Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 7039

BUENOS AIRES, 01 OCT 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013049-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ACCURETIC / QUINAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUINAPRIL 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, aprobada por Certificado Nº 47.581.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACCURETIC / QUINAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUINAPRIL 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg, aprobada por Certificado Nº 47.581 y Disposición Nº 7698/98, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., cuyos textos constan de fojas 58 a 87.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7698/98 los prospectos autorizados por las fojas 58 a 67, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 7039

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 47.581 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de información técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-013049-13-1

DISPOSICIÓN Nº 7039

Jfs

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 7039 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 47.581 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PFIZER S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACCURETIC / QUINAPRIL - HIDROCLOROTIAZIDA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, QUINAPRIL 20 mg – HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 7698/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010708-98-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2975/13.-	Prospectos de fs. 58 a 87, corresponde desglosar de fs. 58 a 67.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PFIZER S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 47.581

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 01 OCT 2014 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-013049-13-1

DISPOSICIÓN Nº 7039

Jfs

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 58 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ACCURETIC
QUINAPRIL 20 mg
HIDROCLOROTIAZIDA 12,5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta — Industria Alemana

FÓRMULA
Cada comprimido recubierto contiene: quinapril (como Clorhidrato) 20 mg; hidroclorotiazida 12,5 mg. Excipientes: lactosa 77,16 mg; carbonato de magnesio 70,64 mg; polividona K25 8,0 mg; estearato de magnesio 2,0 mg; Opadry Rosado OY-S-6937 6,0 mg; cera candelilla 0,1 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Bloqueante de la enzima convertidora y diurético.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Farmacodinamia: Accuretic es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, asociado a un diurético del segmento cortical de dilución (sistema cardiovascular).
Mecanismo de acción farmacológico: Quinapril es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I a angiotensina II, sustancia vasoconstrictora que igualmente estimula la secreción de la aldosterona de la corteza suprarrenal. Esto produce una disminución de la secreción de aldosterona; una elevación de la actividad de la renina plasmática, haciendo inefectiva la acción de feed-back negativo de la aldosterona: una disminución de la resistencia periférica total, con una acción preferente sobre los territorios muscular y renal, sin que esta disminución se acompañe de retención hidrosalina ni de taquicardia refleja, en el tratamiento crónico. La acción antihipertensiva de quinapril se manifiesta también en los sujetos con concentraciones de renina bajas o normales. Quinapril actúa a través de su metabolito activo, el quinaprilato.
Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico que actúa en la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo a nivel del segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y de cloruros y, en menor grado, la excreción del potasio y del magnesio.
Farmacocinética: *Quinapril:* Se absorbe rápidamente por vía oral, un 60% de la droga administrada es biodisponible y no es alterada por la ingestión de alimentos. Se hidroliza en quinaprilato que es un inhibidor específico de la enzima convertidora de la angiotensina. El pico de concentración plasmática del quinaprilato se alcanza a las 2 horas. El quinaprilato se une a las proteínas plasmáticas en un 97%. Después de la administración repetida de una dosis diaria, las concentraciones de estado estable se logran en promedio de dos días. La vida media efectiva de eliminación del quinaprilato es de 2 horas. Se excreta en un 75% por la orina. En pacientes añosos la eliminación renal también está disminuida, correspondiente a la disfunción renal observada en estos sujetos. Por déficit de la hidrolización del quinapril, las concentraciones de quinaprilato están disminuidas en pacientes con cirrosis alcohólica. Los inhibidores de la enzima convertidora atraviesan la placenta.
Hidroclorotiazida: Absorción: La biodisponibilidad varía según los sujetos entre 60 y 80%. El pico plasmático varía entre 1,5 y 5 horas, la mediana del tiempo es de alrededor de 4 horas. Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es de 40%. La vida media es muy variable de un sujeto a otro: entre 6 a 25 horas. La eliminación renal representa el 90% de la eliminación total. El porcentaje de droga no alterada recuperada en la orina es

