

VEY/HNH/AMM/acm
B11/Ref.: 2917/09

**MODIFICA A LABORATORIOS RECALCINE S.A.,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO
ACERDIL COMPRIMIDOS 20 mg, REGISTRO
SANITARIO N° F-5655/05.**

SANTIAGO,

RESOLUCIÓN EXENTA N°: _____/

28.08.2009 04349

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Laboratorios Recalcine S.A., por la que solicita **aprobación de nuevo esquema posológico** para el producto farmacéutico **ACERDIL COMPRIMIDOS 20 mg**, registro sanitario N° F-5655/05; el acuerdo de la Sexta Sesión de la Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos, de fecha 24 de Julio de 2009; el Informe Técnico respectivo;

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94° y 102° del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el decreto supremo 1876 de 1995, del Ministerio de Salud y los artículos 59° letra b) y 61° letra b), del DFL. N° 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta N° 1741 de 2007, del Instituto de Salud Pública de Chile dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- APRUEBASE el nuevo esquema posológico para el producto farmacéutico **ACERDIL COMPRIMIDOS 20 mg**, registro sanitario N° F-5655/05, inscrito a nombre de Laboratorios Recalcine S.A.:

2.- Los folletos de Información al Profesional y Paciente aprobados deben corresponder exactamente en su texto y distribución a lo aceptado en los anexos timbrados de la presente resolución.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

DR. Q.F. EDUARDO JOHNSON ROJAS
JEFE DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:

- Interesado
- Dirección ISP
- Gestión de Clientes
- Asesoría Jurídica
- Subdepto. Registro
- Unidad de Procesos
- Archivo





FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ACERDIL COMPRIMIDOS 20 mg

COMPOSICION Y PRESENTACIÓN

Cada comprimido contiene:

Lisinopril anhidro (como Lisinopril dihidrato) 20 mg

Excipientes: Almidón glicolato de sodio, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

A diferencia del enalapril que da origen al metabolito activo enalaprilato, el lisinopril no es una prodroga sino un inhibidor activo de la enzima de conversión de Angiotensina I (ACEI), con una acción igualmente eficaz pero de duración más prolongada que la de enalapril.

El lisinopril inhibe la actividad de la enzima de conversión de Angiotensina I (ACE) con la consecuente reducción de la Angiotensina II del plasma y disminución de aldosterona, y un aumento simultáneo de la actividad de renina plasmática. La disminución de la Angiotensina II tiene por efecto una reducción de la resistencia vascular periférica por haber menor disponibilidad de Angiotensina II para la estimulación de los receptores correspondientes del músculo liso vascular. La reducción de la resistencia vascular es también consecuencia, aunque indirectamente, de una inhibición adrenérgica.

El lisinopril reduce la presión sanguínea tanto en sujetos normotensos como hipertensos sin producir un significativo aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca.

La actividad inhibitoria máxima del lisinopril se observa 6 a 8 horas después de su ingestión por vía oral y la inhibición persiste al menos 72 horas, coincidiendo las concentraciones plasmáticas peak con la inhibición peak de ACE en el plasma.

FARMACOCINÉTICA

El lisinopril se absorbe con cierta lentitud desde el tracto gastrointestinal lo que contribuye a una actividad prolongada.

Luego de una dosis oral de 10 mg se absorbe intacto con una concentración peak de 6 a 8 horas después.

El lisinopril no se une a las proteínas plasmáticas y no es metabolizado, eliminándose por vía renal y fecal.

Se alcanzan niveles plasmáticos constantes en 2 a 3 días con muy reducida acumulación posterior.

La vida media luego de dosis múltiples y en estado estacionario es de 12,6 horas.



En individuos con clearance de creatinina menor de 30 ml/min. se presentan aumentos hasta 3 veces mayores en la acumulación de lisinopril.

