



ACCUPRIL®
(Quinapril)

Tabletas Recubiertas

ADVERTENCIA: TOXICIDAD FETAL

- Cuando se detecta el embarazo, discontinuar ACCUPRIL tan pronto como sea posible.
- Los fármacos que actúan directamente sobre el sistema renina-angiotensina pueden causar daño y muerte al feto en desarrollo. Ver Precauciones: Toxicidad fetal

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

ACCUPRIL 10 mg Tabletas Recubiertas
ACCUPRIL 20 mg Tabletas Recubiertas
ACCUPRIL 40 mg Tabletas Recubiertas

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta recubierta de ACCUPRIL 10 mg, 20 mg y 40 mg contiene:
Clorhidrato de Quinapril equivalente a 10 mg, 20 mg y 40 mg de quinapril, respectivamente.

Excipiente(s)

Para obtener una lista completa de excipientes, ver sección 13.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Administración oral

4. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta recubierta

5. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción: Quinapril es desesterificado al metabolito principal, quinaprilato, el cual es un inhibidor de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina ECA en humanos y animales. ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I al vasoconstrictor, angiotensina II. El efecto de quinapril en la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) parece ser el resultado principalmente de la inhibición de la actividad de la ECA circulante y los tejidos, reduciendo de ese modo la formación de angiotensina II. Quinapril inhibe la elevación de la presión sanguínea causada por la angiotensina I administrados por vía intravenosa, pero no tiene ningún efecto sobre la respuesta presora a la angiotensina II, norepinefrina o epinefrina. La angiotensina II también estimula la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, lo que facilita la reabsorción renal de sodio y fluidos. La reducción de la secreción de aldosterona por quinapril puede dar lugar a un pequeño aumento del potasio sérico. En los ensayos clínicos de hipertensión controlada, el tratamiento con ACCUPRIL sólo resultó en aumento medio en potasio de 0,07 mmol/L (ver PRECAUCIONES). La eliminación de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un aumento de la actividad de renina en plasmática (ARP).

Mientras que el principal mecanismo del efecto antihipertensivo se cree que es a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, quinapril ejerce acciones antihipertensivas incluso en pacientes con hipertensión con renina baja. ACCUPRIL fue un antihipertensivo eficaz en todas las razas estudiadas, a pesar de que fue algo menos eficaz en los pacientes de raza negra (por lo general un grupo predominantemente de renina baja) que en otras razas. ECA es idéntica a quininasa II, una enzima que degrada la bradiquinina, un potente péptido vasodilatador; si los niveles elevados de bradiquinina desempeñan un papel en el efecto terapéutico de quinapril debe ser dilucidado.

Farmacocinética y Metabolismo: Tras la administración oral, las concentraciones máximas de quinapril plasmáticas se observan dentro de una hora. Sobre la base de la recuperación de quinapril y sus metabolitos en la orina, el grado de absorción es al menos 60%. La tasa y el grado de absorción de quinapril se disminuyen moderadamente (aproximadamente 25-30%) cuando se administran tabletas de ACCUPRIL durante una comida rica en grasas. Después de la absorción, quinapril es desesterificado a su metabolito activo principal, quinaprilato (alrededor del 38% de la dosis oral), y otros metabolitos inactivos menores. Después de múltiples dosis orales de ACCUPRIL, se produce una vida media de acumulación efectiva de quinaprilato de aproximadamente 3 horas y las concentraciones plasmáticas pico de quinaprilato se observan aproximadamente 2 horas después de la dosis. Quinaprilato se elimina principalmente por excreción renal, hasta el 96% de una dosis IV, y tiene una vida media de eliminación plasmática de aproximadamente 2 horas y una fase terminal prolongada con una vida media de 25 horas. La farmacocinética de quinapril y quinaprilato son lineales en un rango de dosis única de 5-80 mg de dosis y 40 - 160 mg en dosis diarias múltiples. Aproximadamente el 97% de quinapril o quinaprilato circulante en el plasma está unido a proteínas.

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación de quinaprilato aumenta a medida que disminuye la depuración de creatinina. Existe una correlación lineal entre la depuración plasmática de quinaprilato y la depuración de creatinina. En los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, la hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal continua ambulatoria tiene poco efecto sobre la eliminación de quinapril y quinaprilato. La eliminación de quinaprilato podrá reducirse en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en aquellos con insuficiencia cardíaca, esta reducción es atribuible a la disminución de la función renal (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Las concentraciones de quinaprilato son reducidos en pacientes con cirrosis alcohólica debido a la desesterificación alterada de quinapril. Los estudios en ratas indican que quinapril y sus metabolitos no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Farmacodinámica y Efectos Clínicos

Hipertensión: Dosis únicas de 20 mg de ACCUPRIL proporcionan más del 80% de inhibición de la ECA plasmática durante 24 horas. La inhibición de la respuesta presora a la angiotensina I es de más corta duración, con una dosis de 20 mg proporcionando 75% de inhibición durante unas 4 horas, 50% de inhibición por alrededor de 8 horas, y el 20% de inhibición a las 24 horas. Con la administración crónica, sin embargo, hay una inhibición considerable de los niveles de angiotensina II a las 24 horas en dosis de 20-80 mg.

