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

DISPOSICIÓN Nº 2771

BUENOS AIRES, 10 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023587-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ACCUPRIL / QUINAPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg; 20 mg, autorizado por el Certificado N° 43.071.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 85 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN Nº 2771

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 41 a 67, desglosando de fojas 41 a 49, para la Especialidad Medicinal denominada ACCUPRIL / QUINAPRIL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 10 mg; 20 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.071 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Expediente Nº 1-0047-0000-023587-12-8

DISPOSICIÓN Nº 2771

nc

A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

ACCUPRIL
QUINAPRIL
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Alemana

FÓRMULA
ACCUPRIL 10 mg: *Cada comprimido recubierto contiene:* Quinapril (como Clorhidrato) 10,0 mg. Exc.: carbonato de magnesio pesado 93,168 mg; lactosa 76,0 mg; gelatina 10,0 mg; crospovidona 8,0 mg; estearato de magnesio 2,0 mg; Opadry marrón Y-5-9020G (compuesto por: hidroxipropilmetilcelulosa 2,4 mg, hidroxipropilcelulosa 1,8 mg, dióxido de titanio 0,684 mg, macrogol 400 0,6 mg, óxido de hierro rojo 0,516 mg) 6,0 mg; cera candelilla 0,1 mg.
ACCUPRIL 20 mg: *Cada comprimido recubierto contiene:* Quinapril (como Clorhidrato) 20,0 mg. Exc.: carbonato de magnesio pesado 125,0 mg; lactosa 33,336 mg; gelatina 10,0 mg; crospovidona 8,0 mg; estearato de magnesio 2,0 mg; Opadry marrón Y-5-9020G (compuesto por: hidroxipropilmetilcelulosa 2,4 mg, hidroxipropilcelulosa 1,8 mg, dióxido de titanio 0,684 mg, macrogol 400 0,6 mg, óxido de hierro rojo 0,516 mg) 6,0 mg; cera candelilla 0,1 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antihipertensivo. Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina.

INDICACIONES
Accupril está indicado para el tratamiento de la hipertensión. Accupril es eficaz en pacientes con hipertensión como monoterapia o en forma concomitante con diuréticos tiazídicos y betabloqueantes. Accupril es eficaz para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva si se lo administra concomitantemente con un diurético y/o con un glucósido cardíaco.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Descripción
El clorhidrato de quinarpil es la sal de quinapril, el etiléster de un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), quinaprilato.

Farmacocinética y Metabolismo:
Después de la administración oral se observa un pico de concentración a la hora.
El nivel de absorción es de 60% basado en la recuperación del quinapril y de sus metabolitos en orina.
El 38% del quinapril administrado oralmente está sistemáticamente disponible como quinaprilato. El quinapril tiene una vida media plasmática aparente de 1 hora. La concentración plasmática máxima del quinaprilato se produce aproximadamente dos horas después de la dosis oral del quinapril.
El quinaprilato es eliminado primariamente por excreción renal y tiene una vida media de aproximadamente tres horas.
Tanto el quinapril, como el quinaprilato circulan en el plasma unidos a proteínas en aproximadamente un 97%.
En pacientes con insuficiencia renal, el tiempo de eliminación media del quinaprilato aumenta mientras decrece el clearance de creatinina.
Estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal en estadio terminal con hemodiálisis crónica o con diálisis peritoneal continua ambulatoria, indican que la diálisis tiene un mínimo efecto en la eliminación del quinapril y del quinaprilato.
Hay una correlación lineal entre el clearance de quinaprilato plasmático.
La eliminación del quinaprilato está también reducida en pacientes ancianos (≥ de 65 años) y se correlaciona bien con el nivel de la función renal (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