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO SR

de 95%. En los pacientes con insuficiencia renal o cardíaca, el clearance renal de hidroclorotiazida está disminuido y la vida media de eliminación, aumentada. Esta situación se repite en sujetos añosos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de quinapril (como Clorhidrato) y 12,5 mg de hidroclorotiazida.
Pacientes con función renal normal: un comprimido recubierto por día en una sola toma.
Pacientes con Insuficiencia renal: No debe utilizarse Accuretic como terapia inicial en pacientes con fallo renal. En pacientes con insuficiencia renal leve (clearance 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 necesitasen la adición de un diurético, se puede titular la dosis con Accuretic.
Con un clearance de creatinina de 30 a 80 ml/min: La posología inicial habitual es de ½ comprimido recubierto por día en una sola toma diaria.
La deficiencia fisiológica de la función renal debida a la edad debe ser tenida en cuenta para la determinación de la dosis inicial. En estas patologías la práctica médica normal comprende un control periódico del potasio y de la creatinina, por ejemplo, en forma bimestral en los períodos de estabilidad terapéutica.
Clearance de creatinina inferior a 30 ml/min o creatininemia superior a 250 µmol/l: Está contraindicado el uso de este medicamento.
Pacientes no tratados con un diurético, estén 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 Accuretic de hasta 40/25 mg/día.
Pacientes tratados con un diurético: La dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg. La dosis debe ser titulada para lograr la reducción deseada de la tensión arterial. Si la titulación lleva a dosis similares a la del producto con la combinación, estas dosis pueden ser sustituidas por Accuretic.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes que sean hipersensibles a cualquiera de sus componentes, antecedentes de angioedema con IECAs, hipersensibilidad a derivados de las sulfonamidas o insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/min). Embarazo, lactancia.
Accuretic también está contraindicado en mujeres con intenciones de quedar embarazadas o con potencial de fertilidad que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas. Accuretic sólo debe administrarse en mujeres en edad fértil cuando no tengan posibilidad de concebir y hayan sido informadas sobre el potencial de riesgo para el feto (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Embarazo y Lactancia*).
No administre aliskireno con Accuretic en pacientes diabéticos o en pacientes con insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular, GFR <60 ml/min/1,73 m^2).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Angioedema de cabeza y cuello: Se han descripto casos de angioedema en pacientes tratados con IECAs.
Si aparece estridor laríngeo o edema facial, lingual o de glotis, debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento con Accuretic y debe ser establecido un control adecuado hasta la resolución completa de los síntomas.
En los casos en los que el edema esté limitado a la cara y labios, este estado se resuelve en general sin tratamiento, no obstante, el uso de antihistamínicos puede ser beneficioso. 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 (p. ej. Adrenalina subcutánea al 1:1.000 (0,3 a 0,5 ml).
Los pacientes que reciben una terapia concomitante con inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus) o con inhibidores DPP-IV (por ejemplo, vildagliptin) pueden tener un mayor riesgo de angioedema. Debe tenerse

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 60 MESA DE ENTRADAS

precaución cuando se inicie el tratamiento con un inhibidor de mTOR o un inhibidor de DPP-IV en un paciente que ya estéźá tomando un inhibidor de la ECA.

Angioedema intestinal: Se ha reportado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores de la ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no había historia previa de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema fue diagnosticado por procedimientos que incluyeron tomografía axial computarizada abdominal o ultrasonido, o durante la cirugía. Los síntomas se resolvieron después de suspender el inhibidor de la ECA. El angioedema intestinal debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de pacientes con dolor abdominal que estan recibiendo inhibidores de la ECA.

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 diurético es importante interrumpir este tratamiento, si es posible, algunos días antes de la introducción de quinapril o en caso de imposibilidad comenzar el quinapril con una posología inicial reducida.

Raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos tratados con quinapril, pero al igual que con otros IECAs es una eventualidad a considerar en los pacientes con depleción hídrica / sódica tales como los pacientes tratados con diuréticos o con diálisis.

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el tratamiento de la hipertensión con un IECA puede causar un descenso excesivo en la tensión arterial. 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, siendo más frecuente en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si se asocia con una colagenosis vascular. En los pacientes con colagenosis vascular y/o insuficiencia renal se deberá considerar el monitoreo periódico de leucocitos plasmáticos.

