



5740/240317
5742/240317

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACCUPRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 10 mg
ACCUPRIL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg
(QUINAPRIL)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACCUPRIL

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente Activo: quinapril

Los comprimidos recubiertos de quinapril clorhidrato contienen un equivalente a 10 mg y 20 mg de quinapril.

3. FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos

4. CARACTERISTICAS CLINICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

Hipertensión

El quinapril está indicado para el tratamiento de la hipertensión. El quinapril es efectivo como monoterapia o concomitantemente con diuréticos tiazida y beta bloqueadores en pacientes con hipertensión.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

El quinapril resulta efectivo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva cuando se administra concomitantemente con un diurético y/o glucósido cardíaco.

4.2 Posología y Método de Administración

Hipertensión:



Monoterapia: La dosificación inicial recomendada de quinapril en pacientes que no utilizan diuréticos es de 10 mg o 20 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta clínica, la dosificación de los pacientes puede ajustarse (duplicando la dosis) a la dosis de mantención de 20 mg/día o 40 mg/día usualmente administrada como una dosis única o puede dividirse en dos dosis. Generalmente, se deben realizar ajustes a intervalos de 4 semanas. En la mayoría de los pacientes se mantiene un control a largo plazo con un régimen de dosis única diaria.

Diuréticos Administrados Concomitantemente: En pacientes que deben continuar el tratamiento con un diurético, la dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg, la que debiera posteriormente ajustarse a la óptima respuesta (como se describe más arriba) (ver Sección **4.5 Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción**).

Insuficiencia Cardíaca Congestiva:

El quinapril está indicado como terapia coadyuvante con diuréticos y/o glucósidos cardíacos. La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva es de 5 mg una o dos veces al día, posteriormente el paciente debe monitorearse de manera estrecha en busca de signos de hipotensión. Si la dosis inicial de quinapril es bien tolerada, puede ajustarse la dosis hasta encontrar la dosis efectiva, usualmente 10 mg/día a 40 mg/día administrada en dos dosis divididas equivalentemente con terapia concomitante.^{1,2,3}

Uso en Deterioro Renal:

Ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**. Los datos cinéticos indican que la eliminación de quinapril depende del nivel de función renal. La dosis inicial recomendada de quinapril es de 5 mg en pacientes con una depuración de creatinina sobre 30 mL/min y 2,5 mg en pacientes con una depuración 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 veces al día. En ausencia de una hipotensión excesiva o deterioro significativo de la función renal, la dosis puede aumentarse a intervalos semanales sobre la base de la respuesta clínica y hemodinámica. Sobre la base de los datos clínicos y farmacocinéticos, las dosificaciones de inicio recomendadas para pacientes con deterioro renal son las siguientes:^{4,5}

<u>Depuración de Creatinina</u> (mL/min)	<u>Dosificación Inicial Máxima Recomendada</u> (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2.5



5740/240317
5742/240317

<10	*
* Actualmente existe insuficiente experiencia que permita recomendar dosis específicas en estos pacientes.	

Uso en Ancianos:

La edad per se no parece afectar el perfil de eficacia o seguridad del quinapril. Por lo tanto, en pacientes ancianos la dosis inicial recomendada de quinapril es de 10 mg administrada una vez al día luego del ajuste a la respuesta óptima.

Uso en Niños:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de quinapril en pacientes pediátricos.

4.3 Contraindicaciones

Quinapril está contraindicado en pacientes hipersensibles a cualquier componente de este producto y en pacientes con antecedentes de angioedema relacionado con el tratamiento previo con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

Quinapril está contraindicado en combinación con sacubitril/valsartán debido al riesgo incrementado de angioedema.⁵⁴

Quinapril está contraindicado en el periodo de embarazo y en mujeres que deseen quedar embarazadas o en edad de procrear que no usen métodos anticonceptivos adecuados. El quinapril debe administrarse a mujeres en edad de procrear solamente si las pacientes no consideran la posibilidad del embarazo o si se les ha informado de los riesgos potenciales para el feto^{46,47} (consultar la sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**).

No administrar quinapril en combinación con aliskireno:

- En pacientes con diabetes⁴⁹
- En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (tasa de filtración glomerular [GFR] <60 mL/min/1,73 m²)^{50,51}
- En pacientes con hiperkalemia (>5 mmol/L)⁵¹
- En pacientes hipotensos con falla cardiaca congestiva⁵¹

No administrar quinapril en combinación con bloqueadores de receptor de angiotensina u otros inhibidores ECA.⁵¹

- En pacientes diabéticos con daño de órgano final
- En pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60 mL/min/1,73 m²)
- En pacientes con hiperkalemia (>5 mmol/L)
- En pacientes hipotensos con falla cardiaca congestiva

4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso

Angioedema de Cabeza y Cuello

Se ha reportado angioedema en el 0,1% de los pacientes que recibieron quinapril. Si se produce estridor laríngeo o angioedema de la cara, la lengua o la glotis, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con quinapril; el paciente debe tratarse apropiadamente de acuerdo con los cuidados médicos aceptados y mantenerse en observación hasta que la hinchazón desaparezca. En los casos donde la inflamación se limita a la cara y labios, generalmente la afección se resuelve sin tratamiento; pueden ser de utilidad los antihistamínicos para el alivio de los síntomas. El angioedema asociado con compromiso de la laringe puede ser fatal. Si existe compromiso de la lengua, glotis o laringe es probable que se produzca obstrucción de las vías respiratorias

por lo que se debe administrar inmediatamente una terapia de urgencia apropiada, incluyendo pero no limitada solamente a una solución de adrenalina (epinefrina) subcutánea 1:1000 (0,3 a 0,5 mL).

Se ha informado que los pacientes de raza negra que reciben un inhibidor ECA tienen una incidencia más alta de angioedema en comparación con los pacientes de otras razas. En estudios clínicos controlados, también se ha visto que los inhibidores ECA tienen un efecto sobre la presión arterial que es menor en pacientes de raza negra que en aquellos que no lo son. Durante la terapia con quinapril, la incidencia de angioedema en pacientes de raza negra y aquellos de otras razas fue calculada en dos grandes estudios clínicos abiertos que evaluaron la efectividad de quinapril en el manejo de la hipertensión. En un estudio donde se evaluaron 1656 pacientes de raza negra y 10583 de otras razas, la incidencia de angioedema, sin considerar la asociación al tratamiento con quinapril, fue de 0,3% en pacientes de raza negra y 0,39% en otras razas. En otro estudio (1443 pacientes de raza negra y 9300 de otras razas) la incidencia de angioedema fue de 0,55% en pacientes de raza negra y 0,17% en otras razas.