La administración de 10 a 80 mg de ACCUPRIL a los pacientes con hipertensión leve a severa resulta en una reducción de la presión sanguínea sentado y de pie a aproximadamente la misma medida con un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca. La hipotensión postural sintomática es poco frecuente, aunque puede ocurrir en pacientes con empobrecimiento de sal y/o volumen (ver ADVERTENCIAS). La actividad antihipertensiva comienza en 1 hora con efectos máximos generalmente alcanzados a las 2 a 4 horas después de la administración. Durante la terapia crónica, la mayor parte del efecto reductor de la presión sanguínea de una dosis administrada se obtiene en 1-2 semanas. En estudios de dosis múltiples, 10-80 mg por día en dosis única o dividida disminuyó la presión sanguínea sistólica y diastólica durante el intervalo de dosis, con un efecto mínimo de alrededor de 5-11/3-7 mm Hg. El efecto mínimo representa aproximadamente el 50% del efecto máximo. Mientras que la relación dosis-respuesta es relativamente plana, las dosis de 40-80 mg fueron algo más efectivas en el punto más bajo que en 10-20 mg, y la dosis de dos veces al día tendió a producir una presión arterial mínima algo inferior a la dosis una vez al día con la misma dosis total. El efecto antihipertensivo de ACCUPRIL continúa durante el tratamiento a largo plazo, sin evidencia de pérdida de eficacia.

Las evaluaciones hemodinámicas en pacientes con hipertensión indican que la reducción de la presión arterial producida por quinapril se acompaña de una reducción de la resistencia periférica total y la resistencia vascular renal con poco o ningún cambio en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, o fracción de filtración.

El uso de ACCUPRIL con un diurético tiazida brinda un efecto reductor de la presión arterial mayor que el observado con cada fármaco por separado.

En los pacientes con hipertensión, ACCUPRIL 10-40 mg fue similar en eficacia al captopril, enalapril, propanolol y los diuréticos tiazida.

Los efectos terapéuticos parecen ser los mismos para los adultos mayores (≥ 65 años de edad) y pacientes jóvenes tratados con las mismas dosis diarias, sin aumento en los eventos adversos en pacientes ancianos.

Insuficiencia cardíaca: En un ensayo controlado con placebo con pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con digital y diuréticos, quinaprilato parenteral, el metabolito activo de quinapril, redujo la presión capilar pulmonar y la resistencia vascular sistémica y aumentó el gasto/índice cardíaco. Se observaron efectos hemodinámicos similares favorables con quinapril oral en ensayos controlados basales, y tales efectos parecen mantenerse durante la terapia con quinapril oral crónica. Quinapril redujo la resistencia vascular renal, hepática y aumentó el flujo sanguíneo renal y hepático, con una tasa de filtración glomerular inalterada.

Se ha observado una relación dosis respuesta significativa para mejorar la tolerancia al ejercicio máximo con la terapia de ACCUPRIL. Los efectos beneficiosos de la gravedad de la insuficiencia cardíaca, medida por la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y Calidad de vida y en los síntomas de disnea, fatiga y edema fueron evidentes después de 6 meses en un estudio doble ciego, controlado con placebo. Se mantuvieron efectos favorables hasta los dos años de terapia de etiqueta abierta. Los efectos de quinapril en la mortalidad a largo plazo en la insuficiencia cardíaca no han sido evaluados.

6. INDICACIONES Y USOS

6.1 Hipertensión

ACCUPRIL está indicado para el tratamiento de la hipertensión, para disminuir la presión arterial. Disminuir la presión arterial reduce el riesgo de eventos cardiovasculares mortales y no mortales, principalmente las apoplejías y los infartos de miocardio. Se han observado estos beneficios en ensayos controlados de medicamentos antihipertensivos de una amplia variedad de clases farmacológicas, incluida la clase a la cual este medicamento pertenece principalmente. No existen ensayos controlados que demuestren la reducción del riesgo con ACCUPRIL.

El control de la presión arterial elevada debe formar parte de un programa integral de manejo del riesgo cardiovascular, que incluya, según sea apropiado, el control de lípidos, el manejo de la diabetes, un tratamiento antitrombótico, el cese del tabaquismo, ejercicio y una ingesta limitada de sodio. Muchos pacientes requieren más de un medicamento para alcanzar los objetivos de presión arterial. Para obtener recomendaciones específicas sobre los objetivos y el manejo, consulte las guías publicadas, como las del Comité del Programa de Educación Nacional Conjunto sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de la Presión Arterial Elevada (JNC, por sus siglas en inglés).

Se ha demostrado en ensayos controlados aleatorizados que numerosos medicamentos antihipertensivos, de una variedad de clases farmacológicas y con diferentes mecanismos de acción, reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, y puede inferirse que lo que produce la mayoría de estos beneficios es la reducción de la presión arterial, y no otra propiedad farmacológica de los medicamentos. El beneficio cardiovascular más importante y coherente ha sido la reducción del riesgo de accidente cardiovascular, pero también se han observado con regularidad reducciones en los infartos de miocardio y en la mortalidad cardiovascular.

La presión sistólica o diastólica elevada causa un incremento del riesgo cardiovascular; además, a mayor presión arterial, mayor es el riesgo absoluto por mmHg, en consecuencia, pequeñas reducciones de la hipertensión severa pueden brindar un beneficio sustancial. La disminución del riesgo relativo que acompaña a las reducciones de la presión arterial es similar en las poblaciones con riesgo absoluto variable, por lo tanto, el beneficio absoluto es mayor en los pacientes cuyo riesgo es más elevado, independientemente de su hipertensión (por ejemplo, los pacientes con diabetes o hiperlipidemia), y se espera que estos pacientes se beneficien de un tratamiento más agresivo para un objetivo de menor presión arterial.

Algunos medicamentos antihipertensivos tienen menores efectos en la presión sanguínea (como monoterapia) en los pacientes de raza negra, y muchos medicamentos antihipertensivos tienen indicaciones y efectos adicionales aprobados (p.ej.: para la angina, la insuficiencia cardíaca, o la enfermedad renal diabética). Estas consideraciones pueden servir como guía para la selección del tratamiento.

ACCUPRIL puede ser utilizado sólo o en combinación con diuréticos tiazida.