Función hepática alterada: Accuretic debe utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que pequeñas alteraciones del balance de líquidos y electrolitos puede precipitar un coma hepático.

Lupus eritematoso sistémico: Se han descripto exacerbaciones o activaciones causadas por diuréticos tiazídicos.

Empleo en pedriatría:

Recién nacidos con antecedentes de exposición *in utero* a Accuretic:

Si ocurre oliguria o hipotensión, dirigir la atención hacia el apoyo de la presión arterial y la perfusión renal. Las transfusiones de recambio o la diálisis pueden ser necesarias como una forma de revertir la hipotensión y/o sustitución de la función renal alterada. La eliminación de quinapril, que atraviesa la placenta, de la circulación neonatal no se acelera de manera significativa por estos medios.

Empleo en geriatría: Los pacientes ancianos demostraron 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. No se observaron diferencias globales de eficacia o seguridad entre estos pacientes y los más jóvenes.

Función renal deteriorada: Accuretic 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. La vida media del quinaprilato aumenta al disminuir el clearance de creatinina. Los pacientes con clearance de creatinina < de 60 ml/min requieren una dosis inicial del fármaco

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 61

inferior, la función renal debe monitorearse muy frecuentemente, aunque estudios iniciales no indican que el fármaco empeore la función renal.
Alteraciones en los electrolitos séricos: Los pacientes que reciben quinapril en monoterapia pueden presentar elevaciones de los niveles séricos de potasio. Por el contrario, el tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a hipocaliemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica. Los efectos opuestos de quinapril e hidroclorotiazida sobre el potasio sérico se compensan aproximadamente en muchos pacientes, por lo que se observa un efecto neto sobre el potasio sérico.
Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio. 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.
Análisis de laboratorio: La hidroclorotiazida del Accuretic puede disminuir los niveles de iodo unido a proteínas plasmáticas sin signos de disfunción tiroidea.
El tratamiento con Accuretic debe ser interrumpido por unos días previo a realizar los análisis de función paratiroidea.
Otras alteraciones metabólicas: Los diuréticos tiazídicos aumentan los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y ácido úrico.
Diabetes: La hiperglicemia inducida por tiazidas puede afectar el control del azúcar en la sangre. La baja en los niveles séricos de potasio aumenta la intolerancia a la glucosa. Se debe monitorear el control glicémico, suplementar potasio, si fuera necesario, para mantener niveles séricos adecuados de potasio y ajustar la medicación para la diabetes según se requiera. (Ver Interacciones).
Tos: Se ha informado tos persistente, no productiva, con todos los inhibidores de la ECA, supuestamente debida a la inhibición de la degradación de bradiquinina endógena. Todos los casos revirtieron después de discontinuar el tratamiento. La tos inducida por inhibidores de la ECA debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la tos.
Cirugía/Anestesia: Se tendrá precaución puesto que los IECAs muestran un bloqueo de la formación de la angiotensina II, creando una hipotensión que puede ser corregida mediante expansión de volumen.
Lactosa: Esta especialidad contiene lactosa. Se han descripto casos de intolerancia a este componente en niños y adolescentes.
Miopía y glaucoma de ángulo cerrado secundario agudos:
La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, que puede causar miopía transitoria y glaucoma de ángulo cerrado secundario agudos. Los síntomas incluyen disminución de la agudeza visual o dolor ocular en forma aguda y, en general, se presentan en el término de horas o semanas luego de haber comenzado la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo que no se trata puede provocar pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en discontinuar la administración de hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no está controlada, puede ser necesario considerar tratamientos quirúrgicos o médicos inmediatos. Los factores de riesgo del glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

Información para los pacientes:
Embarazo: Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre las consecuencias de la exposición a Accuretic durante el embarazo. Discuta las opciones de tratamiento con las mujeres que planean quedar embarazadas. Los médicos deben consultar a sus pacientes para detectar un embarazo tan pronto como sea posible.
Angioedema: Puede presentarse angioedema, incluido edema laríngeo, especialmente a continuación de la primera dosis del Accuretic. Se deberá advertir a los pacientes que si apareciera cualquier signo o síntoma que creara la sospecha de angioedema (por ejemplo tumefacción de la cara, las extremidades, los ojos, los

