, facilitando de este modo la reabsorción hidrosalina renal. El efecto beneficioso de quinapril en la hipertensión parece ser resultado de la inhibición de la ECA circulante y tisular; disminuyendo de este modo la actividad vasopresora (formación de angiotensina II) y la secreción de aldosterona. La supresión del retrocontrol negativo de la angiotensina II sobre la secreción de renina provoca un aumento de la actividad de la renina plasmática (ARP).

Quinapril inhibe la elevación de la presión arterial inducida por administración intravenosa de angiotensina I, sin modificar el efecto vasopresor de la angiotensina II, de la noradrenalina o de la adrenalina.

En los estudios en animales, quinapril ha ejercido su efecto hipotensor en presencia de una ARP normal. La ECA es idéntica a la kininasa II, y el quinapril podría por tanto interferir en la degradación de bradiquinina, un potente vasodilatador peptídico y modulador en la síntesis de la prostaglandina E2. Igualmente quinapril reduce el estímulo de liberación de neurotransmisores simpáticos por angiotensina II. Estas acciones podrían contribuir a la vasodilatación y a la reducción de la masa ventricular izquierda observadas con quinapril en los modelos de hipertensión experimentales.

Durante los estudios en animales, el efecto antihipertensor del quinapril persiste mucho más tiempo que su efecto inhibidor sobre la ECA plasmática. La inhibición de la ECA tisular se correlaciona mejor con la duración de los efectos antihipertensores, que pueden ser debidos a las características de la unión enzimática de quinapril, puesta en evidencia sobre la ECA purificada de origen renal humano.

### Otra información:

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.

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 ( $\geq 50.000$  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 ( $\sim 25.000$  mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta ( $\sim 100.000$  mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de quinapril e hidroclorotiazida no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de ambos fármacos.

Después de la administración oral, quinapril se absorbe rápidamente, observándose el pico de concentración plasmática de quinapril al cabo de 1 hora. Basándose en la recuperación de quinapril y sus metabolitos en orina, se observa que hasta el 60% de una dosis de quinapril oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. La absorción de la hidroclorotiazida es algo más lenta (1 a 2,5 horas) y más completa (50-80%). El 38% del quinapril administrado oralmente se transforma en quinaprilato. Quinapril tiene una vida media aparente de eliminación de alrededor de 1 hora. El pico plasmático de quinaprilato se observa aproximadamente a las dos horas de la administración oral de quinapril.

El quinaprilato se elimina principalmente por vía renal y tiene una vida media de acumulación efectiva de 3 horas. Aproximadamente el 97% de quinapril o quinaprilato circulante se une a proteínas plasmáticas. En pacientes con insuficiencia renal la vida media aparente de eliminación del quinaprilato se incrementa a medida que el aclaramiento de creatinina disminuye. Estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria continua indican que la eliminación por este medio de quinapril o quinaprilato es mínima. La eliminación de quinaprilato también está reducida en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) y se correlaciona con su nivel de función renal (ver apartado 4.2 Posología y forma de administración). Las concentraciones de quinaprilato disminuyen en pacientes con cirrosis alcohólica debido a un déficit en la desesterificación del quinapril. Estudios en ratas indican que quinapril y sus metabolitos no cruzan la barrera hematoencefálica.

La hidroclorotiazida se excreta de forma inalterada por el riñón. Cuando se han determinado las concentraciones plasmáticas un mínimo de 24 horas, se ha observado que la vida media plasmática varía entre 4 y 15 horas. Al menos, un 61% de la dosis oral se elimina inalterada en 24 horas. Cruza la placenta, pero no la barrera hematoencefálica.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad con la combinación de quinapril e hidroclorotiazida.

El clorhidrato de quinapril no ha mostrado ser carcinogénico en ratones o ratas cuando se les administra dosis de 75 a 100 mg/kg/día (50 a 60 veces la dosis máxima diaria en humanos) durante 104 semanas. Ni quinapril ni quinaprilato fueron mutagénicos en el ensayo bacteriológico del Ames sin y con activación metabólica. Quinapril ha demostrado ser inocuo en estudios de toxicología genética: Mutaciones puntuales en células de mamífero in vitro, intercambios entre cromátidas hermanas en cultivos celulares de mamíferos, tests micronucleares en ratón, aberraciones cromosómicas in vitro con cultivos celulares V79 de pulmón y estudios citogenéticos in vivo con médula ósea de rata. No han aparecido efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas tratadas a dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 veces la dosis máxima diaria en humanos). No se han observado efectos fetotóxicos o teratogénicos en ratas a dosis de quinapril de hasta 300 mg/kg/día (180 veces la dosis humana máxima diaria), a pesar de la toxicidad materna que aparece a 150 mg/kg/día. El peso corporal de las camadas de ratas disminuyó cuando las madres eran tratadas al final de la gestación a dosis de 25 mg/kg/día o más. El quinapril no ha demostrado ser teratogénico en el conejo, sin embargo, como con otros inhibidores de la ECA, se ha observado toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos a dosis de hasta 0,5 mg/kg/día y hasta 1 mg/kg/día, respectivamente.

La hidroclorotiazida no fue mutagénica en el ensayo bacteriológico in vitro de Ames a una concentración máxima de 5 mg/plato, utilizando cepas TA98 y TA100. Las muestras de orina de pacientes tratados con hidroclorotiazida no tuvieron actividad mutagénica en el test de Ames. La hidroclorotiazida indujo intercambios entre cromátidas hermanas, pero no aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, con o sin activación metabólica. La hidroclorotiazida indujo mutaciones en células de linfoma de ratón, a altas concentraciones. La capacidad de muchos fármacos de inducir no disyunción y entrecruzamiento se midió empleando *Aspergillus nidulans*. Muchos fármacos, incluida la hidroclorotiazida, inducen no disyunción.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Crospovidona, lactosa monohidratada, carbonato magnésico (E 504), estearato magnésico (E 572), povidona (E 1201), óxido de hierro rojo (E 172), óxido de hierro amarillo (E 172), dióxido de titanio (E 171), hidroxipropilmetilcelulosa (E 464), hidroxipropilcelulosa (E 463), macrogol 400 y cera candelilla (E 902).

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior 30° C.

Conservar el blister en el embalaje exterior para protegerlo de la luz y de la humedad.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envase tipo blister conteniendo 28 comprimidos recubiertos con película.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

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**

LABORATORIOS MENARINI, S.A.

Alfons XII, 587

08918 - Badalona (Barcelona)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

60.455

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

Fecha de la primera autorización: 29/11/1994

Fecha de la última renovación: 31/01/2009

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2022