Las concentraciones de quinaprilato están reducidas en pacientes con cirrosis alcohólica debido a la imposibilidad de desesterificar el quinapril.
Los estudios hechos en ratas indican que ni el quinapril ni el quinaprilato atraviesan la barrera hematoencefálica.
La administración de 10 a 40 mg de quinapril a pacientes con leve a severa hipertensión da como resultado una reducción tanto de la presión del paciente sentado como parado, con un mínimo efecto sobre la frecuencia cardíaca.
La actividad antihipertensiva comienza dentro de la hora y con un efecto pico que se mantiene por dos a cuatro horas después de la dosis. El mantenimiento del máximo efecto de la disminución de la presión requiere dos semanas de tratamiento en algunos pacientes. A las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen durante 24 horas en el intervalo de dosis y durante la terapia continua.
Pruebas hemodinámicas en pacientes con hipertensión han indicado que la reducción de la presión sanguínea producida por el quinapril es acompañada por una reducción en la resistencia periférica y en la resistencia vascular renal sin cambios o con pequeños cambios en la frecuencia cardíaca, en el índice cardíaco, en el flujo sanguíneo renal, en la filtración glomerular promedio o filtración fraccionada.
La terapia concomitante con diuréticos tiazídicos y/o la adición de beta bloqueantes aumenta el efecto antihipertensivo del quinapril en comparación al logrado con el agente solo.
El efecto terapéutico parece ser el mismo tanto en pacientes ancianos (≥ 65 años) como en pacientes jóvenes recibiendo las mismas dosis diarias, sin incremento de los efectos adversos en pacientes ancianos.
El quinapril administrado a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva reduce la resistencia vascular periférica, presión arterial, presión diastólica y sistólica, presión capilar pulmonar y aumenta el gasto cardíaco.
En 149 pacientes después de ser sometidos a un bypass coronario fueron tratados con quinapril de 40 mg y se comprobó que redujeron la incidencia de isquemias postquirúrgicas comparados con un grupo placebo durante un año de seguimiento.
En pacientes con insuficiencia coronaria documentada pero sin hipertensión manifiesta o insuficiencia cardíaca, el quinapril mejora la función endotelial anormal medida en arterias coronarias y braquiales.
El quinapril aumenta la función endotelial por mecanismos que llevan al aumento de la disponibilidad de óxido nítrico. La disfunción endotelial es considerada un mecanismo fisiopatológico subyacente en la enfermedad coronaria. La significación clínica de la mejora en la función endotelial no ha sido establecida.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

***Hipertensión*:**

Monoterapia: La dosis inicial de quinapril recomendada para pacientes que no están recibiendo diuréticos es de 10 ó 20 mg una vez por día. De acuerdo con la respuesta clínica, la dosis puede titularse (duplicando la dosis) hasta una dosis de mantenimiento de 20 ó 40 mg/día administrados habitualmente en forma de dosis única, aunque puede subdividirse en dos tomas. Como norma, los ajustes de la posología deberán efectuarse a intervalos de cuatro semanas. El control prolongado se mantiene en la mayoría de los pacientes con una posología en forma de dosis diaria única. Ha habido pacientes tratados con dosis de quinapril de hasta 80 mg por día.
Diuréticos concomitantes: Para los pacientes que deben continuar el tratamiento con diuréticos, la dosis inicial de quinapril recomendada es de 5 mg, que posteriormente se titulará (según lo expuesto más arriba) hasta lograr la respuesta óptima (ver Interacciones con otras drogas).
Insuficiencia renal: Los datos cinéticos indican que la vida media de eliminación aparente del quinaprilato aumenta en la medida en que disminuye el clearance de creatinina. Las dosis iniciales recomendadas, basándose en datos clínicos y farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia renal, son las siguientes:

Clearance de Creatinina (ml/min)	Máxima posología inicial recomendada (mg)
>60	10
30 - 60	5
10 - 30	2,5
<10	*

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

* No existe por ahora experiencia suficiente que permita formular recomendaciones específicas sobre la posología para estos pacientes.

La sola edad no parece afectar el perfil de eficacia o de seguridad del quinapril. Por consiguiente, la dosis inicial de quinapril recomendada para pacientes de edad avanzada es de 10 mg administrados una vez por día, seguido de titulación hasta obtener la respuesta óptima.
Insuficiencia cardíaca congestiva: El quinapril está indicado como tratamiento coadyuvante con diuréticos y/o con glucósidos cardíacos. La dosis inicial recomendada en caso de insuficiencia cardíaca es 5 mg una o dos veces por día, a continuación de la cual el paciente deberá ser monitoreado atentamente para detectar una eventual hipotensión sintomática. Si la dosis inicial del quinapril es bien tolerada, los pacientes pueden titularse hasta alcanzar la dosis efectiva, usualmente 10 a 40 mg por día administrados en dos tomas junto con el tratamiento concomitante.
Insuficiencia renal: Los datos de cinética indican que la eliminación del quinapril es dependiente de la función renal. La dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg en pacientes con un clearance de creatinina mayor de 30 ml/min y de 2,5 mg en pacientes con un clearance de creatinina menor de 30 ml/min. Si la dosis inicial es bien tolerada, el quinapril puede administrarse el día siguiente en un régimen de dos tomas diarias. En ausencia de hipotensión excesiva o deterioro significativo de la función renal, la dosis puede ser incrementada a intervalos semanales basados en la respuesta clínica y hemodinámica.