6.2 Insuficiencia cardíaca

ACCUPRIL está indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca como terapia complementaria cuando se añade a la terapia convencional, incluidos diuréticos y/o digitales.

En el uso de ACCUPRIL, se debe considerar el hecho de que otro inhibidor de la ECA, captopril, ha provocado la agranulocitosis, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o enfermedad vascular del colágeno. Los datos disponibles son insuficientes para demostrar que ACCUPRIL no tiene un riesgo similar (ver ADVERTENCIAS).

Angioedema en pacientes de raza negra: Se ha informado que los pacientes de raza negra que reciben monoterapia con inhibidores de la ECA tienen una mayor incidencia de angioedema comparados con los de otras razas. También hay que señalar que en los ensayos clínicos controlados los inhibidores de la ECA tienen un efecto sobre la presión arterial que es menor en los pacientes de raza negra que en los de otras razas.

7. CONTRAINDICACIONES

ACCUPRIL está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este producto y en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con tratamiento previo con un inhibidor de la ECA.

ACCUPRIL está contraindicado en combinación con un inhibidor de la neprilisina (por ejemplo, sacubitril). No administre ACCUPRIL dentro de las 36 horas de cambiar hacia o desde sacubitril/valsartán, un inhibidor de la neprilisina (ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES).

No coadministre ACCUPRIL con aliskireno en pacientes diabéticos.

8. ADVERTENCIAS

8.1 Reacciones anafilactoides y posiblemente reacciones relacionadas

Es de suponer que debido a que los inhibidores de la ECA afectan el metabolismo de los eicosanoides y polipéptidos, incluyendo la bradiquinina endógena, los pacientes que reciben inhibidores de la ECA (incluyendo ACCUPRIL) pueden estar sujetos a una variedad de reacciones adversas, algunas de ellas graves.

Angioedema de cabeza y cuello: Se ha informado angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y laringe en pacientes tratados con inhibidores de la ECA y se ha observado en el 0,1% de los pacientes que recibieron ACCUPRIL.

En dos ensayos clínicos post-comercialización de tamaño similar de EE.UU. que, en conjunto, enrolaron más de 3.000 pacientes de raza negra y más de 19.000 de otras razas, se informó angioedema en un 0,30% y 0,55% de los de raza negra (en el estudio 1 y 2, respectivamente) y el 0,39% y 0,17% de otras razas.

El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. Si se produce estridor laríngeo o angioedema de la cara, lengua o glotis, el tratamiento con ACCUPRIL debe interrumpirse inmediatamente, y el paciente deber ser tratado de acuerdo a la atención médica aceptada, y observado cuidadosamente hasta que la inflamación desaparezca. En los casos en que la inflamación se limita a la cara y los labios, la condición generalmente se resuelve sin tratamiento, los antihistamínicos pueden ser útiles en el alivio de síntomas. **Cuando hay inclusión de la lengua, glotis o laringe que probablemente causa la obstrucción de las vías respiratorias, se debe administrar de inmediato la terapia de emergencia incluyendo, sin limitarse a, la solución de epinefrina subcutánea 1:1000 (0,3 a 0,5 ml)** (ver REACCIONES ADVERSAS).

Los pacientes que toman un inhibidor diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR) en terapia concomitantemente (por ejemplo, temsirolimus) o un inhibidor de la neprilisina pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Angioedema intestinal: se ha informado 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 antecedentes de angioedema facial y los niveles de esterasa C-1 eran normales. El angioedema se diagnosticó mediante procedimientos incluyendo escáner CT abdominal o ultrasonido, o en la cirugía y los síntomas se resolvieron después de suspender 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.

Pacientes con una historia de angioedema: Los pacientes con una historia de angioedema no relacionado con la terapia con inhibidores de la ECA pueden tener un mayor riesgo de angioedema mientras reciben un inhibidor de la ECA (ver también CONTRAINDICACIONES).

Reacciones anafilactoides durante la desensibilización: Dos pacientes sometidos a tratamiento desensibilizante con veneno de himenópteros mientras recibían inhibidores de la ECA mantuvieron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. En los mismos pacientes, estas reacciones fueron evitadas cuando los inhibidores de la ECA fueron suspendidos temporalmente, pero reaparecieron con una re-exposición inadvertida.

Reacciones anafilactoides durante la exposición de la membrana: Se han informado reacciones anafilactoides en los pacientes dializados con membranas de alto flujo y tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA. Asimismo se han informado reacciones anafilactoides en pacientes sometidos a aféresis de lipoproteínas de baja densidad con absorción de sulfato de dextrano.

Insuficiencia Hepática: En raras ocasiones, los inhibidores de la ECA se han asociado a un síndrome que comienza con ictericia colestásica y progresa a necrosis hepática fulminante y la muerte (algunas veces). El mecanismo de este síndrome no se entiende. Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA que desarrollan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticas deben suspender el inhibidor de la ECA y recibir seguimiento médico adecuado.

Hipotensión: La hipotensión excesiva es rara en pacientes con hipertensión no complicada tratados con sólo ACCUPRIL. Los pacientes con insuficiencia cardíaca que recibieron ACCUPRIL suelen tener una cierta reducción de la presión arterial, pero la discontinuación del tratamiento debido a la hipotensión sintomática continua generalmente no es necesaria cuando se siguen las instrucciones de administración. Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). En estudios controlados, el síncope se observó en el 0,4% de los pacientes (N = 3203), esta incidencia fue similar a la observada para captopril (1%) y enalapril (0,8%).