Pacientes que reciben de manera concomitante: un inhibidor de la diana molecular de la rapamicina –en mamíferos- (mTOR), (por ejemplo, temsirolimus), un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, vildagliptina) o un inhibidor de endopeptidasa neutra pueden tener un mayor riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución al iniciar un inhibidor mTOR, un inhibidor DPP-IV o un inhibidor de endopeptidasa neutra en un paciente que ya está tomando un inhibidor ECA.^{50,54}

Angioedema Intestinal

Se ha informado angioedema intestinal en pacientes tratados con inhibidores ECA. Estos pacientes presentaron dolor abdominal (con o sin náuseas o vómitos); en algunos casos no hubo antecedentes de angioedema facial y los niveles de C-1 estearasa estaban normales. El angioedema fue diagnosticado mediante procedimientos que incluyeron escáner CT o ecografía abdominal, o mediante cirugía, y los síntomas desaparecieron después de la suspensión del inhibidor ECA. Se debe incluir el angioedema intestinal en el diagnóstico diferencial de pacientes con inhibidores ECA que presentan dolor abdominal.⁴⁵

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la terapia con un inhibidor ECA pueden tener un riesgo incrementado de angioedema mientras reciben un inhibidor ECA.

Reacciones Anafilácticas

Desensibilización

Los pacientes que reciben inhibidores de la ECA durante el tratamiento de desensibilización con veneno de himenoptera han sufrido reacciones anafilactoides potencialmente fatales. En los mismos pacientes, estas reacciones se han evitado cuando los inhibidores ECA fueron suspendidos temporalmente, pero reaparecieron con una reexposición involuntaria.⁶

Aféresis de lipoproteínas de baja densidad

Los pacientes sometidos a aféresis de lipoproteína de baja densidad (LDL) con absorción de sulfato de dextrano, han informado la aparición de reacciones anafilactoides cuando son tratados concomitantemente con un inhibidor de la ECA.^{7,8}

Hemodiálisis

Existe evidencia clínica que demuestra que los pacientes hemodializados que usan ciertas membranas de flujo alto (tales como membranas de poliacrilonitrilo) es probable que experimenten reacciones anafilactoides con el tratamiento concomitante con un inhibidor ECA. Esta combinación debe evitarse, ya sea utilizando como otra alternativa drogas antihipertensivas o membranas para la hemodiálisis.⁹

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA) con bloqueadores del receptor de angiotensina, inhibidores ECA, o aliskireno está asociado con un riesgo aumentado de hipotensión, hiperkalemia, y cambios en la función renal (incluyendo falla renal aguda) en comparación a la monoterapia. No se recomienda una rutina de terapia combinada con agentes que actúan sobre SRA y se debe limitar a casos individualmente definidos con un monitoreo cercano a la función renal y a los niveles séricos de potasio (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).⁵¹

Hipotensión

La hipotensión sintomática fue observada con muy poca frecuencia en pacientes hipertensos no complicados tratados con quinapril aunque es una posible consecuencia de la terapia con inhibidores de la ECA en pacientes con depleción de sal y/o volumen, tales como aquellos tratados previamente con diuréticos, que tienen restricción dietaria de sal o que se están dializando.

Los pacientes que están recibiendo un diurético cuando se inicia la terapia con quinapril pueden desarrollar hipotensión sintomática. Es importante que los pacientes que están recibiendo un diurético, en lo posible, suspendan el diurético por 2 a 3 días antes de comenzar con quinapril. Si la presión arterial no se controla con quinapril como terapia única, se debe reanudar la terapia diurética. Si no es posible discontinuar la terapia con diurético, comenzar con una dosis inicial baja de quinapril (ver sección **4.5 Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción**).

En pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que están en riesgo de experimentar una hipotensión excesiva, se debe comenzar la terapia con quinapril en la dosis recomendada bajo una estricta supervisión médica; a estos pacientes se les debe realizar un estrecho seguimiento durante las 2 primeras semanas de tratamiento y siempre que se incremente la dosis de quinapril.

Si se produce hipotensión sintomática, el paciente debe colocarse en posición supina y, si es necesario, debe recibir una infusión intravenosa de suero fisiológico. Una respuesta hipotensiva transitoria no es una contraindicación para la administración de dosis posteriores; sin embargo, si este evento ocurre, se deben considerar dosis más bajas de quinapril o el uso de cualquier terapia diurética concomitante.

Neutropenia/Agranulocitosis

Con muy poca frecuencia se han asociado los inhibidores ECA con agranulocitosis y depresión de la médula ósea en pacientes con deterioro renal, especialmente si han tenido enfermedad vascular colágena. Se ha informado con muy poca frecuencia la aparición de agranulocitosis durante el tratamiento con quinapril. Al igual que con otros inhibidores de la ECA, se debe considerar el monitoreo del recuento de leucocitos en pacientes con enfermedad vascular colágena y/o enfermedad renal.

Morbilidad y Mortalidad Fetal/Neonatal

Ver sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**.

Función Renal Deteriorada

Como consecuencia de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en individuos susceptibles, se pueden anticipar cambios en la función renal. En pacientes con insuficiencia cardíaca severa cuya función renal puede depender de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el tratamiento con inhibidores ECA incluyendo el quinapril, puede asociarse con oliguria y/o azotemia progresiva y en

algunas pocas ocasiones con insuficiencia renal aguda y/o muerte (ver sección **4.8 efectos adversos**).

La vida media del quinaprilato se prolonga cuando disminuye la depuración de creatinina. Los pacientes con depuración de creatinina < 60 mL/min requieren una dosificación inicial menor de quinapril (ver sección **4.2 Posología y método de administración**). Estas dosificaciones de los pacientes deben ajustarse hacia arriba sobre la base de la respuesta terapéutica y se debe monitorear estrechamente la función renal, aunque estudios iniciales no indican que el quinapril produzca un posterior deterioro de la función renal.