CONTRAINDICACIONES
El quinapril está contraindicado en pacientes hipersensibles a este medicamento y en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado a un tratamiento anterior con un inhibidor de la ECA. No se ha evaluado aún la sensibilidad cruzada con otros inhibidores de la ECA.
El quinapril también está contraindicado en mujeres embarazadas, con intenciones de quedar embarazadas o con potencial de fertilidad que no estén usando medidas anticonceptivas adecuadas. El quinapril 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 PRECAUCIONES).
No administre aliskireno con quinapril en pacientes diabéticos.

ADVERTENCIAS
Angioedema de cabeza y cuello: Existen informes sobre angioedema en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: de acuerdo con estos informes, se los ha observado en el 0,1% de los pacientes que recibían quinapril. Si se presentara estridor laríngeo o angioedema facial, lingual o de la glotis, deberá interrumpirse de inmediato el tratamiento con el quinapril y el paciente deberá ser tratado apropiadamente de acuerdo con los cuidados médicos establecidos y se lo vigilará atentamente hasta la desaparición del edema. Cuando la tumefacción está circunscripta a la cara y los labios, en general la condición se resuelve sin tratamiento, los antihistamínicos pueden resultar útiles para el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con complicación laríngea puede ser fatal. Cuando se encuentre comprometida la lengua, la glotis o la laringe con probabilidades de una obstrucción de las vías respiratorias, se aplicará rápidamente el tratamiento de emergencia que deberá incluir, pero no limitarse a, la administración subcutánea de solución de adrenalina (epinefrina) 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) (ver REACCIONES ADVERSAS).
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 están recibiendo inhibidores de la ECA.
Hipotensión: Raras veces se ha observado hipotensión sintomática en pacientes con hipertensión no complicada que fueron tratados con quinapril, pero es una posible consecuencia del tratamiento inhibidor de la ECA en pacientes con depleción del cociente sal / volumen como por ejemplo los previamente tratados con diuréticos, los sometidos a restricción dietética de sal o los que están recibiendo diálisis. En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que se encuentran bajo riesgo de hipotensión excesiva, el tratamiento con el quinapril se

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

iniciará en la dosis recomendada bajo estricta supervisión médica; estos pacientes deberán ser seguidos atentamente durante las dos primeras semanas de tratamiento y cada vez que se aumente la dosis de quinapril.
Si se produjera hipotensión sintomática se colocará al paciente en posición supina y, en caso de necesidad, se le administrará una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para la continuación del tratamiento; pero si se diera esta contingencia se deberá considerar la conveniencia de reducir la dosis del quinapril o las dosis de un eventual tratamiento concomitante con diuréticos. Los pacientes que ya están recibiendo un diurético al momento de iniciarse el tratamiento con quinapril pueden desarrollar hipotensión sintomática. Los pacientes que estén recibiendo un diurético, es importante que, de ser posible, interrumpan el diurético desde dos o tres días antes de iniciar con el quinapril. Si el quinapril solo no controla la presión arterial, se retomará el tratamiento diurético. Si no resulta posible suspender el tratamiento diurético, el quinapril se comenzará con la dosis inicial más baja.
Neutropenia/Agranulocitosis: Rara vez se ha asociado a los inhibidores de la ECA con agranulocitosis y depresión de la médula ósea con hipertensión no complicada, pero con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si además tienen enfermedad del colágeno vascular. La agranulocitosis ha sido raramente reportada durante el tratamiento con el quinapril. Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, en caso de pacientes con enfermedad del colágeno vascular, con enfermedad renal o con ambas enfermedades, deberá considerarse la conveniencia de un monitoreo del recuento leucocitario.