Los pacientes con riesgo de hipotensión excesiva, a veces asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y raramente con insuficiencia renal aguda y/o muerte, son los pacientes con las siguientes condiciones o características: insuficiencia cardíaca, hiponatremia, terapia diurética de alta dosis, diuresis intensa reciente o aumento de la dosis de diuréticos, diálisis renal, o empobrecimiento severo del volumen y/o sal de cualquier etiología. Puede ser recomendable eliminar el diurético (excepto en pacientes con insuficiencia cardíaca), reducir la dosis de diurético o aumentar cuidadosamente la ingesta de sal (excepto en pacientes con insuficiencia cardíaca) antes de iniciar la terapia con ACCUPRIL en pacientes con riesgo de hipotensión excesiva, que son capaces de tolerar tales ajustes.

En pacientes con riesgo de hipotensión excesiva, el tratamiento con ACCUPRIL debe iniciarse bajo estricta supervisión médica. Estos pacientes deben ser seguidos de cerca durante las dos primeras semanas de tratamiento y siempre que la dosis de ACCUPRIL y/o diuréticos aumenta. Consideraciones similares pueden aplicarse a pacientes con cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular en quienes una disminución excesiva de la presión arterial podría ocasionar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce hipotensión excesiva, el paciente debe ser colocado en la posición supina y, si es necesario, recibir una infusión intravenosa de solución salina normal. Una respuesta hipotensora transitoria no es una contraindicación para dosis posteriores de ACCUPRIL, que generalmente puede administrarse sin dificultad una vez que la presión arterial se ha estabilizado. Si se produce hipotensión sintomática, una reducción de la dosis o la interrupción de ACCUPRIL o el diurético concomitante puede ser necesario.

Neutropenia/agranulocitosis: Otro inhibidor de la ECA, captopril, ha demostrado causar agranulocitosis y depresión de la médula ósea raramente en pacientes con hipertensión no complicada, pero con mayor frecuencia en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si también tienen una enfermedad vascular del colágeno, como lupus eritematoso sistémico o la esclerodermia. La agranulocitosis se produjo durante el tratamiento con ACCUPRIL en un paciente con antecedentes de neutropenia durante la terapia anterior con captopril. Los datos disponibles de los ensayos clínicos de ACCUPRIL son insuficientes para demostrar que, en pacientes sin reacciones previas a otros inhibidores de la ECA, ACCUPRIL no causa agranulocitosis en porcentajes similares. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, la vigilancia periódica de recuento de glóbulos blancos en pacientes con enfermedad vascular del colágeno y/o enfermedad renal debe ser considerada.

Toxicidad Fetal

El uso de fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina durante el segundo y tercer trimestre de embarazo disminuye la función renal del feto y aumenta la morbilidad fetal, neonatal y muerte. Resultados de oligohidramnios puede estar asociada con hipoplasia pulmonar fetal y deformaciones esqueléticas. Posibles efectos adversos neonatales incluyen hipoplasia craneal, anuria, hipotensión, insuficiencia renal y muerte. Cuando se detecta el embarazo, discontinuar ACCUPRIL tan pronto como sea posible. Estos efectos adversos son generalmente asociados al uso de estos fármacos en el segundo y tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los estudios epidemiológicos examinan anomalías en el feto después del uso expuesto a antihipertensivos en el primer trimestre, no se han distinguido fármacos que afecten el sistema renina-angiotensina a partir de otros agentes antihipertensivos. El manejo adecuado de la hipertensión durante el embarazo es importante para optimizar los resultados tanto para la madre y el feto.

En el caso poco probable de que no exista una alternativa adecuada a la terapia con fármacos que afecten el sistema renina-angiotensina para un paciente en particular, informar a la madre del riesgo potencial para el feto. Realizar exámenes seriados de ultrasonido para evaluar el ambiente intra-amniótico. Si se observa oligohidramnios, discontinuar ACCUPRIL a menos que se considere necesario para salvar la vida de la madre. Puede ser apropiado realizar pruebas al feto, basado en la semana de embarazo. Las pacientes y los médicos deben ser conscientes, sin embargo, que el oligohidramnios puede no aparecer hasta después de que el feto haya sufrido daño irreversible. Observar de cerca los bebés con antecedentes de exposición *in útero* a ACCUPRIL por hipotensión, oliguria e hiperkalemia (ver PRECAUCIONES, Uso Pediátrico). No se observaron efectos teratogénico de ACCUPRIL en estudios de ratas y conejas preñadas. Sobre una base de mg/kg, las dosis utilizadas fueron de hasta 180 veces (en ratas) y una vez (en conejas) la dosis máxima recomendada en humanos.

9. PRECAUCIONES

9.1 General

Función renal deteriorada: Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, los cambios en la función renal pueden ser previstos en los individuos susceptibles. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores de la ECA, incluyendo ACCUPRIL, puede estar asociado con oliguria y/o azotemia progresiva y rara vez insuficiencia renal aguda y/o muerte.

En los estudios clínicos en pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se ha observado aumento de nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica en algunos pacientes después del tratamiento con inhibidores de la ECA. Estos aumentos fueron casi siempre reversibles con la suspensión del inhibidor de la ECA y/o terapia con diuréticos. En estos pacientes, la función renal debe ser monitoreada durante las primeras semanas de la terapia.

Algunos pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca sin aparente enfermedad vascular renal preexistente, han desarrollado incrementos de la urea en la sangre y la creatinina sérica, generalmente leves y transitorios, especialmente cuando ACCUPRIL se administró concomitantemente con un diurético. Esto es más probable que ocurra en pacientes con insuficiencia renal preexistente. La reducción de la dosis y/o la discontinuación de cualquier diurético y/o ACCUPRIL pueden ser requeridas.