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 62 MESA DE ENTRADAS

labios o la lengua, dificultad para tragar o respirar), de inmediato deberán dejar de tomar Accuretic y consultar a su médico.
Hipotensión: Se deberá indicar a los pacientes que informen sobre una eventual sensación de aturdimiento, especialmente durante los primeros días de tratamiento con Accuretic. Si se produjera pérdida de conocimiento, se advertirá a los pacientes que no tomen la medicación hasta haber consultado a su médico.
Se deberá advertir a todos los pacientes que un inadecuado consumo de líquido, la excesiva transpiración o la deshidratación pueden provocar una caída de la presión arterial a causa de la disminución del volumen de líquido. Otras causas de depleción del volumen como los vómitos o la diarrea también pueden ocasionar hipotensión; se aconsejará a los pacientes que consulten a su médico.
Hiperpotasemia: Se indicará a los pacientes que no utilicen suplementos de potasio ni sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar a su médico.
Neutropenia: Se advertirá a los pacientes que deberán informar inmediatamente cualquier signo de infección (por ejemplo dolor de garganta, fiebre) ya que esto puede estar indicando neutropenia. A los pacientes que tengan programada una intervención quirúrgica, una anestesia o ambas cosas, se les indicará que deberán informar a su médico que están tomando un inhibidor de la ECA.
NOTA: Como sucede con muchos otros medicamentos, está justificado un cierto asesoramiento de los pacientes que deban ser tratados con el Accuretic. El objetivo de esta información es ayudar a un uso seguro y eficaz de la medicación. No es una exposición de todos los posibles efectos adversos.

Interacciones
La administración concomitante de tetraciclina con Accuretic reduce la absorción gastrointestinal de las tetraciclinas en un 28 a 37%. Esto es debido a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación de Accuretic.
Con Accuretic, el riesgo de toxicidad por litio puede estar aumentado. Se recomienda monitorear frecuentemente los niveles séricos de litio si se administran conjuntamente.
Alcohol, barbitúricos y narcóticos pueden potenciar la hipotensión.
Hipoglucemiantes orales e insulina pueden requerir un ajuste de la dosis. La hiperglicemia inducida por tiazidas puede asfectar el control del azúcar en la sangre. La baja de los niveles séricos de potasio aumenta la intolerancia a la glucosa. Se debe monitorear el control glicémico, suplementar potasio, si fuera necesario, para mantener niveles séricos adecuados de potasio y ajustar la medicación para la diabetes según se requiera. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - *Diabetes*)
Corticoides y ACTH intensifican la depleción de los electrolitos.
Posible disminución de la respuesta a las amidas presoras.
Posible aumento de la respuesta a relajantes musculares.
AINEs: Los anti-inflamatorios no esteroides, incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (inhibidores COX-2), cuando son co-administrados con inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril, en pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos tratamientos con diuréticos), o con función renal comprometida, pueden producir un deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Monitorear la función renal periódicamente en pacientes en tratamiento con AINEs y quinapril.
El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluyendo quinapril puede ser atenuado por los AINEs.
En algunos pacientes, la administración de un AINEs puede reducir los efectos de los diuréticos tiazídicos.
Cuando esté indicado el uso de quinapril con suplementos de potasio o derivados de la sal que contienen potasio, debe utilizarse con precaución, monitoreando de forma apropiada los niveles séricos de potasio.
Puesto que Accuretic contiene un diurético, no se recomienda la adición de un diurético ahorrador de potasio.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 63 MESA DE ENTRADAS