Algunos pacientes con hipertensión o insuficiencia cardíaca sin una aparente enfermedad vascular renal preexistente, han desarrollado aumentos del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina sérica, usualmente menores y transitorios, especialmente cuando el quinapril se administra concomitantemente con un diurético. Es más probable que esto se presente en pacientes con deterioro renal preexistente. Se puede requerir la reducción de la dosificación y/o discontinuación de un diurético y/o del quinapril.¹⁰

En estudios clínicos en pacientes hipertensos con estenosis de la arteria renal unilateral o bilateral, se han observado, en algunos de ellos, incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina sérica luego de la terapia con un inhibidor ECA. Estos incrementos fueron casi siempre reversibles con la discontinuación de la terapia con un inhibidor ECA y/o con un diurético. En tales pacientes, se debe monitorear la función renal durante las primeras semanas de terapia (ver sección **4.8 efectos adversos**).

Función Hepática Deteriorada

Cuando se combina quinapril con un diurético se debe usar con precaución en pacientes con función hepática deteriorada o enfermedad hepática progresiva, puesto que la más leve alteración de los fluidos y del balance de electrolitos puede precipitar un coma hepático.³⁷ El metabolismo del quinapril a quinaprilato depende normalmente de la esterasa hepática. Las concentraciones de quinaprilato están reducidas en pacientes con cirrosis alcohólica debido al deterioro de la desesterificación del quinapril.

Hiperkalemia

Los pacientes que reciben quinapril como terapia única pueden tener niveles incrementados de potasio sérico. Debido al riesgo de aumentos posteriores que potencien el potasio sérico, se aconseja que la terapia de combinación con diuréticos ahorradores de potasio u otros medicamentos conocidos por elevar los niveles de potasio sérico,⁵² se inicie con precaución y se monitoreen de manera estrecha los niveles de potasio sérico de los pacientes (ver Sección **4.5 Interacción con otras**

especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción). Cuando se administra quinapril de manera concomitante, éste puede producir una reducción de la hipocalcemia inducida por los diuréticos tipo tiazidas.

Hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)

Se ha observado síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) y posterior hiponatremia en algunos pacientes tratados con otros inhibidores de la ECA. En pacientes ancianos y en aquellos en riesgo de hiponatremia, se recomienda monitorear regularmente los niveles séricos de sodio.⁵³

Hipoglicemia y Diabetes

Se han asociado los inhibidores ECA con hipoglicemia en pacientes diabéticos tratados con insulina o agentes hipoglicemiantes orales; puede resultar necesario un monitoreo estrecho de los pacientes diabéticos.¹¹

Tos

Se ha reportado tos con el uso de inhibidores ECA, incluyendo quinapril. La tos se caracteriza por ser no productiva, persistente y cesa después de discontinuar la terapia. La tos inducida por inhibidores ECA debe considerarse como parte del diagnóstico diferencial de este síntoma.³⁸

Cirugía/Anestesia

Se debe tener precaución cuando los pacientes son sometidos a cirugía mayor o anestesia puesto que los inhibidores de la ECA han demostrado bloquear la formación secundaria de angiotensina II para compensar la liberación de renina. Esto puede conducir a hipotensión, la que puede corregirse mediante una expansión del volumen.

Información para los Pacientes

Embarazo: El quinapril no debe ser usado por mujeres embarazadas, que contemplen quedar embarazadas o que puedan quedar embarazadas y que no usen ningún método anticonceptivo adecuado, debido al potencial de los efectos del fármaco que pueden dañar seriamente o incluso causar la muerte del feto en desarrollo (consultar la sección **4.3 Contraindicaciones** y la sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales**, Morbilidad y Mortalidad fetal/neonatal).

Angioedema: Angioedema, incluyendo edema de la laringe, puede producirse especialmente luego de la primera dosis de quinapril. Los pacientes deben ser aconsejados que si se presenta cualquier signo o síntoma sugerente de angioedema (es decir, inflamación de la cara, extremidades, ojos, labios, lengua; dificultad para tragar o respirar), deben suspender inmediatamente la administración de quinapril y consultar con su médico.

Hipotensión: Los pacientes deben ser advertidos respecto de informar si sufren de sensación de mareo, especialmente durante los primeros días de la terapia con quinapril. Si se produce un síncope, se le debe decir al paciente que no tome la droga hasta que haya consultado con su médico.

Todos los pacientes deben ser advertidos que una inadecuada ingesta de fluidos, una excesiva transpiración o deshidratación puede conducir a una baja pronunciada de la presión arterial debido a la reducción del volumen de fluido. Otras causas de la depleción de volumen tales como vómitos o diarrea también pueden conducir a una disminución de la presión arterial; los pacientes deben ser aconsejados de consultar con su médico.

Hiperkalemia: Se debe informar a los pacientes que no utilicen suplementos del potasio o sustitutos de la sal que contengan potasio sin consultar a su médico.

Neutropenia: Se debe decir a los pacientes que informen inmediatamente cualquier indicio de infección (por ejemplo, dolor de garganta, fiebre), puesto que podría ser un signo de neutropenia.

Cirugía/Anestesia: Se le debe decir a los pacientes que planean someterse a cirugía y/o anestesia que informen a su médico que están tomando un inhibidor ECA.

NOTA: Como con muchas otras drogas, los pacientes que están siendo tratados con quinapril merecen ciertos consejos. Esta información pretende ayudar a que el uso de este medicamento sea seguro y efectivo. No es una publicación de todos los posibles efectos adversos o deseados.

4.5 Interacción con otras especialidades farmacéuticas y otras formas de interacción

Tetraciclina y Otras Drogas Que Interactúan con Magnesio

La administración de tetraciclina con quinapril reduce la absorción de tetraciclina de los pacientes en aproximadamente un 28% a un 37%. La disminución de la absorción se debe a la presencia de carbonato de magnesio, un excipiente de la formulación de quinapril. Esta interacción debe considerarse si se recetan de manera concomitante quinapril y tetraciclina.