La evaluación de los pacientes con insuficiencia cardíaca o hipertensión siempre debe incluir la evaluación de la función renal (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Hiperkalemia: En los ensayos clínicos, se produjo hiperkalemia (potasio sérico $\geq 5,8$ mmol/L) en aproximadamente el 2% de los pacientes que recibieron ACCUPRIL. En la mayoría de los casos, los niveles elevados de potasio sérico fueron valores aislados que desaparecieron a pesar del tratamiento continuo. Menos del 0,1% de los pacientes discontinuaron la terapia debido a hiperkalemia. Los factores de riesgo para el desarrollo de hiperkalemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus, y el uso concomitante de otros medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio. Monitoree el potasio sérico en tales pacientes (véase PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas).

Tos: Presumiblemente debido a la inhibición de la degradación de la bradiquinina endógena, se ha informado tos persistente sin flema con todos los inhibidores de la ECA, que siempre desapareció después de la interrupción de la terapia. La tos inducida por el inhibidor de la ECA debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la tos.

Cirugía/anestesia: En los pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia con agentes que producen hipotensión, ACCUPRIL bloqueará la formación secundaria de angiotensina II consecuencia de la liberación compensatoria de renina. Si se produce hipotensión y se considera que se debe a este mecanismo, puede corregirse mediante expansión de volumen.

9.2 Información para los pacientes

Embarazo: Informar a las pacientes en edad fértil acerca de las consecuencias a la exposición de ACCUPRIL durante el embarazo. Revise opciones de tratamiento con mujeres que planean quedar embarazadas. Solicite a los pacientes que informen del embarazo a su médico tan pronto como sea posible.

Angioedema: El angioedema, incluyendo edema laríngeo puede ocurrir con el tratamiento con inhibidores de la ECA, especialmente después de la primera dosis. Notifique a los pacientes y dígales que comuniquen inmediatamente cualquier signo o síntomas sugestivos de angioedema (inflamación de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua, dificultad para tragar o respirar) y que dejen de tomar el medicamento hasta que consulten con su médico (ver ADVERTENCIAS).

Hipotensión sintomática: Advierta a los pacientes que puede ocurrir mareo, especialmente durante los primeros días de la terapia con ACCUPRIL, y que debe informarse a un médico. Si se produce un síncope real, informe a los pacientes que interrumpan temporalmente el medicamento hasta consultar con su médico (ver ADVERTENCIAS).

Advierta a todos los pacientes de que la ingesta inadecuada de líquidos o transpiración excesiva, diarrea o vómitos puede conducir a una disminución excesiva de la presión arterial debido a la reducción en el volumen de líquido, con las mismas consecuencias de mareo y posible síncope.

Comente a los pacientes que planean someterse a cualquier cirugía y/o anestesia que informen a su médico que están tomando un inhibidor de la ECA.

Hiperkalemia: Informar a los pacientes que no consuman suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar a su médico (ver PRECAUCIONES).

Neutropenia: Informar a los pacientes que informen rápidamente de cualquier indicio de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre), que pudiera ser un signo de neutropenia.

NOTA: Al igual que con muchos otros fármacos, se justifican ciertos consejos a los pacientes en tratamiento con ACCUPRIL. Esta información está destinada a la ayuda en el uso seguro y eficaz de esta medicación. No es una divulgación de todos los posibles efectos adversos o previstos.

9.3 Interacción con Otros Medicamentos

Terapia concomitante con diuréticos: Al igual que con otros inhibidores de la ECA, los pacientes en tratamiento con diuréticos, especialmente aquéllos en terapia con diuréticos recientemente instituida, ocasionalmente pueden experimentar una excesiva reducción de la presión arterial después de la iniciación de la terapia con ACCUPRIL. La posibilidad de efectos hipotensores con ACCUPRIL pueden ser minimizada descontinuada el diurético o aumentando cuidadosamente la ingesta de sal antes de iniciar el tratamiento con ACCUPRIL. Si no es posible descontinuar el diurético, la dosis inicial de quinapril debe reducirse (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Agentes que aumentan el potasio sérico: La coadministración de ACCUPRIL con otros medicamentos que aumentan los niveles de potasio sérico puede resultar en hiperkalemia. Monitoree el potasio sérico en tales pacientes.

Tetraciclina y otras drogas que interactúan con magnesio: La administración simultánea de tetraciclinas con ACCUPRIL reduce la absorción de la tetraciclina en aproximadamente un 28% a 37%, posiblemente debido al alto contenido de magnesio en las tabletas de ACCUPRIL. Esta interacción debe ser considerada si se prescribe concomitantemente ACCUPRIL y tetraciclina u otros medicamentos que interactúan con magnesio.

Litio: Aumento de los niveles séricos de litio y síntomas de toxicidad por litio han sido reportados en pacientes tratados con litio concomitante y la terapia con el inhibidor de ECA. Estos fármacos deben ser co-administrados con precaución y se recomienda el monitoreo frecuente de los niveles séricos de litio. Si también se utiliza un diurético, puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio.

Oro: Se han informado reacciones nitritoides (los síntomas incluyen rubefacción facial, náuseas, vómitos e hipotensión) raramente en pacientes con terapia con oro inyectable (aurotiomalato de sodio) y la terapia concomitante con el inhibidor de ECA.

Agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyendo los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa 2 (Inhibidores COX-2): En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos dentro de la terapia con diurético), o con función renal comprometida, la coadministración de AINEs, incluyendo los inhibidores selectivos de la COX-2, con inhibidores ECA, incluyendo quinapril, puede producir un deterioro de la función renal, incluyendo una posible insuficiencia renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Vigilar 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.

Agentes que inhiben el mTOR u otros fármacos conocidos que causan angioedema: Los pacientes que toman un inhibidor mTOR en terapia concomitantemente (por ejemplo, temsirolimus) o un inhibidor de neprililina pueden tener un mayor riesgo de angioedema.