Oro: Raramente se han reportado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen enrojecimiento facial, náuseas, vómitos e hipotensión) en pacientes en tratamiento con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y tratamiento concomitante con IECA.
Otros fármacos antihipertensivos: efecto aditivo o se potencian.
No se han detectado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando se administra quinapril concomitantemente con propranolol, hidroclorotiazida, cimetidina o warfarina.
Digoxina: Los trastornos electrolíticos inducidos por tiazidas, por ejemplo, hipocalemia e hidromagnesiemia, aumentan el riesgo de toxicidad de la digoxina, lo que puede llevar a eventos arrítmicos fatales. La hipocalemia puede sensibilizar o exagerar la respuesta del corazón a los efectos tóxicos del digitalis.
Agentes que inhiben mTOR o DPP-IV: Los pacientes que reciben una terapia concomitante con inhibidores de mTOR (por ejemplo, temsirolimus) o con inhibidores DPP-IV (por ejemplo, vildagliptin) pueden tener un mayor riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución cuando se inicie tratamiento con un inhibidor de mTOR o un inhibidor de DPP-IV a un paciente que ya está tomando un inhibidor de la ECA
Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina (RAS): El doble bloqueo del RAS con bloqueadores receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o aliskireno se ha relacionado con un aumento del riesgo de hipotensión, hipercalemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. Vigile atentamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes bajo tratamiento con Accuretic y otros agentes que afecten el RAS.
No coadministre aliskireno con Accuretic en pacientes diabéticos o en pacientes con deterioro renal (tasa de filtración glomerular, GFR, <60 ml/min/1,73 m^2).
Medicamentos para la gota (alopurinol, uricosúricos, inhibidores de la xantina oxidasa): La hiperuricemia inducida por tiazidas puede afectar el control de la gota por parte del alopurinol y el probenecid. La coadministración de hidroclorotiazida y alopurinol puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Embarazo y lactancia
Toxicidad fetal
El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo reduce la función renal del feto y aumenta la morbilidad y la muerte fetal / neonatal. Oligohidramnios resultantes pueden estar asociados con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones del esqueleto. Los potenciales efectos adversos incluyen hipoplasia craneal neonatal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinúe Accuretic tan pronto como sea posible. Estos resultados adversos se asocian generalmente con el uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre de embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos que examinan anormalidades en el feto después de la exposición con el uso de antihipertensivos en el primer trimestre, no han distinguido las drogas que afectan al sistema renina-angiotensina de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión materna durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre como en el feto.
En el caso inusual que no exista una alternativa adecuada a la terapia con fármacos que afectan el sistema renina-angiotensina para un paciente particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes de ecografía renal para evaluar el medio intra-amniótico. Si se observan oligohidramnios, discontinúe Accuretic, salvo que se considere para salvar la vida de la madre. Ciertos exámenes fetales pueden ser apropiados, segun la semana de embarazo. Pacientes y médicos deben ser conscientes, sin embargo, que los oligohidramnios pueden no aparecer hasta después que el feto ha sufrido daños irreversibles. Observar de cerca a los recién nacidos con antecedentes de exposición *in utero* al Accuretic debido a la hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver PRECAUCIONES, Uso Pediátrico).

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 64 MESA DE ENTRADAS

Las tiazidas atraviesan la placenta y aparecen en la sangre del cordón umbilical. Los efectos no teratogénicos al feto pueden incluir ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y posiblemente, otras reacciones adversas que hayan ocurrido en los adultos.
No se observaron efectos teratogénicos con quinapril en estudios en ratas y conejas preñadas. Sobre una base mg / kg, las dosis utilizadas fueron de hasta 180 veces (en ratas) y una vez (en conejos) la dosis máxima recomendada en humanos. No se observaron efectos teratogénicos con Accuretic en estudios en ratas y conejas preñadas. Sobre una base mg / kg (quinapril / hidroclorotiazida), las dosis utilizadas fueron de hasta 188/94 veces (en ratas) y 0,6/0,3 veces (en conejos) la dosis máxima recomendada en humanos.

Lactancia:
Los inhibidores de la ECA, incluyendo el quinapril, se secretan con la leche humana en proporciones limitadas. Las tiazidas también aparecen en la lecha humana.
Debido al riesgo de reacciones serias en el lactante, debe decidirse interrumpir el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias
Toda medicación antihipertensiva puede causar mareos, alteraciones de la visión o hipotensión transitoria. Por ello se deberá prestar especial atención en tareas como conducir, utilizar maquinaria peligrosa, etc.