Litio

Se han reportado aumentos de los niveles de litio sérico y síntomas de toxicidad al litio en pacientes que reciben concomitantemente litio y terapia con inhibidores ECA debido al efecto de pérdida de sodio de estos agentes. Estas drogas deben administrarse concomitantemente con precaución y se recomienda un frecuente monitoreo de los niveles séricos de litio. Si también se utiliza un diurético, puede aumentar el riesgo de toxicidad al litio.¹²

Agentes Antiinflamatorios No Esteroides Incluyendo Inhibidores Selectivos de Ciclooxygenasa-2

En pacientes de edad avanzada, con depleción de volumen (incluidos aquellos en terapia de diuréticos), o con compromiso de función renal, la co-administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluidos los inhibidores selectivos de Ciclooxygenasa-2 (COX-2), con inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, puede resultar en el deterioro de la función renal, incluyendo la falla renal aguda. Estos efectos suelen ser reversibles. Deberá monitorearse periódicamente la función renal en los pacientes que reciban terapia de quinapril y AINES.

El efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, puede atenuarse con AINES.⁴⁸

Otros Medicamentos Conocidos por Causar Angioedema

Pacientes que reciben de manera concomitante un inhibidor mTOR (por ejemplo, temsirolimus), un inhibidor DPP-IV (por ejemplo, vildagliptina) o un inhibidor de endopeptidasa neutra pueden tener un mayor riesgo de angioedema. Debe tenerse precaución al iniciar un inhibidor mTOR, un inhibidor DPP-IV o un inhibidor de endopeptidasa neutra en un paciente que ya está tomando un inhibidor ECA.^{53,54}

Otros Agentes

Ninguna interacción farmacocinética clínicamente importante se produjo cuando se usó concomitantemente quinapril con propranolol, hidroclorotiazida, digoxina o cimetidina.

El efecto anticoagulante de una dosis única de warfarina (medido mediante el tiempo de protrombina) no tuvo cambios significativos cuando se administró de manera concomitante quinapril dos veces al día.¹³

La administración concomitante de dosis múltiples de 10 mg de atorvastatina con 80 mg de quinapril no produjo cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario de la atorvastatina.³⁹

Terapia Diurética Concomitante

Como con otros inhibidores ECA, los pacientes que utilizan diuréticos, especialmente aquellos con una terapia diurética reciente, pueden experimentar de manera ocasional una reducción excesiva de la presión arterial después de iniciada la terapia con quinapril. Después de las primeras dosis de quinapril, los efectos hipotensores pueden minimizarse discontinuando el diurético unos pocos días antes de iniciar la terapia. Si no es posible discontinuar el diurético, se debe reducir la dosis inicial de quinapril. Se debe proporcionar supervisión médica hasta por 2 horas después de la dosis inicial de quinapril en aquellos pacientes en que se ha continuado la terapia con un diurético (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso** y sección **4.2 Posología y método de administración**).

Agentes que Aumentan el Potasio Sérico

El quinapril es un inhibidor de la ECA capaz de disminuir los niveles de aldosterona, lo que a su vez puede producir retención de potasio.³⁸ Por lo tanto, la terapia concomitante de quinapril con diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno o amilorida), suplementos de potasio, substitutos de la sal que contienen potasio u otros medicamentos conocidos por elevar los niveles de potasio sérico⁵² debe utilizarse con precaución y con un monitoreo apropiado del potasio sérico (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**). En los pacientes de edad avanzada o que tienen una función renal comprometida, la administración conjunta de un inhibidor de la ECA con sulfametoxazol/trimetoprima se ha asociado con la hiperkalemia grave, que se cree que es debido a la trimetoprima. Quinapril y productos que contienen trimetoprima deben, por lo tanto administrarse conjuntamente con precaución y con la supervisión adecuada del potasio sérico.⁵²

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina⁴⁹

El bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA) con bloqueadores de los receptores de angiotensina, inhibidores de la ECA o aliskireno está asociado a un aumento de riesgo de hipotensión, hiperkalemia y cambios en la función renal (incluyendo la falla renal aguda) cuando se lo compara con la monoterapia. Deberá monitorearse con atención la presión sanguínea, la función renal y los electrolitos en los pacientes que consuman quinapril y otros agentes que afecten el SRA.

No debe co-administrarse aliskireno con el quinapril en pacientes diabéticos,⁴⁹ en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60 mL/min/1,73 m²),⁵⁰ en pacientes con hiperkalemia (>5 mmol/L)⁵¹ o en pacientes hipotensos con falla cardiaca congestiva⁵¹ (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).

No administrar quinapril en combinación con bloqueadores del receptor de angiotensina u otros inhibidores ECA en pacientes diabéticos con daño al órgano final, en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (GFR <60 mL/min/1,73 m²), en pacientes con hiperkalemia (>5 mmol/L), o en pacientes hipotensos con falla cardiaca

congestiva (ver sección **4.3 Contraindicaciones**).⁵¹

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

El quinapril está contraindicado en el embarazo (consultar la sección **4.3 Contraindicaciones**). Los inhibidores ECA pueden causar morbilidad y mortalidad fetal y neonatal cuando se administran a mujeres embarazadas. La droga debe discontinuarse si una mujer llega a embarazarse mientras recibe quinapril.^{14,15,16,46,47}

Los niños expuestos a inhibidores de la ECA durante el embarazo pueden tener un aumento en el riesgo de malformaciones del sistema cardiovascular y nervioso central. Cuando se han utilizado inhibidores ECA se han recibido informes de prematuridad, hipotensión, insuficiencia renal (incluyendo falla renal), hipoplasia craneana, oligohidramnios, contracturas de los miembros, deformidad craneofacial, desarrollo de pulmón hipoplásico, retraso del crecimiento intrauterino, ducto arterioso persistente, y muerte fetal y/o del recién nacido. Los pacientes y médicos deben tener en cuenta que la oligohidramnios puede no aparecer hasta que el feto haya sufrido un daño irreversible.^{14,15,16,46,47}

Los recién nacidos expuestos *in utero* a inhibidores ECA deben observarse de manera estrecha en busca de hipotensión, oliguria e hiperkalemia. Si se produce oliguria, se debe dirigir la atención hacia la mantención de la presión arterial y perfusión renal.

Lactancia:

Los inhibidores ECA, incluyendo quinapril son secretados en la leche humana en un grado limitado.^{14,15,16} Por esto, se debe actuar con precaución cuando se administra quinapril a mujeres que están amamantando.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinarias

Puede deteriorarse la capacidad de participar en actividades tales como operar maquinarias u operar un vehículo a motor, especialmente cuando se inicia la terapia con quinapril.