Otros agentes: Los estudios de interacción de ACCUPRIL con otros agentes mostraron:

- La terapia de dosis múltiple con propanolol o cimetidina no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis únicas de ACCUPRIL.
- El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medida por el tiempo de protrombina) no se modificó significativamente por la administración conjunta de quinapril dos veces al día.
- El tratamiento con ACCUPRIL no afectó la farmacocinética de la digoxina.
- No se observó interacción farmacocinética cuando se administran dosis únicas de ACCUPRIL e hidroclorotiazida administrados en forma concomitante.
- La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de atorvastatina con 80 mg de ACCUPRIL no causó un cambio significativo en los parámetros farmacocinéticos de 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, hipercalcemia y cambios en la función renal (incluida la insuficiencia renal aguda) en comparación con la monoterapia. La mayoría de los pacientes que reciben la combinación de dos inhibidores del RAS no obtienen ningún beneficio adicional en comparación con la monoterapia. En general, evite la administración combinada de inhibidores del RAS. Vigile atentamente la presión arterial, la función renal y los electrolitos en los pacientes bajo ACCUPRIL y otros agentes que afecten el RAS.

No coadministre aliskireno con ACCUPRIL en pacientes diabéticos. Evitar el uso concomitante de aliskireno con ACCUPRIL en pacientes con insuficiencia renal (Tasa de filtración glomerular TFG <60 mL/min/1.73m²).

9.4 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la fertilidad

El clorhidrato de quinapril no fue carcinogénico en ratones o ratas cuando se administra en dosis de hasta 75 o 100 mg/kg/día (50 a 60 veces la dosis máxima diaria en humanos, respectivamente, en base a mg/kg y 3,8 a 10 veces la máxima dosis humana diaria cuando se basa en mg/m²) durante 104 semanas. Las ratas hembras que recibieron la dosis más alta presentaron una mayor incidencia de hemangiomas ganglios linfáticos mesentéricos y lipomas de la piel/subcutáneos. Ni quinapril ni quinaprilato fueron mutagénicos en el ensayo bacteriano de Ames con o sin activación metabólica. Quinapril también fue negativo en los siguientes estudios de toxicología genética: mutación puntual de células de mamíferos *in vitro*, intercambio de cromátides hermanas en células de mamífero cultivadas, ensayo de micronúcleos en ratones, aberraciones cromosómicas *in vitro* con cultivos de células pulmonares V79, y en un estudio citogenético *in vivo* con médula ósea de ratas. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 y 10 veces la dosis máxima diaria en humanos cuando se basa en mg/kg y mg/m², respectivamente).

9.5 Madres en lactancia

Debido a que ACCUPRIL se secreta en la leche humana, se debe tener cuidado cuando este medicamento se administra a una mujer que da de lactar.

9.6 Uso pediátrico

Recién nacidos con antecedentes de exposición *in útero* a ACCUPRIL:

Si ocurre oliguria o hipotensión, directa atención hacia el soporte de la presión arterial y la perfusión renal. Transfusiones o diálisis puede ser necesaria como un medio para revertir la hipotensión y/o sustitución por función renal desordenada. La eliminación de ACCUPRIL, que atraviesa la placenta, desde la circulación neonatal no es significativamente acelerada por estos medios.

La seguridad y eficacia de ACCUPRIL en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

9.7 Uso geriátrico

Los estudios clínicos de ACCUPRIL no incluyeron un número suficiente de sujetos mayores de 65 años para determinar si responden de manera diferente a personas más jóvenes. Otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, generalmente comenzando en el extremo inferior del rango de dosis, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia farmacológica.

Se sabe que esta droga se elimina principalmente por vía renal y el riesgo de reacciones tóxicas de este fármaco puede ser mayor en pacientes con función renal deteriorada. Dado que los pacientes ancianos son más propensos a padecer disfunción renal, se debe tener cuidado al seleccionar la dosis, y puede ser útil para monitorear la función renal.

Los pacientes ancianos mostraron una mayor área bajo la curva de concentración-tiempo y niveles pico de quinaprilato en comparación con los valores observados en pacientes más jóvenes, lo que parece que se relaciona con disminución de la función renal y no con la edad en sí.

10. REACCIONES ADVERSAS

10.1 Hipertensión

ACCUPRIL se ha evaluado respecto de la seguridad en 4960 participantes y pacientes. De ellos, 3.203 pacientes, incluyendo 655 pacientes ancianos, participaron en ensayos clínicos controlados. ACCUPRIL se ha evaluado respecto de la seguridad a largo plazo en más de 1400 pacientes tratados durante 1 año o más.

Las reacciones adversas fueron generalmente leves y transitorias.

En ensayos controlados con placebo, la interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue requerida en el 4,7% de los pacientes con hipertensión.

Las experiencias adversas, probable o posiblemente relacionadas con la terapia o de relación desconocida a la terapia que ocurren en el 1% o más de los 1.563 pacientes en ensayos de hipertensión controlado con placebo, que fueron tratados con ACCUPRIL se muestran a continuación.

Eventos adversos en ensayos controlados con placebo		
	ACCUPRIL (N=1563) Incidencia (Discontinuación)	Placebo (N=579) Incidencia (Discontinuación)
Dolor de cabeza	5.6 (0.7)	10.9 (0.7)
Mareos	3.9 (0.8)	2.6 (0.2)
Fatiga	2.6 (0.3)	1.0
Tos	2.0 (0.5)	0.0

Eventos adversos en ensayos controlados con placebo

	ACCUPRIL (N=1563) Incidencia (Discontinuación)	Placebo (N=579) Incidencia (Discontinuación)
Náuseas y/o vómitos	1.4 (0.3)	1.9 (0.2)
Dolor Abdominal	1.0 (0.2)	0.7

10.2 Insuficiencia cardíaca

ACCUPRIL se ha evaluado respecto de la seguridad en 1222 pacientes tratados con ACCUPRIL. De estos, 632 pacientes, participaron en ensayos clínicos controlados. En las pruebas controladas con placebo, se requirió la discontinuación de la terapia debido a eventos adversos en 6.8% de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

Los eventos adversos probable o posiblemente relacionados o de relación desconocida a la terapia en 1% o más de 585 pacientes que se produjeron en las pruebas de insuficiencia cardíaca congestiva que fueron tratados con ACCUPRIL se muestran a continuación.