REACCIONES ADVERSAS
Se ha evaluado la seguridad de Accuretic en 1571 pacientes, en estudios controlados y no controlados. En los ensayos clínicos con Accuretic, no se observaron eventos adversos específicos de esta combinación. Las experiencias adversas que ocurrieron se limitaron a las informadas previamente con quinapril o hidroclorotiazida.
Las experiencias adversas fueron generalmente leves y transitorias, y no hubo una relación entre los efectos colaterales y la edad, el sexo, la raza o la duración del tratamiento. Fue necesario discontinuar el tratamiento a causa de los efectos adversos en 2,1% de los pacientes en los estudios controlados. Los motivos más frecuentes de la discontinuación del tratamiento con Accuretic fueron tos (1,0%; ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) y cefalea (0,7%).
A continuación se indican las reacciones adversas probable o posiblemente relacionadas con el tratamiento o de relación desconocida con el tratamiento que se produjeron en 1% o más de los 943 pacientes tratados con quinapril más hidroclorotiazida en ensayos controlados.

	Porcentaje de pacientes en estudios controlados	
	Quinapril/ hidroclorotiazida N = 943	Placebo N = 100
Cefalea	6,7	30,0
Mareos	4,8	4,0
Tos	3,2	2,0
Fatiga	2,9	3,0
Mialgia	2,4	5,0
Infección viral	1,9	4,0
Rinitis	2,0	3,0
Náuseas y/o vómitos	1,8	6,0
Dolor abdominal	1,7	4,0

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Dolor de espaldaBack Pain	1,5	2,0
Diarrea	1,4	1,0
Infección respiratoria superior	1,3	4,0
Insomnio	1,2	2,0
Somnolencia	1,2	0,0
Bronquitis	1,2	1,0
Dispepsia	1,2	2,0
Astenia	1,1	1,0
Faringitis	1,1	2,0
Vasodilatación	1,0	1,0
Vértigo	1,0	2,0
Dolor de pecho	1,0	2,0

Entre las experiencias clínicas adversas probable, posible o definitivamente relacionadas o de relación desconocida con el tratamiento que se produjeron en ≥ 0,5% a < 1,0% (excepto las observaciones) de los pacientes tratados con quinapril/hidroclorotiazida en ensayos controlados y no controlados (N=1571) y, con menor frecuencia, los eventos clínicamente significativos observados en los ensayos clínicos o en la experiencia posterior a la comercialización (los eventos de frecuencia aislada se indican en itálica) se incluyen (según la clasificación por sistema de órganos):

CUERPO ENTERO:	Astenia, malestar general
CARDIOVASCULAR:	Palpitación, taquicardia, *insuficiencia cardíaca, hiperpotasemia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, crisis hipertensiva, angina de pecho, hipotensión ortostática, trastorno del ritmo cardíaco*
GASTROINTESTINAL:	Sequedad de boca o garganta, *hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, pruebas anormales de la función hepática*
NERVIOSO/PSIQUIÁTRICO:	Nerviosismo, vértigo, *parestesia*
RESPIRATORIO:	Sinusitis, disnea
INTEGUMENTARIO:	Prurito, aumento de la sudoración, *eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, alopecia, pénfigo*
UROGENITAL:	*Insuficiencia renal aguda, impotencia*
OTROS:	*Agranulocitosis, trombocitopenia, artralgia*
Angioedema:	Se informó angioedema en 0,1% de los pacientes tratados con quinapril (0,1%) (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Morbilidad y mortalidad fetal/neonatal:	Ver CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, *Embarazo y lactancia*)

Experiencia posterior a la comercialización

Se informaron los siguientes eventos adversos serios no fatales durante la amplia experiencia posterior a la comercialización, independientemente de su relación con los comprimidos de quinapril e hidroclorotiazida:
CUERPO ENTERO: shock, lesión accidental, neoplasia, celulitis, ascitis, edema generalizado, hernia y reacción anafilactoide.