INDICACIONES

Una reducción de la resistencia vascular periférica sin cambios significativos en el rendimiento cardíaco ni en la frecuencia cardíaca hace que el lisinopril esté indicado en:

- Hipertensión esencial.
- Hipertensión renovascular.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

CONTRAINDICACIONES

~~Hipersensibilidad al fármaco.~~

- Antecedentes de hipersensibilidad (reacciones alérgicas) al lisinopril, la que puede manifestarse con hinchazón de los labios, cara, lengua o garganta o dificultad al respirar o a cualquier otro componente de la formulación.
- No administrar durante el embarazo y lactancia.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

- Pacientes que no toleran el captopril pueden igualmente manifestar intolerancia frente al lisinopril.
- ~~Embarazo: Solo usar lisinopril cuando el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.~~
- **Embarazo:** Cuando se usa este medicamento durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, los inhibidores de la ECA pueden causar lesiones e incluso la muerte del feto en desarrollo. Cuando se detecta el embarazo, el producto debe discontinuarse tan pronto como sea posible.
- ~~Lactancia: Usar con precaución en madres que amamantan.~~
- **Lactancia:** No se debe usar este medicamento durante el período de lactancia.
- ~~Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de lisinopril en niños.~~
- **Uso en pediatría:** Estudios apropiados no han demostrado problemas en niños de 6 a 16 años. En niños menores de 6 años de edad la seguridad y eficacia no han sido establecidas.
- **Insuficiencia renal:** Debe evaluarse la función renal antes de iniciar el tratamiento y usar la droga con precaución en pacientes con insuficiencia renal, especialmente cuando hay sospecha de enfermedad renovascular.
Se puede disminuir la dosis de lisinopril o bien disminuir o suprimir la dosis de diurético cuando se usa en tratamiento combinado.
Las precauciones y el control deben ser extremos en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de la arteria renal en monorrenos.

- Pacientes con depleción de sodio o hipovolemia que reciben diuréticos y aquellos sometidos a diálisis deben usar el lisinopril con precaución por riesgo de hipotensión severa.
- **Angioedema:** Esta condición puede desarrollarse especialmente luego de la primera dosis de lisinopril. De ocurrir debe suspenderse el medicamento e instaurarse el tratamiento correspondiente según las zonas afectadas.
- Se debe evaluar el riesgo/beneficio si existen las siguientes condiciones previas: enfermedad renal y hepática; problemas cardíacos, incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva; diabetes; enfermedad del tejido conectivo como el síndrome de Marfan, síndrome de Sjogren, lupus, escleroderma, o artritis reumatoide. Ante cualquiera de estas condiciones, es posible que no se pueda utilizar Acerdil, o puede necesitarse un ajuste de la dosis o pruebas especiales durante el tratamiento.

INTERACCIÓN CON DROGAS

~~**HIDROCLOROTIAZIDA:** El efecto antihipertensivo de lisinopril es potenciado por la hidroclorotiazida.~~

~~**INDOMETACINA:** Su administración simultánea puede atenuar el efecto del lisinopril sobre la presión sistólica.~~

- **Diuréticos:** Cuando se agrega un diurético al tratamiento de un paciente que recibe lisinopril, comúnmente el efecto antihipertensivo es aditivo.
Pacientes que ya toman diuréticos y especialmente aquellos cuyo tratamiento fue recientemente instituido, pueden experimentar ocasionalmente una reducción excesiva de la presión sanguínea cuando se agrega lisinopril. La posibilidad de hipotensión sintomática con lisinopril puede ser minimizada con la suspensión del diurético previo al inicio del tratamiento con lisinopril.
- **Antidiabéticos:** Estudios epidemiológicos han sugerido que la administración concomitante de inhibidores de la ECA y medicamentos antidiabéticos (insulinas, agentes hipoglucemiantes orales) puede causar un incremento en el efecto de reducir glucosa en sangre con riesgo de hipoglucemia. El fenómeno parece ser más probable que se presente durante las primeras semanas de tratamiento combinado y en pacientes con insuficiencia renal.
- **Suplementos de potasio y agentes ahorradores de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio:** Aunque en estudios clínicos por lo general el potasio sérico permanece dentro del límite de la normalidad, en algunos casos se presenta hipercaliemia.
Los factores de riesgo para el desarrollo de hipercaliemia incluyen insuficiencia renal, diabetes mellitus y el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, triamtereno y amilorida), suplementos de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio.
El uso de suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio o sustitutos de sal que contienen potasio, especialmente en pacientes que sufren insuficiencia renal, puede provocar un aumento significativo en potasio sérico.