	ACCUPRIL (N=585) Incidencia (Discontinuación)	Placebo (N=295) Incidencia (Discontinuación)
Mareos	7.7 (0.7)	5.1 (1.0)
Tos	4.3 (0.3)	1.4
Fatiga	2.6 (0.2)	1.4
Náuseas y/o vómitos	2.4 (0.2)	0.7
Dolor en el pecho	2.4	1.0
Hipotensión	2.9 (0.5)	1.0
Disnea	1.9 (0.2)	2.0
Diarrea	1.7	1.0
Dolor de cabeza	1.7	1.0 (0.3)
Mialgia	1.5	2.0
Prurito	1.4 (0.2)	1.0
Dolor de espalda	1.2	0.3

Ver PRECAUCIONES, Tos.

10.3 Hipertensión y/o Insuficiencia cardíaca

Se produjeron experiencias adversas clínicas probable, posible o definitivamente relacionadas o de relación incierta con la terapia en 0.5% a 1.0% (excepto según se indica) de los pacientes con CHF o hipertensión tratados con ACCUPRIL (con o sin diurético concomitante) en pruebas controladas o no controladas (N=4847) y los eventos clínicamente significativos menos frecuentes en pruebas clínicas o la experiencia posterior a la comercialización incluyen (los eventos más raros están en *cursiva*) (listados por sistema corporal):

General: dolor de espalda, malestar general, infecciones virales, *reacción anafilactoide*.

Cardiovascular: palpitación, vasodilatación, taquicardia, *insuficiencia cardíaca, hiperkalemia, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, crisis de hipertensión, angina de pecho, hipotensión ortostática, alteración del ritmo cardíaco, shock cardiogénico*.

Hematología: *anemia hemolítica*.

Gastrointestinal: flatulencia, boca o garganta seca, estreñimiento, *hemorragia gastrointestinal, pancreatitis, pruebas de función hepática anormal, dispepsia.*

Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiponatremia

Nervioso/Psiquiátrico: somnolencia, vértigo, síncope, nerviosismo, depresión, insomnio, parestesia

Integumentario: alopecia, aumento de la sudoración, pénfigo, prurito, *dermatitis exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, dermatopolimiositis*

Urogenital: infección de las vías urinarias, impotencia, *insuficiencia renal aguda, empeoramiento de la insuficiencia renal*

Respiratorio: *neumonitis eosinofílica*

Otro: ambliopía, edema, artralgia, faringitis, *agranulocitosis, hepatitis, trombocitopenia.*

Angioedema: El angioedema se ha informado en pacientes que reciben ACCUPRIL (0,1%). El angioedema asociado con edema laríngeo puede ser fatal. Si se produce angioedema de la cara, extremidades, labios, lengua, glotis y/o la laringe, el tratamiento con ACCUPRIL se debe interrumpir y se debe iniciar el tratamiento adecuado de inmediato. (Ver ADVERTENCIAS).

Resultados clínicos de la prueba de laboratorio

Hematología: (Ver ADVERTENCIAS)

Hiperkalemia: (Ver PRECAUCIONES)

Creatinina y nitrógeno ureico en sangre: se observaron incrementos (> 1,25 veces el límite superior de lo normal) de la creatinina sérica y nitrógeno ureico en sangre en el 2% y 2%, respectivamente, de todos los pacientes tratados con sólo ACCUPRIL. Los aumentos son más probables de ocurrir en pacientes que reciben tratamiento concomitante con diuréticos que aquéllos con sólo ACCUPRIL. Estos incrementos suelen disminuir con el tratamiento continuo. En estudios controlados de insuficiencia cardíaca, se observó el aumento de nitrógeno ureico en sangre y la creatinina sérica en 11% y 8%, respectivamente, de los pacientes tratados con ACCUPRIL; más a menudo estos pacientes estaban recibiendo diuréticos con o sin digitales.

11. SOBREDOSIS

Las dosis de 1440 a 4280 mg/kg de quinapril causan letalidad significativa en ratones y ratas.

No hay información disponible específica sobre el tratamiento de sobredosis con quinapril. La manifestación clínica más probable sería síntomas atribuibles a la hipotensión severa.

Las determinaciones de laboratorio de los niveles séricos de quinapril y sus metabolitos no están ampliamente disponibles, y esas determinaciones tienen, en cualquier evento, ningún papel establecido en el tratamiento de la sobredosis de quinapril.

No hay datos disponibles que sugieran maniobras fisiológicas (por ejemplo, las maniobras para cambiar el pH de la orina) que podría acelerar la eliminación de quinapril y sus metabolitos.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal tienen poco efecto sobre la eliminación de quinapril y quinaprilato. La angiotensina II presumiblemente podría servir como un antídoto-antagonista específico en el contexto de una sobredosis de quinapril, pero la angiotensina II es esencialmente no disponible fuera de las instalaciones de escasa investigación. Debido a que el efecto hipotensor de quinapril se logra a través de la vasodilatación e hipovolemia eficaz, es razonable tratar la sobredosis de quinapril mediante la infusión de solución salina normal.

12. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

12.1 Hipertensión

Monoterapia: La dosis inicial recomendada de ACCUPRIL en pacientes no tratados con diuréticos es de 10 o 20 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial medida en el pico (2-6 horas después de la dosis) y el mínimo (pre-administración). En general, los ajustes de dosis deben realizarse a intervalos de al menos 2 semanas. La mayoría de los pacientes han requerido de dosis de 20, 40, u 80 mg/día, administrados en dosis única o en dos dosis divididas iguales. En algunos pacientes tratados una vez al día, el efecto antihipertensivo puede disminuir hacia el final del intervalo de dosificación. En estos pacientes un aumento de la dosis o la administración dos veces al día pueden ser justificadas. En general, las dosis de 40-80 mg y dosis divididas brindan un efecto algo mayor al final del intervalo de dosificación.

Diuréticos concomitantes: Si la presión arterial no se controla adecuadamente con la monoterapia de ACCUPRIL, se puede añadir un diurético. En los pacientes que están siendo tratados actualmente con un diurético, se puede producir ocasionalmente hipotensión sintomática después de la dosis inicial de ACCUPRIL. Para reducir la posibilidad de hipotensión, se debe discontinuar, de ser posible, el diurético 2 a 3 días antes de comenzar la terapia con ACCUPRIL (ver ADVERTENCIAS). Posteriormente, si la presión arterial no está controlada con sólo ACCUPRIL, se debe reanudar la terapia de diuréticos.

Si no se puede discontinuar el diurético, se debe utilizar una dosis inicial de 5 mg de ACCUPRIL con supervisión médica por varias horas hasta que se establezca la presión arterial.

Posteriormente se debe ajustar la dosis (como se describe anteriormente) para la respuesta óptima (ver ADVERTENCIAS, PRECAUCIONES e Interacciones Farmacológicas).

Insuficiencia renal: Los datos cinéticos indican que la vida media de eliminación aparente de quinaprilato aumenta a medida que la depuración de creatinina disminuye. Las dosis iniciales recomendadas, en base a los datos clínicos y de farmacocinética de los pacientes con insuficiencia renal, son las siguientes:

Creatinina depuración	Dosis inicial máxima recomendada
>60 mL/min	10 mg
30–60 mL/min	5 mg
10–30 mL/min	2,5 mg
<10 mL/min	Datos insuficientes para recomendación de dosis

Posteriormente, se debe ajustar la dosis de los pacientes (como se describe arriba) para la respuesta óptima.

Ancianos (≥ 65 años): La dosis inicial recomendada de ACCUPRIL en pacientes adultos mayores es de 10 mg administrada una vez al día seguida por titulación (como se describe arriba) para la respuesta óptima.

12.2 Insuficiencia cardíaca

ACCUPRIL está indicado como terapia adyuvante cuando se añade a la terapia convencional, que incluye diuréticos y/o digitales. La dosis inicial recomendada es de 5 mg dos veces al día. Esta dosis puede mejorar los síntomas de la insuficiencia cardíaca, pero los aumentos en la duración del ejercicio por lo general requieren dosis más altas. Por lo tanto, si la dosis inicial de ACCUPRIL es bien tolerada, se debe ajustar la dosis de los pacientes a intervalos semanales hasta una dosis efectiva, generalmente de 20 a 40 mg al día administrado en dos dosis divididas por igual, si se alcanza una hipotensión no deseada, ortostatis o azotemia (ver ADVERTENCIAS) prohibir llegar a esta dosis.

Después de la dosis inicial de ACCUPRIL, el paciente debe ser observado bajo supervisión médica durante al menos dos horas por la presencia de hipotensión u ortostatis y, si está presente, hasta que la presión arterial se estabilice. La aparición de hipotensión, ortostatis o azotemia a principios de la titulación de la dosis no debe impedir una titulación de dosis más cuidadosa. Se debería considerar la posibilidad de reducir la dosis de diuréticos concomitantes.

AJUSTES DE DOSIS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA E INSUFICIENCIA RENAL O HIPONATREMIA

Los datos farmacocinéticos indican que la eliminación de quinapril es dependiente del nivel de la función renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, la dosis inicial recomendada de ACCUPRIL es de 5 mg en pacientes con una depuración de creatinina superior a 30 ml/min y 2,5 mg en pacientes con una depuración de creatinina de 10 a 30 ml/min. No hay datos suficientes para la recomendación de la dosis en pacientes con depuración de creatinina inferior a 10 ml/min (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia cardíaca, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas).

Si la dosis inicial es bien tolerada, ACCUPRIL se puede administrar al día siguiente en un régimen de dos veces al día. En ausencia de hipotensión excesiva o deterioro significativo de la función renal, la dosis puede aumentarse a intervalos semanales basados en la respuesta clínica y hemodinámica.

13. DATOS FARMACÉUTICOS

13.1 Lista de excipientes

Carbonato de magnesio, Lactosa monohidratada, Gelatina, Crospovidona, Estearato de magnesio, Opadry café Y-5-9020-G*, Cera candelilla, Agua purificada.

*Hidroxiopropilmetilcelulosa, Hidroxiopropilcelulosa, Dióxido de titanio (E171)(C.I. 77891), Polietilenglicol 400, Óxido de hierro rojo (E172)(C.I.77491).

13.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

13.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el empaque

13.4 Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento indicadas en el empaque.

13.5 Naturaleza y contenido del envase

ACCUPRIL 10 mg Tabletas Recubiertas

Caja de cartón en blister de Poliamida-Aluminio-PVC/Aluminio color plateado x 28 tabletas

ACCUPRIL 20 mg Tabletas Recubiertas

Caja de cartón en blister de Poliamida-Aluminio-PVC/Aluminio color plateado x 28 tabletas

ACCUPRIL 40 mg Tabletas Recubiertas

Caja de cartón en blister de Poliamida-Aluminio-PVC/Aluminio color plateado x 28 tabletas

13.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Ninguna en especial para su eliminación.

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.

Teléfono: +511-615-2100 (Perú)

LLD_Per_USPI_18Julio2017_v1