4.8 Efectos Indeseables

Se ha evaluado la seguridad de quinapril en 4960 individuos y pacientes resultando bien tolerado. De estos, 3203 pacientes que incluían 655 pacientes ancianos participaron en

estudios clínicos controlados. Se ha evaluado la seguridad a largo plazo de quinapril en más de 1400 pacientes tratados por 1 año o más.²⁶

Las experiencias adversas fueron usualmente de naturaleza leve a transitoria. En estudios clínicos controlados, las reacciones adversas de mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (7,2%), mareos (5,5%), tos (3,9%), fatiga (3,5%), rinitis (3,2%), náuseas y/o vómitos (2,8%) y mialgia (2,2%). Se debe hacer notar que la tos es no productiva, persistente y cesa después de la discontinuación de la terapia.

En estudios clínicos controlados se requirió discontinuar la terapia debido a eventos adversos en un 5,3%⁴⁰ de los pacientes tratados con quinapril.

Como se muestra más abajo, en estudios clínicos controlados las experiencias adversas se produjeron en un 1% o más de los 3203 pacientes tratados con quinapril con o sin un diurético concomitante. La incidencia de experiencias adversas en el subconjunto de 655 pacientes de 65 años de edad y mayores está dada por comparación. También se presenta un subconjunto de los 2005 pacientes de estudios clínicos controlados que fueron tratados con monoterapia de quinapril para la hipertensión.

Porcentaje de Pacientes en Estudios Controlados				
	Quinapril ± %	Diurético	Monoterapia	Placebo
Evento Adverso	Total N = 3203*	≥65 años N = 655	% N = 2005**	% N = 579**
Dolor de cabeza	7.2	4.0	8.1	16.9
Mareos	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
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
Dolor al Pecho	2.0	1.8	1.2	1.9
Dolor Abdominal	1.9	1.8	2.0	2.2
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
Faringitis	1.3	0.5	1.5	1.9
Insomnio	1.3	0.8	1.3	0.7
Hipotension	1.1	1.8	1.0	0.0
Parestesia	1.1	0.9	1.0	0.9
* Incluye 454 pacientes tratados por insuficiencia cardíaca congestiva.				
** Incluye pacientes tratados sólo por hipertensión.				

En estudios clínicos controlados y no controlados las experiencias adversas clínicas probables, posibles o definitivamente relacionadas, o de relación incierta con la terapia se presentan en el 0,5% a <1,0%⁴⁰ (excepto los indicados) de los pacientes tratados con quinapril (con o sin diurético concomitante) y los eventos menos frecuentes observados en estudios clínicos o la experiencia posterior a la comercialización (indicados mediante un *) incluyeron:

Trastornos de la sangre y sistema linfático: anemia hemolítica,* trombocitopenia*⁴⁴

Trastornos del sistema inmune: reacción anafilactoide*⁴¹

Desórdenes psiquiátricos: depresión, nerviosismo

Desórdenes del sistema nervioso: somnolencia, vértigo

Desórdenes oculares: ambliopía

Trastornos cardíacos: angina pectoris, palpitaciones, taquicardia

Trastornos vasculares: hipotensión postural,*⁴³ síncope,*⁴³ vasodilatación

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

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: alopecia,* dermatitis exfoliativa,* aumento de la transpiración, pénfigo,* reacción de fotosensibilidad,*⁴² prurito, exantema

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia

Trastornos renales y urinarios: infección del tracto urinario (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**)

Trastornos del sistema reproductivo y mamas: impotencia

Desórdenes congénitos, familiares y genéticos^{14,15,16,46}: Consultar la sección **4.3 Contraindicaciones** y la sección **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración: edema (periférico y generalizado)⁴⁰

Eventos muy poco frecuentes (Raros): Se reportó angioedema* (0,1%) en pacientes que reciben quinapril (ver sección **4.3 Contraindicaciones** y la sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**). Aunque observado muy

raramente con quinapril, se ha reportado neumonitis eosinofílica* y hepatitis con otros inhibidores de la ECA.

Hallazgos en las Pruebas de Laboratorio Clínico:

Se ha reportado en raras ocasiones agranulocitosis y neutropenia (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**).

Hiperkalemia: (ver sección **4.3 Contraindicaciones** y sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**).

Hiponatremia: Ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**.⁵³

Creatinina y Nitrógeno Ureico Sanguíneo: Se observaron aumentos (>1,25 veces el límite superior normal) en la creatinina sérica y el nitrógeno ureico sanguíneo en el 2% y 2%, respectivamente, de los pacientes tratados sólo con quinapril. A menudo estos aumentos se revierten con una terapia continuada (ver sección **4.4 Advertencias especiales y precauciones especiales de uso**).

4.9 Sobredosis

La LD₅₀ oral del quinapril en ratones y ratas fluctúa entre 1440 mg/kg y 4280 mg/kg.

No se dispone de información específica sobre el tratamiento de la sobredosis con quinapril. La manifestación clínica más probable serían síntomas atribuibles a hipotensión severa, la que normalmente debiera tratarse por medio de una expansión del volumen intravenoso.

El tratamiento es sintomático y de apoyo, acorde con la atención médica establecida.

La hemodiálisis y la diálisis peritoneal poseen poco efecto sobre la eliminación del quinapril y el quinaprilato.^{35,36}

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El quinapril clorhidrato es la sal del quinapril, el etil éster de un inhibidor no sulfidrilo de la ECA, el quinaprilato.

La administración de 10 mg a 40 mg de quinapril en pacientes con hipertensión leve a moderada⁴⁰ resulta en una reducción tanto de la presión arterial sentado como de pie, con un efecto mínimo sobre la frecuencia cardíaca. La actividad antihipertensiva comienza dentro de 1 hora,¹⁷ alcanzándose efectos máximos generalmente entre 2 y 4 horas después de la dosificación.^{18,19,20} La obtención del máximo efecto reductor de la presión arterial puede requerir de 2 semanas de terapia en algunos pacientes. En las dosis recomendadas, los efectos antihipertensivos se mantienen en la mayoría de los pacientes durante todo el intervalo de dosificación de 24 horas^{21,22} y continuaron durante la terapia por tiempo prolongado.^{23,24}

Evaluaciones hemodinámicas en pacientes con hipertensión han indicado que la reducción de la presión arterial producida por el quinapril se acompaña de una reducción en la resistencia periférica total y en la resistencia vascular renal, observándose un pequeño o ningún cambio en la frecuencia cardíaca, índice cardíaco, flujo sanguíneo renal, GFR o fracción de filtración.²⁵

La terapia concomitante con diuréticos tiazídicos y/o la adición de una terapia con betabloqueador aumenta los efectos antihipertensivos del quinapril, proporcionando un efecto reductor de la presión arterial superior a aquel observado con cualquiera de los agentes considerado individualmente.