PRECAUCIONES
Generales
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, discontinue Accupril 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, discontinue Accupril, salvo que se considere para salvar la vida de la madre. Ciertos exámenes fetales pueden ser apropiados, según 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* a Accupril debido a la hipotensión, oliguria e hiperpotasemia (ver PRECAUCIONES, Uso Pediátrico). No se observaron efectos teratogénicos con Accupril 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.
Hemodiálisis: La experiencia clínica ha demostrado que los pacientes en hemodiálisis que utilizan determinadas membranas de alto flujo (como, por ejemplo, membranas de poliacrilnitrilo) pueden tener reacciones de tipo anafiláctico si reciben simultáneamente un tratamiento con inhibidores de la ECA. Se deberá evitar esta combinación, utilizando drogas antihipertensivas alternativas o membranas alternativas para la hemodiálisis.
Función renal: En individuos susceptibles pueden esperarse alteraciones de la función renal como consecuencia del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal podría depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, puede asociarse con oliguria, con azoemia progresiva o con ambas cosas, y raramente con insuficiencia renal aguda y/o con un desenlace fatal.
La vida media del quinaprilato se prolonga en la medida en que disminuye el clearance de creatinina. Los pacientes con un clearance de creatinina < 60 ml/min necesitan una dosis inicial del quinapril más baja (ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION). La posología de estos pacientes se deberá ir titulando en sentido ascendente

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

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

sobre la base de la respuesta terapéutica, y se deberá monitorear cuidadosamente la función renal, si bien los estudios iniciales no indican que el quinapril produzca un ulterior deterioro de la función renal.
En estudios clínicos de pacientes hipertensos con estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal, se ha observado en algunos pacientes aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica a continuación de un tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos aumentos eran casi siempre reversibles si se suspendía el inhibidor de la ECA o el tratamiento diurético. En pacientes con estas características se deberá monitorear la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.
En algunos pacientes con hipertensión o con insuficiencia cardíaca, sin aparente enfermedad vascular preexistente, se han producido aumento de la urea y de la creatinina sérica, habitualmente de poca magnitud y transitorios, especialmente cuando el quinapril se administraba en forma concomitante con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con deterioro renal preexistente. Puede resultar necesaria la disminución de la dosis o la suspensión del quinapril, del diurético o de ambos.
Hiperpotasemia y diuréticos ahorradores de potasio: Como sucede con otros inhibidores de la ECA, en los pacientes tratados con el quinapril solo, pueden encontrarse aumentados los niveles de potasio sérico. El quinapril, administrado concomitantemente, puede reducir la hipopotasemia inducida por los diuréticos tiazídicos. El quinapril ha sido estudiado como tratamiento concomitante de diuréticos ahorradores de potasio. Teniendo en cuenta el posible riesgo de una potenciación del efecto de incrementar el potasio sérico, es aconsejable iniciar con precaución el tratamiento combinado con diuréticos que no disminuyen el potasio, y monitorear atentamente los niveles de potasio sérico del paciente.
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 deberá proceder con precaución cuando los pacientes sean sometidos a cirugía mayor o a anestesia, ya que se ha comprobado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina bloquean la formación de angiotensina II como consecuencia de la liberación compensatoria de renina. Esto puede provocar hipotensión, posible de corregir mediante expansión del volumen.
Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad: El quinapril no tuvo efectos carcinogénicos en ratones ni ratas cuando se lo administró en dosis de hasta 75 ó 100 mg/kg/día (50 y 60 veces la máxima dosis diaria para el ser humano, respectivamente) durante 104 semanas. Ni el quinapril ni el quinaprilato fueron mutagénicos en el ensayo bacteriano de Ames, con o sin activación metabólica. El quinapril también dio resultados negativos en los siguientes estudios toxicológicos genéticos: mutación puntual de célula de mamífero *in vitro*, intercambio de cromátides hermanas en células de mamífero cultivadas, test de micronúcleos en ratones, aberración cromosómica *in vitro* con células pulmonares V79 cultivadas, y un estudio citogenético *in vivo* con médula ósea de rata. No se comprobaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas, con dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 veces la máxima dosis diaria para el ser humano).
No se observaron efectos fetotóxicos ni teratógenos en ratas con dosis muy altas de quinapril del orden de los 300 mg/kg/día (180 veces la máxima dosis diaria para el ser humano), no obstante la toxicidad materna con la dosis de 150 mg/kg/día. El peso corporal de las crías se encontraba disminuido en ratas tratadas cuando ya estaba avanzada la gestación y durante la lactancia con dosis de 25 mg/kg/día o más. El quinapril no fue teratógeno en el conejo; sin embargo ya se había observado con otros inhibidores de la ECA, en algunos conejos se observó toxicidad materna y embriotoxicidad con dosis muy bajas del orden de 1 mg/kg/día.
Lactancia: Con la leche humana se secretan inhibidores de la ECA en proporciones limitadas. Por esta razón se debe proceder con cautela cuando se deba administrar el quinapril a una madre que esté amamantando.
Uso pediátrico:
Recién nacidos con antecedentes de exposición *in utero* a Accupril:
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.