Si se considera apropiado el uso concomitante con cualquiera de los agentes mencionados anteriormente, se deben administrar con cuidado y monitorear con frecuencia el potasio sérico.

- **Litio:** Como con otros fármacos que eliminan sodio, la eliminación de litio puede ser reducida. Por ello, los niveles séricos de litio deben ser vigilados cuidadosamente si se administran sales de litio.
- **Agentes antihipertensivos:** Cuando se combina con otros agentes antihipertensivos puede presentarse una reducción aditiva en la presión sanguínea.
- **Otros agentes:** Indometacina y posiblemente otros AINES pueden disminuir la eficacia antihipertensiva de Acerdil en su administración concomitante. En algunos pacientes con función renal comprometida quienes han sido tratados con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la coadministración de lisinopril puede resultar en un deterioro mayor de la función renal.

REACCIONES ADVERSAS

El lisinopril es generalmente bien tolerado.

~~Con una incidencia del 3% se han descrito: cefalea, mareos, tos y diarrea, siendo mareos y tos los más comunes.~~

~~Otras reacciones adversas comunes a todos los inhibidores de ACE que se han observado incluyen:~~

- ~~— Alteraciones renales (en pacientes con estenosis arterial renal, generalmente bilateral o en monorrenos).~~
- ~~— Hipotensión excesiva luego de la primera dosis.~~
- ~~— Hipotensión sintomática.~~
- ~~— Angioedema.~~
- ~~— Proteinuria (>1 g. al día).~~

~~Posiblemente relacionado con el fármaco se han descrito: Astenia, fatiga, náuseas, vómitos, erupciones cutáneas, palpitaciones, dolor de pecho, impotencia.~~

Las reacciones adversas que requieren atención médica son las siguientes:

- Dolor abdominal con o sin náuseas o vómitos; reacciones alérgicas como erupción de piel o urticaria, hinchazón de las manos, pies, cara, labios, garganta, o lengua; orina oscura; dificultad para respirar; mareo, desvanecimiento; fiebre o dolor de garganta, síntomas de gripe; ritmo cardíaco irregular, dolor en el pecho; dolor o dificultad al orinar; enrojecimiento, ampollas, descamación de la piel, incluso en el interior de la boca; debilidad inusual; coloración amarillenta de los ojos o la piel.

El uso de este medicamento puede producir los siguientes efectos adversos que normalmente no requieren atención médica, a menos que sean demasiado molestos o no desaparezcan durante el curso del tratamiento:

- cambio en el sabor; tos; disminución de la función sexual o el deseo; dolor de cabeza; sensibilidad al sol; cansancio.



SOBREDOSIS

Una sobredosis tóxica provocaría una hipotensión severa que se trataría con infusiones intravenosas de solución salina normal.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA

Vía Oral:

- **Hipertensión arterial:**
En general se recomienda una dosis inicial de 20 mg una vez al día, y de no producirse hipotensión sintomática puede aumentarse si es necesario a 40 mg 60 mg y máximo 80 mg una vez al día.
En pacientes de edad avanzada (de 65 años o más) con filtración glomerular de 30 a 60 ml/min. la dosis inicial es de 5 mg una vez al día, y con filtración glomerular de 60 ml/min. es de 10 mg una vez al día, con aumentos hasta un máximo de 40 mg una vez al día.
- **Hipertensión asociada con insuficiencia renal:**
Con filtración glomerular menor de 30 ml/min. la dosis inicial es de 2,5 mg una vez al día, en los demás casos, 5 mg una vez al día. Luego se duplica la dosis hasta un máximo de 40 mg al día.
- **Insuficiencia cardíaca congestiva:**
Dosis inicial de 2,5 mg una vez al día y luego, de no producirse hipotensión sintomática aumentar a una dosis diaria entre 5 y 20 mg.
- **Lisinopril asociado con Hidroclorotiazida:**
La asociación generalmente se usa a las dosis siguientes:
20 mg de Lisinopril + 12,5 mg de Hidroclorotiazida
20 mg de Lisinopril + 12,5 mg de Hidroclorotiazida
20 mg de Lisinopril + 12,5 mg de Hidroclorotiazida

VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS

Vía de administración: oral.