Los efectos terapéuticos parecen ser los mismos para los pacientes ancianos (≥ 65 años de edad) y adultos más jóvenes que reciben las mismas dosis diarias, sin un aumento en la incidencia de eventos adversos en pacientes ancianos.²⁶

La administración de quinapril a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva reduce la resistencia vascular periférica, la presión arterial promedio, presión arterial sistólica y diastólica, presión de enclavamiento capilar pulmonar, y aumento del gasto cardíaco.

En 149 pacientes sometidos a cirugía electiva de bypass coronario, el tratamiento con 40 mg de quinapril redujo la incidencia de eventos isquémicos postoperatorios comparado con placebo durante 1 año de seguimiento.²⁷

En pacientes con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) confirmada pero sin una manifiesta hipertensión o insuficiencia cardíaca, el quinapril mejora la función endotelial anormal medida en las arterias coronaria²⁸ y braquial²⁹.

El quinapril aumenta la función endotelial mediante un mecanismo que conduce a un incremento en la disponibilidad de óxido nítrico. La disfunción endotelial es considerado un importante mecanismo fisiopatológico subyacente en EAC. No se ha establecido la importancia clínica de una mejoría en la función endotelial.

Mecanismo de Acción

El quinapril es rápidamente desesterificado a quinaprilato (quinapril diácido, el metabolito principal) el que en estudios en humanos y animales, es un potente inhibidor de la ECA. La ECA es una peptidil dipeptidasa que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II vasoconstrictora, que está involucrada en la función y control vascular a través de muchos mecanismos diferentes, incluyendo la estimulación de la secreción de aldosterona por la corteza adrenal. El modo de acción del quinapril en humanos y animales es inhibir la actividad de la ECA circulante y tisular, disminuyendo por tanto la actividad vasopresora y la secreción de aldosterona. La remoción de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conduce a un incremento en la actividad plasmática de renina (PRA).

Aunque se piensa que el mecanismo principal del efecto antihipertensivo sería a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el quinapril ejerce acciones antihipertensivas incluso en pacientes hipertensos con renina baja. La monoterapia con quinapril resultó ser un antihipertensivo efectivo en todas las razas estudiadas, aunque fue algo menos efectivo en negros (generalmente un grupo predominantemente bajo en renina) que en no negros. La ECA es idéntica a la quininasa II, una enzima que degrada la bradiquinina, un potente péptido vasodilatador: Aún queda por aclarar si los aumentos en los niveles de bradiquinina juegan un rol en el efecto terapéutico del quinapril.^{30,31}

En estudios en animales, el efecto antihipertensivo del quinapril dura más que su efecto inhibitorio sobre la ECA circulante, mientras que la inhibición de la ECA tisular se correlaciona más estrechamente con la duración de su efecto antihipertensivo.^{32,33}

Los inhibidores de la ECA, incluido el quinapril, pueden aumentar la sensibilidad a la insulina.³⁴

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Luego de una administración oral es posible observar concentraciones plasmáticas máximas de quinapril dentro de 1 hora. Sobre la base de la recuperación de quinapril y sus metabolitos en orina, el grado de absorción es de aproximadamente 60%. El treinta y ocho por ciento del quinapril administrado por vía oral resulta sistémicamente disponible como quinaprilato. El quinapril posee una vida media aparente en plasma de aproximadamente 1 hora. Las concentraciones plasmáticas máximas de quinaprilato se observan aproximadamente 2 horas después de una dosis oral de quinapril. El quinaprilato se elimina fundamentalmente por excreción renal y posee una vida media de acumulación efectiva de aproximadamente 3 horas. Aproximadamente un 97% del quinapril o quinaprilato circulante en plasma se encuentra enlazado a proteínas.

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media aparente de eliminación del quinaprilato aumenta a medida que disminuye el clearance de creatinina. Estudios farmacocinéticos en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis crónica o diálisis peritoneal ambulatoria continua lo que indica que la diálisis tiene poco efecto sobre la eliminación del quinapril y el quinaprilato.^{35,36} Existe una correlación lineal entre el clearance renal del quinaprilato y el clearance de creatinina. La eliminación del quinaprilato también se reduce en pacientes ancianos (≥ 65 años) y se correlaciona bien con sus niveles de función renal (ver sección **4.2 Posología y método de administración**).

Estudios en ratas señalan que el quinapril y sus metabolitos no cruzan la barrera hematoencefálica.

Farmacocinética en Ancianos:

Los pacientes ancianos exhibieron aumentos en la AUC y en los niveles de quinoprilato comparado los valores en pacientes más jóvenes. Este hecho pareció estar relacionado con una disminución de la función renal más que de la edad misma. En estudios controlados y no controlados donde el 21% de los pacientes tenía 65 o más años de edad, no se observaron diferencias globales en la efectividad o seguridad entre pacientes más viejos y pacientes más jóvenes. Sin embargo, no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos sujetos más viejos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

El quinapril clorhidrato no resultó carcinogénico en ratones o ratas que recibieron dosis de hasta 75 o 100 mg/kg/día (50–60 veces la máxima dosis humana diaria, respectivamente) por 104 semanas. Ni el quinapril ni el quinaprilato resultaron mutagénicos en el ensayo bacteriano Ames con o sin activación metabólica. El quinapril también resultó negativo en los siguientes estudios toxicológicos: mutación puntual *in vitro* en célula de mamífero, intercambio de cromátidas hermanas en células cultivadas de mamífero, ensayo en micronúcleo de ratones, aberración cromosómica *in vitro* con células pulmonares conjugadas cultivadas, y un estudio citogenético *in vivo* en médula ósea de rata. No hubo efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas con dosis de hasta 100 mg/kg/día (60 veces la dosis diaria máxima en humanos).

No se observaron efectos fetotóxicos o teratogénicos en ratas con dosis de quinapril tan altas como 300 mg/kg/día (180 veces la dosis diaria máxima en humanos), a pesar de la toxicidad materna a los 150 mg/kg/día. Se observó una reducción en el peso corporal de la descendencia (prole) de ratas tratadas con su gestación bastante avanzada y durante la lactancia con dosis de 25 mg/kg/día o más. El quinapril no resultó



5740/240317
5742/240317

teratogénico en conejos; sin embargo, como ocurre con otros inhibidores de la ECA, toxicidad materna y embriotoxicidad en algunos conejos con dosis tan bajas como 0,5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, respectivamente.