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

SISTEMA CARDIOVASCULAR: bradicardia, cor pulmonale, vasculitis y trombosis profunda.
SISTEMA DIGESTIVO: carcinoma gastrointestinal, ictericia colestásica, hepatitis, esofagitis, vómitos y diarrea.
TRASTORNOS OCULARES: Miopía aguda y glaucoma agudo de ángulo cerrado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
SISTEMA HEMATOLÓGICO: anemia.
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN: pérdida de peso.
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO: miopatía, miositis y artritis.
SISTEMA NERVIOSO: parálisis, hemiplejia, trastornos del habla, anomalías en la marcha, meningitis y amnesia.
SISTEMA RESPIRATORIO: neumonía, asma, infiltración respiratoria y trastornos pulmonares.
PIEL Y FANERAS: urticaria, erupción macropapular y petequias.
SENTIDOS ESPECIALES: visión anormal.
SISTEMA UROGENITAL: función renal anormal, albuminuria, piuria, hematuria y nefrosis.

Se ha evaluado la seguridad de la monoterapia con quinapril en 4960 pacientes. En los ensayos clínicos, los eventos adversos que ocurrieron con quinapril también se observaron con Accuretic. Asimismo, con quinapril se informaron depresión, dolor de espalda, estreñimiento, síncope y ambliopía con una incidencia de > 0,5%.

La hidroclorotiazida se ha prescripto considerablemente durante muchos años, pero no se obtuvieron suficientes datos en forma sistemática para avalar una frecuencia estimada de las reacciones adversas observadas. Las reacciones informadas se describen en orden decreciente de gravedad, independientemente de su frecuencia, dentro de los grupos según la clasificación por sistema y órgano:

CUERPO ENTERO:	Debilidad
CARDIOVASCULAR:	Hipotensión ortostática (puede estar potenciada por el alcohol, los barbitúricos o los narcóticos)
DIGESTIVO:	Pancreatitis, ictericia (colestásica intrahepática), sialadenitis, vómitos, diarrea, calambres, náuseas, irritación gástrica, estreñimiento y anorexia
NEUROLOGICO:	Vértigo, mareos, visión borrosa transitoria, cefalea, parestesia, xantopsia, debilidad e agitación
MUSCULOSQUELETICO:	Espasmos musculares
HEMATOLOGICO:	Anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y anemia hemolítica
RENAL:	Insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
METABOLICO:	Hiperglucemia, glucosuria e hiperuricemia
HIPERSENSIBILIDAD:	Vasculitis necrotizante, síndrome de Stevens-Johnson, dificultad respiratoria (incluso neumonitis y edema pulmonar), púrpura, urticaria, erupción cutánea y fotosensibilidad

Resultados de los análisis clínicos de laboratorio
Electrolitos séricos: ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.
Creatinina, nitrógeno ureico en sangre: Se observaron aumentos (> 1,25 veces el límite superior normal) de la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre en 3% y 4% de los pacientes tratados con Accuretic, respectivamente. La mayoría de los aumentos fueron menores y reversibles, lo que puede suceder en los

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

A.N.M.A.T. FOLIO 67 MESA DE ENTRADAS

pacientes con hipertensión esencial, pero ocurre con mayor frecuencia en los pacientes con estenosis de la arteria renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).
Iodo unido a proteínas plasmáticas y pruebas de la función paratiroidea: ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.
Hematología: ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.
Otros (relaciones de causalidad desconocidas): Los demás cambios clínicamente importantes observados en los análisis de laboratorio habituales estuvieron raramente asociados con la administración de Accuretic. Se informaron aumentos en los niveles de ácido úrico, glucosa, magnesio, colesterol, triglicéridos y calcio (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

SOBREDOSIFICACIÓN
La manifestación clínica más probable será la aparición de 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 y deshidratación. Si se ha administrado también digital, la hipocaliemia puede acentuar las arritmias cardíacas.
El tratamiento debe ser sintomático y de soporte, de acuerdo con la práctica médica establecida. Lavado gástrico, administración de carbón activado, restauración del equilibrio hidroelectrolítico. La corrección de la hiponatremia deberá realizarse progresivamente.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES
Envases con 28 comprimidos recubiertos.

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicial autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 47.581

Elaborado por Gödecke, A.G. Freiburg, Alemania.
Importado por: Pfizer SRL
Virrey Loreto 2477, C1426DXS, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 5/Jul/2013

VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.