Dosis Adultos:

Hipertensión arterial: La dosis inicial comúnmente recomendada es de 10 mg. La dosis de mantenimiento generalmente es de 20 mg administrada en una sola toma diaria. La posología debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial. En general, si el efecto terapéutico deseado no puede ser alcanzado en un periodo de dos a cuatro semanas con cierto nivel de dosis, ésta misma puede ser incrementada. La dosis máxima usada a largo plazo es de 80 mg/diarios.

En pacientes de edad avanzada que tengan disminución de la función renal, deben seguirse las pautas para pacientes con hipertensión asociada con insuficiencia renal. Posteriormente, la dosis debe ajustarse según la respuesta de la presión arterial.



Hipertensión asociada con insuficiencia renal: La dosis habitual de 10 mg es para los pacientes con un clearance de creatinina $> 30 \text{ mL / min}$. Para los pacientes con clearance de creatinina $\geq 10 \text{ mL / min} \leq 30 \text{ mL / min}$ la dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Para los pacientes con clearance de creatinina $< 10 \text{ mL / min}$ (por lo general en hemodiálisis) la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg. La dosis puede ser ajustada hasta que se controle la presión arterial o hasta un máximo de 40 mg al día.

Insuficiencia cardíaca congestiva: lisinopril está indicado como tratamiento coadyuvante con diuréticos y (generalmente) digitálicos. La dosis inicial es de 5 mg una vez al día. Al iniciar el tratamiento con lisinopril en pacientes con insuficiencia cardíaca, la dosis inicial debe ser administrada bajo observación médica, especialmente en aquellos pacientes con presión arterial baja y luego, de no producirse hipotensión sintomática aumentar a una dosis diaria de mantención entre 5 y 20 mg.

Dosis inicial de 2,5 mg puede ser usada en pacientes con hiponatremia o que tienen un moderado a severo daño renal (clearance de creatinina $\leq 30 \text{ mL / min}$).

PRESENTACIÓN

Estuche de cartulina impreso que contiene blister con 10, 20, 30 y 40 comprimidos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original en un lugar fresco, seco, al abrigo de la luz y fuera del alcance de los niños.



BIBLIOGRAFIA

- "USP DI, Drug Information for the Health Care professional", 27th, Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p.198 - 209, Angiotensin-converting Enzyme (ACE) inhibitors Systemic, Revised: 02/03/2005
- "Physicians' Desk Reference" 62th Edition, Eds. Medical Economics Company, Inc., Montvale, New Jersey, U.S.A., 2008, p. 2065 - 2069.
- "Drugs.com", Drug Information Online, Concise Information, Lisinopril, Revision Date: 03/11/2008
<http://www.drugs.com/mtm/lisinopril.html>
- "Drugs.com", Drug Information Online, Professional Information, Lisinopril, Revised: 01/2008 Teva Pharmaceuticals USA
<http://www.drugs.com/pro/lisinopril.html>
- "Drug Digest", Drug & vitamins, Drug library and Drug Digest, Lisinopril Tablets, Last Updated: marzo 26, 2007
http://www.drugdigest.org/wps/PA_1_DHFHCNL218J630276FL8L614D2/pages/common/ddPrintPage.jsp
- Diccionario de Especialidades farmacéuticas 2008
<http://plm.wyeth.com.mx/>
- Monographs Prinivil Tablets, Lisinopril, 2005
<http://www.rxlist.com/prinivil-drug.htm>
- Medline Plus Medicinas, Servicio de la Biblioteca de Medicina de EE.UU. y los Institutos Nacionales de la Salud, Lisinopril, documento actualizado 01/07/2003.
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a692051-es.html>