6. CARACTERISTICAS FARMACEUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Carbonato de magnesio, cera candelilla, crospovidona, dióxido de titanio, estearato de magnesio, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, lactosa hidratada, macrogol, óxido de hierro rojo, c.s.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable

6.3 Periodo de eficacia

24 meses

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Blister aluminio/aluminio impreso: A no más de 25°C.
Blister Alu-PA/Alu/PVC impreso: A no más de 30°C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Accupril comprimidos recubiertos 10 mg:

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster de aluminio o blíster aluminio/aluminio PVC o blíster Alu-PA/Alu/PVC impreso.

Accupril comprimidos recubiertos 20 mg:

Estuche de cartulina impreso que contiene blíster Alu-PA/Alu/ PVC impreso, o estuche de cartulina impreso que contiene blíster de aluminio / aluminio impreso.

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.



5740/240317
5742/240317

Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Fono: 2-22412035

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS versión 12.0

7. REFERENCIAS

1. Concentraciones plasmáticas del quinapril y de ci-928 en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Protocolo 891-140. Investigación clínica Parke-Davis. RR 4192-00299.
2. Informe de estudio multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo, de 12 semanas de duración, que determina la eficacia y seguridad del quinapril de 5 mg, 10 mg y 20 mg administrado dos veces al día por vía oral en el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva. Protocolo 891-140. Investigación clínica Parke-Davis. RR 4301-00015.
3. Frank, GJ. Informe del experto clínico Para respaldar el régimen de dosificación de una vez al día de quinapril para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Investigación clínica Parke-Davis. Junio de 1996
4. Informe interino sobre la eficacia y seguridad del quinapril en pacientes con hipertensión leve a moderada e insuficiencia renal moderada a severa concomitantes (Protocolos 906-263-1 al 906-263-4 y 906-268-1, 906-268-2, y 906-268-4). Investigación clínica Parke-Davis. RR 720-02809.
5. Farmacocinética del quinapril HCl y su metabolito activo (quinaprilato) en pacientes con variedad de grados de función renal. Protocolo 906-255. Investigación clínica Parke-Davis. RR 764-01084.
6. Tunon-de-Lara JM, Villanueva P, Marcos M *et al.* Los inhibidores de ECA y las reacciones anafilactoides durante inmunoterapia con veneno. *Lancet* 1992; 340:908.
7. Sinzinger H, Bednar J, Granegger S *et al.* Aféresis de LDL y terapia coadyuvante de inhibidor de ECA. 2010; 1994(105):115-116.
8. Owen HG, Brecher ME. Reacciones atípicas asociadas con el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y aféresis 2010; 1994(34):891-894.
9. Verresen L, Waer M, Vanrenterhem Y *et al.* Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y reacciones anafilactoides a la diálisis con membrana de alto flujo. *Lancet* 1990; 336:1360-1362.
10. Comprimidos de clorhidrato de quinapril. Resumen integrado de información de seguridad. Investigación clínica Parke-Davis. RR 720-02504.
11. Herings RMC, de Boer A, Stricker BHCh *et al.* Hipoglucemia asociada con el uso de enzima convertidora de angiotensina. *Lancet* 1995; 345:1195-1198.
12. Información de fármaco AHFS 92. McEvoy GE, ed. American Society of Hospital Pharmacists, 1992; páginas 1384-1385, 1533.

13. Efecto del quinapril sobre la reducción, inducida por la warfarina, de la actividad completa protrombina en sujetos sanos. Protocolo 906-235. Investigación clínica Parke-Davis. RR 764-00870.
14. Redman CWG *et al.* Excreción de enalapril y enalaprilato en la leche materna humana. Eur J Clin Pharmacol 1990; 38:32399.
15. Devlin RG, Fleiss PM. Captopril en sangre y leche materna humanas. J Clin Pharmacol 1981; 21:110-113.
16. Estudio de dosis única de la farmacocinética del quinapril sobre mujeres sanas en período de lactancia y evaluación de concentraciones de quinapril/quinaprilato en la leche materna. Protocolo 906-344. Investigación clínica Parke-Davis. RR 744-00133.
17. Informe de estudio para determinar la dosis efectiva y la seguridad de CI-906 HCL en pacientes con hipertensión leve a moderada: Protocolo 906-4. Investigación clínica Parke-Davis. RR 724-00039.
18. Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo de 12 semanas para comparar la eficacia y seguridad del clorhidrato de quinapril (CI-906) administrado por vía oral y el captopril administrado por vía oral en pacientes con hipertensión esencial leve a moderada. Investigación clínica Parke-Davis. RR 720-02346.
19. Estudio multicéntrico de 28 semanas de grupo paralelo, aleatorio, doble ciego, de dosis múltiples de quinapril (CI-906) versus enalapril en el tratamiento de hipertensión esencial leve a moderada: Protocolo -003-4.
20. Informe de un estudio multicéntrico, doble ciego, de 28 semanas en el que se compara la eficacia y la seguridad del clorhidrato de quinapril administrado dos veces al día por vía oral, con el enalapril en pacientes con hipertensión leve a moderada. Investigación clínica Parke-Davis RR 4301-00023.
21. Informe de estudio controlado por placebo de 24 horas de monitoreo de presión arterial, sobre el clorhidrato de quinapril (CI-906) administrado una y dos veces al día por vía oral en pacientes con hipertensión leve a moderada. Investigación clínica Parke-Davis RR 724-00093.
22. Informe de monitoreo de 24 horas de la presión arterial y evaluación de la excreción urinaria de proteína durante un estudio doble ciego, controlado por placebo en el que se comparan la eficacia del clorhidrato de quinapril administrado una y dos veces al día con la del captopril administrado tres veces al día. Investigación clínica Parke-Davis RR 720-02350.
23. Resumen de informe interino de la fase abierta de cuatro estudios multicéntricos, doble ciego, controlados por placebo para determinar la eficacia y la seguridad del clorhidrato de quinapril (CI-906) administrado por vía oral en pacientes con hipertensión esencial. Investigación clínica Parke-Davis RR 720-02392.