Información para los pacientes:

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Embarazo: Las mujeres en edad fértil deben ser informadas sobre las consecuencias de la exposición a Accupril 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 quinapril. 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 labios o la lengua, dificultad para tragar o respirar), de inmediato deberán dejar de tomar quinapril 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 quinapril. 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 quinapril. 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 con otras drogas:
Tetraciclina: La administración simultánea de tetraciclina y quinapril reduce la absorción de tetraciclina en aproximadamente un 28% a un 37%. La disminución de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio como excipiente en la formulación de Accupril.
Litio: Hay informes sobre aumento de los niveles de litio sérico y síntomas de intoxicación con litio en pacientes que recibían concomitantemente litio e inhibidores de la ECA, debido a que estos agentes causan pérdida de sodio. Cuando se deban administrar simultáneamente ambas drogas se procederá con precaución y monitoreando frecuentemente los niveles de litio sérico. Si además se utiliza un diurético, puede incrementarse el riesgo de intoxicación con litio.
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.
Tratamiento concomitante con diuréticos: Como ocurre con otros inhibidores de la ECA, los pacientes tratados con diuréticos, especialmente aquellos en los que el tratamiento con diuréticos se ha iniciado recientemente, pueden en algunos casos experimentar una reducción excesiva de la presión arterial después de comenzar el tratamiento con quinapril. Los efectos hipotensivos subsiguientes a la primera dosis del quinapril pueden minimizarse interrumpiendo el diurético algunos días antes de la iniciación del tratamiento. Si no resultara posible interrumpir el diurético, se reducirá la dosis inicial del quinapril. Si se continúa con el diurético, se brindará supervisión médica por un lapso de hasta dos horas después de la dosis inicial de quinapril.
Agentes que aumentan el potasio sérico: Si estuviera indicado el tratamiento concomitante del quinapril con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo espironolactona, triamtirene o amilorida), suplementos de potasio, o sustitutos de la sal que contienen potasio, se los utilizará con precaución y con un adecuado monitoreo del potasio sérico.

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

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 agentes: No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes cuando el quinapril se utilizó concomitantemente con propanolol, hidroclorotiazida, digoxina, cimetidina, warfarina o atorvastatina.
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 quinapril y otros agentes que afecten el RAS.
No coadministre aliskireno con quinapril en pacientes diabéticos. Evite el uso de aliskireno con quinapril en pacientes con deterioro renal (tasa de filtración glomerular, GFR, <60 ml/min).

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinarias
La capacidad para realizar actividades, tales como conducir vehículos u operar maquinarias, se puede ver alterada, especialmente al inicio de la terapia de quinapril.

REACCIONES ADVERSAS
La inocuidad del quinapril se ha evaluado en 4960 sujetos y pacientes, habiendo sido bien tolerado. De estos pacientes, 3203, incluidos 655 pacientes de edad avanzada, participaron de ensayos clínicos controlados. La inocuidad del quinapril en el largo plazo ha sido evaluada en más de 1400 pacientes tratados durante un año o más.
Los efectos adversos fueron en general leves y transitorios. Las reacciones clínicas adversas más frecuentes fueron cefalea (7,2%), vértigo (5,5%), tos (3,9%), fatiga (3,5%), rinitis (3,2%), náuseas y/o vómitos (2,8%) y mialgia (2,2%). Debe señalarse que la tos es no productiva y persistente, y que se resuelve tras la interrupción del tratamiento.
Se requirió la interrupción del tratamiento a causa de efectos adversos en el 5,2% de los pacientes tratados con el quinapril en estudios clínicos controlados.
A continuación se presentan los efectos adversos observados en el 1% o más de los 3203 pacientes que en estudios clínicos controlados fueron tratados con el quinapril, con un diurético concomitante o sin él. Con fines de comparación se muestra la incidencia de efectos adversos en un subgrupo de 655 pacientes de 65 años o más. También se presenta un subgrupo de 2005 pacientes que en ensayos clínicos controlados fueron tratados con monoterapia con el quinapril para la hipertensión.