24. Resumen de informe interino de la fase abierta un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado por placebo para determinar la eficacia y la seguridad del clorhidrato de quinapril (CI-906) administrado por vía oral una y dos veces al día en pacientes con hipertensión. Investigación clínica Parke-Davis RR 720-02345.
25. Gupta RK, Kjeldsen SE et al. Efectos hemodinámicos del quinapril, un inhibidor novedoso de la enzima convertidora de angiotensina. Clin Pharmacol Ther 1990; 48:41-9.
26. Tercera actualización de seguridad del clorhidrato de quinapril, 12 de febrero de 1991. Investigación clínica Parke-Davis. RR 720-02880.
27. Los efectos del quinapril sobre la ECA vascular y determinantes de isquemia, 12 de agosto de 1999. Investigación clínica Parke-Davis RR 720-04290.
28. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. La inhibición de la enzima convertidora de angiotensina por acción del quinapril mejora la disfunción endotelial en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria: Estudio TREND (prueba sobre la reversión de la disfunción endotelial). Circulación 1996;94:258-65
29. Estudio de 28 semanas, abierto, aleatorio, de bloque parcial, cruzado para comparar el efecto del quinapril (CI-906) sobre la circulación de la arteria braquial con el del enalapril, losartan y amlodipina en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria. Investigación clínica Parke-Davis RR 720-04017.
30. Metodología para evaluación *in vitro* de las respuestas obtenidas eléctricamente en vasculatura aislada y perfundida de rata: Uso en una demostración de un sistema funcional de tejido renina-angiotensina. Investigación clínica Parke-Davis. RR 740-02789.
31. Efectos del quinapril (Q) sobre la hemodinamia sistémica y regional y sobre la masa cardíaca en ratas Wistar-Kyoto (WKY) y espontáneamente hipertensas (SHR). Investigación clínica Parke-Davis. RR 740-02642.
32. Respuesta antihipertensiva al quinapril: el papel de la actividad circulatoria y tisular de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Investigación clínica Parke-Davis. RR 740-02797.
33. Unión del [³H]-quinaprilato a la enzima convertidora de angiotensina humana. Investigación clínica Parke-Davis. RR 740-02865.
34. Paolisso G, Gambardella A, Verza M *et al.* La inhibición de ECA mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes de edad avanzada, hipertensos resistentes a la insulina. J Neurol 1993; 1992(6):175-179.
35. Estudio clínico farmacocinético del quinapril HCl y su metabolito activo (quinaprilato) en pacientes con enfermedad renal en fase terminal sometidos a hemodiálisis crónica: Protocolo 906-267. Investigación clínica Parke-Davis. RR 764-01301.

36. Estudio clínico farmacocinético del quinapril HCl y su metabolito activo (quinaprilato) en pacientes con enfermedad renal en fase terminal sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria: Protocolo 906-281. Investigación clínica Parke-Davis. RR 764-01302.
37. Anónimo. Comunicación general sobre tiazídicos. American Hospital Formulary Service - Drug Information 2002. McEvoy GK, Litvak K, Welsh OH et al (Eds). American Society of Health-systems Pharmacists: Bethesda, Maryland; 2002; pág. 2542
38. Materson BJ. Efectos adversos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la terapia antihipertensiva con enfoque sobre el quinapril. [Reseña] [54 refs] [Artículo de publicación científica. Reseña. Reseña, Tutorial] American Journal of Cardiology. 69(10):46C-53C, 2 de abril de 1992.
39. Estudio sobre el efecto del quinapril sobre la farmacocinética de la atorvastatina: Protocolo 981-382. Investigación clínica Parke-Davis. RR 744-00488.
40. Tercera actualización de seguridad del clorhidrato de quinapril, 12 de febrero de 1991. Investigación clínica Parke-Davis. RR 720-02880.
41. Informe de seguridad de etiqueta a nivel mundial: Quinapril, quinaprilato, quinapril/hidroclorotiazida: Reacción alérgica, reacción anafilactoide, anafilaxis, 12 de febrero de 2002.
42. Informe de seguridad de etiqueta a nivel mundial: Quinapril y quinapril/ hidroclorotiazida: Reacción de fotosensibilidad, 12 de febrero de 2002.
43. Informe de seguridad de etiqueta a nivel mundial: Quinapril y quinapril/ hidroclorotiazida: Hipertensión postural, síncope, 12 de febrero de 2002.
44. Informe de seguridad de etiqueta a nivel mundial: Quinapril y quinapril/ hidroclorotiazida: Trombocitopenia, 12 de febrero de 2002.
45. Informe de seguridad de etiqueta a nivel mundial: Angioedema intestinal: Quinapril, quinapril/hidroclorotiazida (HCTZ), quinaprilato, 30 de octubre de 2003.
46. Informe de Pfizer Inc. sobre gestión de seguridad y riesgo, denominado: Inhibidores Pfizer de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y anomalías congénitas. Steve Baldwin, Análisis regulatorio y documentación fechada el 24 de julio de 2006.
47. Apéndice del informe de Pfizer Inc. sobre gestión de seguridad y riesgo, denominado: Inhibidores Pfizer de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y anomalías congénitas. Steve Baldwin y Kathleen A. Weis, Análisis regulatorio y documentación
48. Reseña no clínica de Pfizer Inc. Interacción medicamentosa potencial de inhibidores de ECA con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Documentación y clasificación médica, septiembre de 2011.
49. Reseña clínica, Quinapril, Bloqueo dual de RAS, 2012.
50. Reseña clínica, Quinapril, mTOR y DPPI-(IV), Febrero de 2013.



5740/240317

5742/240317

51. Clinical Overview, Quinapril and Quinapril/Hydrochlorothiazide updates to support changes to the Core Data Sheet, September 2013.
52. Quinapril & Quinapril-HCTZ_2.5 Clinical Overview for CDS Updates_Updates to Section 4.4 and 4.5, June 2015.
53. Clinical Overview 2016_Quinapril_Hyponatremia and SIADH_CDS Update 2016 2.5 Clinical Overview for Non-Renewal (CDS updates).
54. Clinical Overview, To Support Proposed Revisions To The Product Information For Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitor-Containing products (Quinapril, Quinapril/Hydrochlorothiazide, Ramipril, Ramipril/Amlodipine and Enalaprilat) November 2016.