Porcentaje de pacientes en estudios controlados

Efectos Adversos	Quinapril ± Diurético Total n=3203*	>65 años n=655	Monoterapia % n=2005**	Placebo % n=579**
Cefalea	7,2	4,0	8,1	16,9
Vértigo	5,5	6,6	4,1	4,3
Tos	3,9	4,1	3,2	1,4
Fatiga	3,5	3,5	3,2	2,1
Rinitis	3,2	2,1	3,2	4,5
Náuseas y/o vómitos	2,8	3,8	2,3	2,6
Mialgia	2,2	1,2	1,7	3,3
Diarrea	2,0	2,4	1,9	1,0
Precordialgia	2,0	1,8	1,2	1,9
Infección resp. superior	2,0	0,6	2,3	2,2
Dolor abdominal	1,9	1,8	2,0	2,2
Infección viral	1,8	0,6	2,0	2,4
Dispepsia	1,6	1,2	1,9	1,2
Disnea	1,5	2,3	0,9	0,5
Dolor de espalda	1,4	1,7	1,3	1,0

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

Astenia	1,3	1,4	1,0	1,0
Faringitis	1,3	0,5	1,5	1,9
Insomnio	1,3	0,8	1,3	0,7
Hipotensión	1,1	1,8	1,0	0
Sinusitis	1,1	0,3	1,2	2,4
Parestesia	1,1	0,9	1,0	0,9
Bronquitis	1,0	0,8	0,9	1,2

* Incluye 454 pacientes tratados por insuficiencia cardíaca congestiva.
**Incluye pacientes tratados solamente por hipotensión.

A continuación se describen los eventos adversos observados en el 0,5% al 1,0%, o con menor frecuencia, de los 4847 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión tratados con quinapril (con diurético concomitante o sin él) que participaron en estudios clínicos controlados y no controlados y durante la experiencia posterior a la comercialización (los eventos raros están descriptos en itálica). Los eventos adversos pueden estar probable, posible o definitivamente relacionados o con relación desconocida con el tratamiento con Accupril.
Generales: dolor de espalda, malestar, infecciones virales, *reacción anafilactoidea.*
Cardiovasculares: palpitaciones, vasodilatación, taquicardia, *angina de pecho, insuficiencia cardíaca, hiperpotasemia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, crisis hipertensiva, hipotensión ortostática, alteraciones del ritmo cardíaco, shock cardiogénico.*
Hematológicos: *anemia hemolítica.*
Gastrointestinales: flatulencia, sequedad bucal o de la garganta, constipación, *hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, anormalidad en los análisis de función hepática, dispepsia.*
Nerviosos/psiquiátricos: vértigo, nerviosismo, depresión, somnolencia, síncope, insomnio, parestesia.
Cutáneos: prurito, aumento de la transpiración, erupción cutánea, alopecia, pénfigo, *dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, dermatopolimiositis.*
Urogenitales: infección del tracto urinario, impotencia, *insuficiencia renal aguda, agravamiento de la insuficiencia renal.*
Congénitos, familiares y genéticos: ver CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES.
Otros: Edema, artralgia, ambliopía, *agranulocitosis, hepatitis, trombocitopenia.*

Eventos infrecuentes (<0,5%): Se ha informado angioedema en pacientes tratados con el quinapril (0,1%) (ver ADVERTENCIAS). Si bien se ha observado rara vez en ensayos clínicos con quinapril, existen informes de neumonitis eosinofílica, hepatitis o insuficiencia hepática con otros inhibidores de la ECA.
Hallazgos clínicos en los tests de laboratorio: Se han informado casos infrecuentes de agranulocitosis y neutropenia y sin que conste la relación causal del quinapril (ver ADVERTENCIAS).
Hiperpotasemia: ver PRECAUCIONES.
Creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo: Se han observado aumentos (>1,25 veces el límite normal superior) de la creatinina sérica y del nitrógeno ureico sanguíneo en el 2%, respectivamente, de los pacientes tratados con el quinapril solo. Estos aumentos a menudo se revertían al continuar el tratamiento.

SOBREDOSIFICACIÓN
La DL50 del quinapril en ratones y ratas oscila entre 1,440 y 4,280 mg/kg.
No existe información específica sobre el tratamiento de la sobredosificación con quinapril. La manifestación clínica más probable es la sintomatología atribuible a hipotensión severa, que normalmente debe tratarse con expansión intravenosa del volumen. El tratamiento es sintomático y de apoyo, acorde con los cuidados médicos establecidos.
La hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen poco efecto sobre la eliminación del quinapril y el quinaprilato.
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

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

A.N.M.A.T. FOLIO 49 MESA DE ENTRADAS

PRESENTACIÓN
Envases con 28 comprimidos recubiertos.

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

CONSERVACIÓN
Conservar a temperatura no mayor a 25°C.

Especialidad Medicial autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.071

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/Sep/2012

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

PFIZER S.R.L.
VERÓNICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL