

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACCUPRIN 5 mg compresse rivestite con film
ACCUPRIN 10 mg compresse rivestite con film
ACCUPRIN 20 mg compresse rivestite con film
ACCUPRIN 40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ACCUPRIN 5 mg compresse rivestite con film

Una compressa divisibile contiene:

principio attivo: quinapril cloridrato 5,416 mg pari a quinapril 5 mg.

ACCUPRIN 10 mg compresse rivestite con film

Una compressa divisibile contiene:

principio attivo: quinapril cloridrato 10,832 mg pari a quinapril 10 mg.

ACCUPRIN 20 mg compresse rivestite con film

Una compressa divisibile contiene:

principio attivo: quinapril cloridrato 21,664 mg pari a quinapril 20 mg.

ACCUPRIN 40 mg compresse rivestite con film

Una compressa contiene:

principio attivo: quinapril cloridrato 43,328 mg pari a quinapril 40 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali (solo per i dosaggi da 5 mg, 10 mg e 20 mg).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Tattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica.

Tattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia negli adulti

La posologia deve essere regolata individualmente sulla base della risposta clinica.

• *Ipertensione*

Monoterapia: la dose iniziale raccomandata nei pazienti che non sono in trattamento diuretico è di 10 mg una volta al giorno. Il dosaggio può quindi essere aggiustato, in dipendenza della risposta clinica, fino a 20-40 mg/die somministrati in un'unica dose o in due dosi refratte.

La maggior parte dei pazienti è mantenuta sotto controllo con una singola dose giornaliera.

Alcuni pazienti sono stati trattati con dosi di ACCUPRIN fino a 80 mg/die.

Trattamento contemporaneo con diuretici: nei pazienti che assumono diuretici la dose iniziale di ACCUPRIN deve essere di 5 mg per poter verificare se si manifesta una ipotensione eccessiva. Il dosaggio deve quindi essere aggiustato in modo da avere una risposta ottimale (vedere paragrafo 4.5).

Insufficienza renale e pazienti anziani: i dati di farmacocinetica indicano che l'emivita apparente di eliminazione del quinaprilato aumenta con il diminuire della clearance della creatinina. Nei pazienti anziani e nei pazienti con clearance della creatinina inferiore ai 40 ml/minuto la dose iniziale deve essere di 5 mg una volta al giorno, seguita quindi dall'aggiustamento in base alla risposta (vedere paragrafo 4.4).

• *Insufficienza cardiaca congestizia*

Il trattamento deve essere iniziato con una dose singola di 5 mg e il paziente deve essere attentamente controllato per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa.

La dose giornaliera può essere quindi aggiustata fino a 40 mg in due somministrazioni.

Normalmente i pazienti in terapia concomitante con diuretici e/o digitalici possono essere mantenuti efficacemente con dosi giornaliere da 10 a 20 mg in due somministrazioni.

Trattamento contemporaneo con diuretici: i pazienti già in trattamento con un diuretico possono sviluppare ipotensione sintomatica dopo la prima somministrazione di quinapril da solo o in associazione. Nei pazienti in trattamento diuretico è importante, se possibile, sospendere il diuretico almeno 2-3 giorni prima di assumere ACCUPRIN. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di ACCUPRIN.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale, la terapia con ACE-inibitori può causare una eccessiva caduta della pressione arteriosa.

In generale, dal momento che ACCUPRIN può causare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima somministrazione, nei pazienti ipertesi, complicati e non, compresi quelli sale/volume depleti, inclusi quelli con insufficienza cardiaca congestizia, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che venga aumentato il dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica:

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

La dose di ACCUPRIN deve essere assunta sempre alla stessa ora del giorno per migliorare la compliance, lontano dai pasti.

4.3 Controindicazioni

Accuprin è controindicato nei seguenti casi:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 e ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).
- Anamnesi di angioedema associato a precedente trattamento con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).
- In combinazione con Sacubutril/Valsartan a causa dell'incremento del rischio di angioedema.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Pazienti con ostruzione dinamica del flusso ventricolare sinistro.
- L'uso concomitante di ACCUPRIN con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Accuprin deve essere usato con cautela nei pazienti con stenosi aortica.

Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Reazioni allergiche

Reazioni allergiche possono verificarsi in pazienti con o senza anamnesi di allergia o asma bronchiale, ad es. porpora, fotosensibilità, orticaria, angite necrotizzante, distress respiratorio inclusa polmonite e edema polmonare, reazioni anafilattoidi.

Ipotensione sintomatica

Ipotensione sintomatica è stata raramente osservata in pazienti con ipertensione non complicata trattati con quinapril, ma è più probabile che si verifichi in pazienti ipovolemici, per esempio a causa di terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o nei pazienti con grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)

In caso di ipotensione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non è una controindicazione al prosieguo della terapia; comunque se si verifica un tale evento deve essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio di ACCUPRIN o di qualsiasi altra terapia diuretica concomitante.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia che presentano un rischio di una eccessiva caduta pressoria, la terapia con ACCUPRIN deve essere iniziata con la dose più bassa raccomandata e sotto controllo medico; tali pazienti devono essere seguiti attentamente durante le prime due settimane di trattamento e ogni volta che il dosaggio di ACCUPRIN viene aumentato.

Simili considerazioni sono applicabili a pazienti con malattie ischemico-cardiache o cerebrovascolari, nei quali un calo eccessivo della pressione arteriosa può provocare un infarto del miocardio o un accidente cerebrovascolare.

Ipotensione sintomatica è stata per lo più osservata in pazienti con grave insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale grave; molto verosimilmente in pazienti sottoposti a trattamento con dosi elevate di diuretici dell'ansa, o quelli con iponatremia o con compromissione della funzionalità renale.

I pazienti devono essere avvertiti di riferire un'eventuale sensazione di testa vuota, specialmente nei primi giorni di terapia con ACCUPRIN.

Se si verifica sincope, i pazienti devono sospendere il trattamento finché non abbiano consultato il medico.

L'inadeguata assunzione di liquidi, l'eccessiva traspirazione e la disidratazione così come il vomito e la diarrea possono favorire una eccessiva caduta della pressione arteriosa a causa della riduzione del volume dei liquidi; in tal caso i pazienti devono consultare il medico.

Gravidanza:

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene evidenziata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Morbilità e Mortalità Fetale/Neonatale: vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con insufficienza renale, deve essere effettuato un adeguato monitoraggio della funzionalità renale durante la terapia con quinapril, sebbene nella maggior parte dei casi la funzionalità renale non viene alterata o può migliorare.

L'emivita del quinaprilato è prolungata quando la clearance della creatinina diminuisce.

I pazienti con clearance della creatinina < 60 ml/min richiedono un dosaggio iniziale più basso di quinapril (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio, in questi pazienti, deve essere aggiustato verso l'alto in base alla risposta terapeutica e la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata sebbene studi iniziali non abbiano indicato che il quinapril induca un ulteriore deterioramento della funzionalità renale.

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono prevedibili modificazioni della funzionalità renale in pazienti sensibili. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, la cui funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con quinapril, può essere associato a oliguria e/o progressiva uremia e, raramente, a insufficienza renale acuta e/o decesso.

Esiste un aumentato rischio di grave ipotensione e insufficienza renale quando i pazienti con ipertensione nefrovascolare e preesistente stenosi bilaterale o unilaterale dell'arteria renale vengono trattati con ACE-inibitori. Il trattamento con diuretici può contribuire ad aumentare tale rischio. La perdita della funzionalità renale può verificarsi anche solo con modeste modificazioni della creatinina sierica perfino in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale.

Alcuni pazienti trattati con quinapril senza apparente patologia nefrovascolare preesistente hanno manifestato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica, generalmente modesti e transitori, in particolare quando quinapril è stato somministrato assieme ad un diuretico. In tal caso può essere richiesta la riduzione del dosaggio. La valutazione dei pazienti deve sempre includere la determinazione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2).

In studi clinici in pazienti ipertesi con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica sono stati osservati in alcuni casi dopo terapia con ACE-inibitori. Questi aumenti sono risultati quasi sempre reversibili con l'interruzione della terapia con ACE inibitori e/o diuretici. In tali pazienti la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Alcuni pazienti con ipertensione o insufficienza cardiaca senza apparente patologia nefrovascolare preesistente, hanno manifestato aumenti (> 1,25 volte il limite superiore della norma) dell'azotemia e della creatinina sierica di solito minori e transitori, soprattutto quando il quinapril viene somministrato in concomitanza con diuretici. Sono stati osservati aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica rispettivamente del 2% e del 2% in pazienti ipertesi in monoterapia e rispettivamente del 4% e 3% in pazienti ipertesi in terapia con

quinapril/idrocloritiазide. Questo può avvenire più facilmente in pazienti con compromissione renale preesistente. Può essere richiesta la riduzione del dosaggio e/o la sospensione di ACCUPRIN.

Non vi è sufficiente esperienza in pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 10 ml/min). Il trattamento non è pertanto raccomandato in questi pazienti.

Emodialisi e aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

I pazienti emodializzati con membrane ad alto flusso di poliacrilonitrile (AN69) manifestano reazioni anafilattoidi con maggiore probabilità se sono in trattamento con ACE inibitori. Tale combinazione va pertanto evitata utilizzando farmaci anti-ipertensivi o membrane per emodialisi alternativi. Reazioni simili sono state osservate durante l'[aferesi delle LDL con destrano-solfato](#). Tale metodo non deve essere pertanto usato in pazienti in trattamento con ACE inibitori.

Compromissione della funzionalità epatica

ACCUPRIN quando utilizzato in associazione con un diuretico deve essere usato con cautela in pazienti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva in quanto minime alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono aggravare l'insorgenza di coma epatico.

Il metabolismo del quinapril in quinaprilato dipende normalmente dall'esterasi epatica.

Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi epatica etilica causata da deesterificazione parziale del quinapril.

Raramente gli ACE inibitori sono stati associati a sindrome che si manifesta inizialmente con ittero colestatico e che evolve in necrosi epatica fulminante (in alcuni casi fatale). I pazienti che nel corso della terapia con ACE inibitori presentano ittero oppure valori elevati degli enzimi epatici, devono interrompere quinapril e sottoporsi a controllo medico.

Angioedema

Angioedema è stato segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Se si verifica stridore laringeo o angioedema del viso, della lingua o della glottide, il trattamento deve essere sospeso immediatamente e il paziente deve essere trattato adeguatamente in linea con la pratica medica e va tenuto sotto attenta osservazione finché l'edema non è risolto.

Nei casi in cui l'edema è limitato al viso e alle labbra, esso generalmente si risolve senza trattamento; gli antistaminici possono essere utili nell'alleviare i sintomi. L'angioedema con interessamento della laringe può essere fatale. Quando si verifica angioedema con interessamento della lingua, della glottide o della laringe che può causare ostruzione delle vie respiratorie deve essere prontamente somministrata una appropriata terapia, ad esempio somministrazione sottocutanea di una soluzione 1:1000 di adrenalina (0,3-0,5 ml).

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori possono presentare un maggiore rischio di comparsa di angioedema se sono in trattamento con ACE inibitori (vedere paragrafo 4.3).

Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, della glottide e/o della laringe è stato osservato in pazienti trattati con ACE-inibitori. L'angioedema può manifestarsi durante le prime settimane di trattamento; in rari casi può svilupparsi angioedema severo dopo trattamento a lungo termine con ACE-inibitori.

L'angioedema, incluso l'edema della laringe, può manifestarsi con gli ACE-inibitori specialmente dopo la prima dose. I pazienti devono riferire immediatamente qualsiasi segno o sintomo che suggerisca l'angioedema (gonfiore del viso, degli occhi, delle labbra, della lingua, difficoltà nel deglutire e respirare) e non assumere più il farmaco prima di avere consultato il medico.

La combinazione di quinapril con sacubitril/valsartan è controindicata a causa dell'incremento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.3).

Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di quinapril.

Se il trattamento con sacubitril/valsartan è interrotto la terapia con quinapril non deve essere iniziata prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di altri inibitori NEP (inibitori dell'endopeptidasi neutra) (es. racecadotril) e di ACE inibitori (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) può aumentare il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.5). Quindi, un'accurata valutazione del rischio beneficio è necessaria prima di iniziare il trattamento con inibitori NEP (inibitori dell'endopeptidasi neutra) (es. racecadotril) in pazienti che assumono quinapril.

I pazienti che assumono una terapia concomitante con un inibitore della proteina target di rapamicina nei mammiferi (mTOR) (ad es. temsirolimus) o un inibitore della di-peptidil peptidasi-4 (DPP-IV) (ad es. vildagliptina) possono presentare un maggiore rischio di comparsa di angioedema. Si deve usare cautela nell'avviare un trattamento con un inibitore del mTOR o un inibitore della DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Angioedema dell'intestino

Angioedema dell'intestino è stato segnalato in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non si è rilevata anamnesi pregressa di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi sono risultati normali. L'angioedema è stato diagnosticato attraverso esami, incluso lo scan CT addominale e gli ultrasuoni o attraverso esame diretto in situazioni di intervento chirurgico di urgenza e i sintomi si sono risolti dopo interruzione della terapia con ACE-inibitori. L'angioedema intestinale deve essere considerato in corso di diagnosi in pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolori addominali.

Differenze etniche

Nei pazienti di colore in terapia con ACE-inibitori è stata segnalata una maggiore incidenza di angioedema rispetto a pazienti caucasici. In studi clinici controllati è stato evidenziato che gli ACE inibitori hanno effetto antiipertensivo minore nei pazienti di colore rispetto ai pazienti bianchi.

Tosse

La tosse è un evento associato all'uso di ACE-inibitori. Tipicamente, la tosse è di tipo non-produttivo e persistente e si risolve con l'interruzione della terapia. La correlazione di una tosse con la terapia con ACE inibitore deve essere valutata nell'ambito della diagnosi differenziale di questo sintomo.

Anziani

Alcuni pazienti anziani possono risultare più responsivi agli ACE-inibitori rispetto a quelli più giovani. E' raccomandata la somministrazione di dosi iniziali più basse e la valutazione della funzionalità renale all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.2)

Bambini

Non è raccomandato l'impiego di ACCUPRIN non essendo stata stabilita l'efficacia e tollerabilità nei bambini.

Iperpotassiemia e diuretici risparmiatori di potassio

I pazienti trattati con il solo ACCUPRIN possono presentare aumento della concentrazione sierica di potassio. L'iperpotassiemia può verificarsi durante il trattamento con ACE-inibitori, specialmente in presenza di insufficienza renale e/o cardiaca, o dell'impiego concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, supplementi di potassio e/o sostituti salini contenenti potassio o altri medicinali noti per aumentare i livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.5). Il quinapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici tiazidici, se utilizzati in concomitanza.

Laddove un trattamento associato con tali agenti fosse ritenuto opportuno, occorre procedere con precauzione ed effettuare iniziali e periodiche determinazioni del potassio sierico (vedere Ipotensione e il paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

Quinapril non è stato studiato in terapia associata con diuretici risparmiatori di potassio ma, a causa del rischio teorico di un ulteriore aumento dei livelli sierici di potassio, si raccomanda di procedere come sopra.

Iponatraemia e sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (SIADH)

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico (SIADH) e conseguente iponatriemia sono state osservate in alcuni pazienti trattati con altri ACE inibitori. Si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli di sodio nel sangue negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatraemia.

Chirurgia/Anestesia

In pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori o ad anestesia generale con agenti che inducono ipotensione, il quinapril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina.

Se, a causa di questo meccanismo, si verifica ipotensione questa può essere corretta espandendo la volemia (vedere paragrafo 4.5).

Prima di essere sottoposto ad un intervento chirurgico, e/o ad anestesia generale, il paziente deve avvisare il medico di essere in terapia con un ACE-inibitore.

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici gli ACE inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e nei pazienti trattati con agenti antidiabetici orali o insulina il loro impiego è stato associato a ipoglicemia. E' indispensabile un attento monitoraggio della glicemia soprattutto durante il primo mese di terapia con ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5.).

Stenosi aortica/Cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE-inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti con ostruzione del tratto aortico uscente dal ventricolo sinistro.

Neutropenia/agranulocitosi

Gli ACE-inibitori sono stati associati raramente ad agranulocitosi e depressione midollare, in pazienti con ipertensione non complicata, ma più frequentemente in pazienti con compromissione renale, particolarmente in presenza di collagenopatie vascolari. L'effetto risulta reversibile alla sospensione dell'ACE-inibitore.

Raramente sono stati segnalati casi di agranulocitosi attribuibili a quinapril.

Si devono eseguire controlli periodici del numero dei globuli bianchi nei pazienti con collagenopatia vascolare e/o nefropatia.

I pazienti devono riferire prontamente al medico il verificarsi di ogni infezione (per esempio mal di gola o febbre) che non si risolva entro due o tre giorni.

Desensibilizzazione

I pazienti che ricevono ACE inibitori durante il trattamento di desensibilizzazione per *Hymenoptera venom* hanno presentato reazioni anafilattoidi tali da costituire pericolo per la vita. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate con l'interruzione temporanea dell'assunzione di ACE inibitori, ma sono ricomparse in caso di ri-esposizione involontaria al farmaco.

Proteinuria

Può verificarsi proteinuria specialmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale preesistente o in trattamento con dosi relativamente alte di ACE-inibitori.

Lattosio: I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Agenti che aumentano il potassio sierico:

Quinapril è un ACE (inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina) in grado di ridurre i livelli di aldosterone che può a sua volta causare un moderato aumento dei livelli sierici di potassio. L'uso concomitante di diuretici

risparmiatori di potassio, di integratori di potassio, o di sali contenenti potassio o altri medicinali noti per aumentare i livelli sierici di potassio, deve essere effettuato con cautela controllando in modo appropriato i livelli sierici di potassio.

Sulfametoxazolo/trimetoprim

In pazienti anziani o con funzione renale compromessa, la co-somministrazione di un ACE inibitore con sulfametoxazolo/trimetoprim è stata associata a iperpotassiemia grave che si pensa essere dovuta al trimetoprim. I medicinali contenenti quinapril e trimetoprim devono essere pertanto somministrati con cautela e monitorando adeguatamente il potassio sierico.

Terapia diuretica concomitante:

I pazienti trattati con diuretici possono presentare occasionalmente, specialmente dopo l'inizio della terapia con quinapril, una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa. Gli effetti ipotensivi dopo la prima dose di quinapril possono essere ridotti interrompendo il trattamento con diuretici qualche giorno prima di iniziare la terapia con quinapril. Se non è possibile interrompere i diuretici, la dose iniziale di quinapril deve essere ridotta. I pazienti che continuano ad assumere diuretici devono sottoporsi a controllo medico fino a due ore dopo la dose iniziale di ACCUPRIN (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

ACCUPRIN può attenuare la perdita di potassio provocata dai diuretici tiazidici.

Tetracicline ed altri farmaci che interagiscono con il magnesio:

In volontari sani, la diminuzione dell'assorbimento delle tetracicline è stata attribuita alla presenza del magnesio carbonato come eccipiente nella formulazione di ACCUPRIN. La somministrazione contemporanea di ACCUPRIN e tetracicline riduce l'assorbimento di queste ultime del 28-37%. Questa interazione deve essere considerata in caso di terapia contemporanea con ACCUPRIN e tetracicline.

Chirurgia/Anestesia:

Sebbene non vi siano dati disponibili che indichino che l'interazione tra quinapril e agenti anestetici induca ipotensione, occorre cautela nei pazienti che si sottopongono a importanti interventi o anestesia poiché gli ACE inibitori hanno mostrato di bloccare la formazione di angiotensina II, secondaria al rilascio compensatorio di renina (vedere paragrafo 4.4). Ciò può indurre ipotensione correggibile mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.4).

Litio:

Aumentati livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio sono stati segnalati in pazienti in terapia concomitante con litio e ACE-inibitori a causa dell'effetto natriuretico degli ultimi. Quinapril e litio devono essere co-somministrati con cautela e si raccomanda di monitorare frequentemente i livelli sierici di litio. Se viene utilizzato anche un diuretico, questo potrebbe aumentare il rischio di tossicità da litio.

Altri farmaci antiipertensivi:

Possono verificarsi effetti additivi o potenziamento.

Allopurinolo, citostatici e agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide:

La concomitante somministrazione con ACE-inibitori può indurre un aumento del rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci anti-infiammatori non steroidei:

Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) (per es. inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (Cox 2), acido acetil salicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto anti-ipertensivo.

L'uso concomitante di ACE inibitori e FANS può portare ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale che comprende possibile insufficienza renale acuta ed aumento dei livelli del potassio sierico specialmente in pazienti con pre-esistente compromessa funzione renale. La combinazione deve essere somministrata con cautela specialmente negli anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale all'inizio della terapia concomitante.

In alcuni pazienti, la somministrazione di agenti anti-infiammatori non steroidei può ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE inibitori.

Inoltre è stato riportato che i FANS e gli ACE-inibitori hanno un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, e possono provocare un deterioramento della funzionalità renale. Solitamente questi effetti sono reversibili e si verificano specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Altri farmaci conosciuti che causano angioedema: I pazienti che assumono una terapia concomitante con un inibitore del mTOR (ad es. temsirolimus) o un inibitore della DPP-IV (ad es. vildagliptina) possono presentare un maggiore rischio di comparsa di angioedema. Si deve usare cautela nell'avviare un trattamento con un inibitore del mTOR o un inibitore della DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Inibitori NEP (inibitori dell'endopeptidasi neutra)

L'uso concomitante del quinapril con sacubitril/valsartan è controindicato, considerando che l'inibizione concomitante della neprilisina (endopeptidasi neutra) e dell'ACE (enzima di conversione dell'angiotensina) può incrementare il rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di quinapril. Il trattamento con quinapril non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafo 4.3 e 4.4.). Anche l'uso concomitante di altri inibitori dell'endopeptidasi neutra (NEP) (es. racecadotril) e il quinapril può aumentare il rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Oro:

Reazioni nitritoidi (sintomi quali vampate di calore al viso, nausea, vomito e ipotensione), sono stati raramente descritti in pazienti in terapia con oro iniettabile (es. aurotiomalato di sodio) e terapia concomitante con ACE inibitori.

Simpaticomimetici:

Possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori; i pazienti dovrebbero pertanto essere attentamente monitorati per avere conferma che l'effetto desiderato sia stato raggiunto.

Alcool/Barbiturici/Narcotici/Antipsicotici:

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.
(vedere paragrafo 4.4)

Farmaci antidiabetici (ipoglicemizzanti orali e insulina):

Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio del farmaco antidiabetico. La somministrazione contemporanea di ACE-inibitori e farmaci antidiabetici può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante, soprattutto con ipoglicemizzanti orali la glicemia deve essere attentamente monitorata particolarmente nel corso del 1° mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.4).

Antiacidi/Cibo:

Possono ridurre la biodisponibilità del quinapril.

Altri agenti:

la somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di atorvastatina con 80 mg di quinapril non ha indotto variazioni significative dei parametri farmacocinetici di atorvastatina.

Non sono state evidenziate interazioni clinicamente importanti con somministrazioni concomitanti di quinapril e propranololo, digossina, idroclorotiazide, warfarin e cimetidina.

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Pazienti in trattamento con Accuprin o altri agenti che influiscono sul RAAS, necessitano di attento monitoraggio della pressione arteriosa, della funzionalità renale e degli elettroliti.

Aliskiren non deve essere somministrato in concomitanza con Accuprin in pazienti diabetici e in pazienti con compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato

durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene evidenziata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio.

L'utilizzo materno di ACE-inibitori è stato associato a segnalazioni di nascita prematura, contratture degli arti, ipoplasia polmonare, ritardata crescita intrauterina, pervietà del dotto arterioso, morte fetale e/o morte neonatale.

I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I neonati esposti ad ACE-inibitori nel corso della vita intrauterina dovrebbero essere tenuti sotto osservazione per oliguria e ipercalcemia. Se si verifica oliguria, si devono porre in atto interventi di supporto della pressione arteriosa e della perfusione renale.

Allattamento

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di ACCUPRIN in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, ACCUPRIN può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti indesiderati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La capacità di intraprendere attività quali guidare macchinari o veicoli a motore può risultare ridotta, specialmente all'inizio della terapia con ACCUPRIN.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($\leq 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

La sicurezza di ACCUPRIN è stata valutata in 4960 pazienti ed il farmaco è risultato ben tollerato.

Di questi, 3203 pazienti, inclusi 655 pazienti anziani, sono stati arruolati in studi clinici controllati.

La sicurezza a lungo termine di ACCUPRIN è stata valutata in oltre 1400 pazienti trattati per un anno e più.

Gli effetti collaterali più frequentemente osservati negli studi clinici controllati sono stati cefalea (7,2%), vertigini (5,5%), rinite (3,2%), tosse (3,9%), infezioni alle alte vie respiratorie (2,5%), affaticamento (3,5%), nausea e vomito (2,8%) e mialgia (2,2%). Si deve considerare che generalmente la tosse è di tipo non produttivo e persistente e si risolve con l'interruzione del trattamento. Nella maggior parte dei casi tali effetti collaterali sono stati lievi e transitori. La sospensione del trattamento a causa di effetti collaterali si è resa necessaria nel 5,3% dei pazienti trattati con ACCUPRIN in studi clinici controllati.

Gli effetti indesiderati segnalati negli studi clinici controllati nell'1% o più dei 3203 pazienti trattati con quinapril, con o senza contemporanea somministrazione di diuretico sono riportati di seguito. Viene mostrata per confronto l'incidenza di eventi avversi nel sottogruppo di 655 pazienti oltre i 65 anni di età. Tale incidenza viene evidenziata anche in un sottogruppo di 2005 pazienti ipertesi arruolati in studi clinici controllati e trattati con quinapril in monoterapia.

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Agranulocitosi, anemia emolitica, neutropenia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattoidi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperkaliemia
	Non nota	Iponatriemia (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia
	Non comune	Confusione, depressione, nervosismo,
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri, cefalea, parestesia
	Non comune	Attacchi ischemici transitori, sonnolenza
	Raro	Disturbo dell'equilibrio, sincope
	Non nota	Accidente cerebrovascolare

Patologie dell'occhio	Non comune	Ambliopia
	Molto raro	Vista offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito, vertigini
Patologie cardiache	Non comune	Infarto del miocardio, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
	Non comune	Vasodilatazione
	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea, tosse
	Non comune	Gola secca
	Raro	Pneumonite eosinofila
	Non nota	Broncospasmo In casi isolati, ostruzione alle alte vie respiratorie dovuta a angioedema (che può essere fatale)
Patologie gastrointestinali	Comune	Vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, nausea
	Non comune	Flatulenza, secchezza della bocca
	Raro	Glossite, costipazione, alterazione del gusto
	Molto raro	Ileo, angioedema intestinale
	Non nota	Pancreatite*
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, ittero colestatico
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Angioedema, eruzione cutanea, prurito, iperidrosi
	Raro	Eritema multiforme, pemfigo, orticaria,
	Molto raro	Dermatite simile a psoriasi
	Non nota	Sindrome di Steven Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa, alopecia, fotosensibilità. Le modificazioni della pelle possono essere associate a febbre, dolore ai muscoli e alle giunture (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione

		vascolare (vasculite), infiammazioni dei tessuti sierosi e alcune variazioni nei valori di laboratorio (eosinofilia, leucocitosi e/o aumento degli anticorpi antinucleari (ANA), aumentata velocità di eritrosedimentazione (VES))
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Lombalgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non comune	Compromissione renale, proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, astenia, dolore toracico
	Non comune	Edema generalizzato, febbre, edema periferico
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatininemia, aumento dell'azotemia**
	Non nota	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito e dei globuli bianchi, aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina sierica. Nei pazienti con deficit congenito di Glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G-6-PDH), sono stati riportati casi di anemia emolitica
Infezioni e infestazioni	Comune	Faringite, rinite
	Non comune	Bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, infezione del tratto urinario, sinusite

* Piacreatite è stata segnalata raramente in pazienti trattati con ACE inibitori; in alcuni casi è stata fatale.

** E' più probabile che tali aumenti si verifichino in pazienti che hanno ricevuto terapia concomitante con diuretici, rispetto a pazienti in monoterapia con quinapril. Tali aumenti diventano reversibili con il prosieguo della terapia.

Vasculite e ginecomastia sono stati segnalati con altri ACE inibitori e non si può escludere che si tratti di effetti avversi di classe specifici.

Sindrome da inappropriata secrezione di ormone anti-diuretico e conseguente iponatriemia sono state osservate in alcuni pazienti trattati con altri ACE inibitori (vedere paragrafo 4.4).

Percentuale di pazienti trattati in studi clinici controllati

	Quinapril ± %	Diuretico	Monoterapi a	Placebo
Eventi avversi	Totale N = 3203*	≥65 anni N = 655	% N = 2005**	% N = 579**
Cefalea	7,2	4,0	8,1	16,9
Vertigini	5,5	6,6	4,1	4,3
Tosse	3,9	4,1	3,2	1,4
Affaticamento	3,5	3,5	3,2	2,1
Nausea e/o vomito	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
Dolore toracico	2,0	1,8	1,2	1,9
Dolore addominale	1,9	1,8	2,0	2,2
Dispepsia	1,6	1,2	1,9	1,2
Dispnea	1,5	2,3	0,9	0,5
Lombalgia	1,4	1,7	1,3	1,0
Faringite	1,3	0,5	1,5	1,9
Insonnia	1,3	0,8	1,3	0,7
Ipotensione	1,1	1,8	1,0	0,0
Parestesia	1,1	0,9	1,0	0,9

* Inclusi 454 pazienti trattati per insufficienza cardiaca congestizia

** Inclusi pazienti trattati solo per ipertensione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

La DL50 di quinapril somministrata per via orale nei topi e nei ratti va da 1440 a 4280 mg/kg.

Non sono disponibili specifiche informazioni sul trattamento del sovradosaggio con quinapril.

La manifestazione clinica più probabilmente attribuibile a sovradosaggio da quinapril è rappresentata da ipotensione grave, che deve essere normalmente trattata con infusione endovenosa di sostituti volemici.

Il trattamento è sintomatico e di sostegno in accordo con la normale pratica medica.

Emodialisi e dialisi peritoneale hanno scarso effetto sulla eliminazione di quinapril e quinaprilato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, non associato.

ATC: C09AA06

Il principio attivo di Accuprin è il quinapril cloridrato, inibitore specifico dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), chimicamente denominato cloridrato dell'acido [3S-[2[R*(R*)]]3R*]-2-[2-[[1-(etossicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-ossopropil]-1,2,3,4-tetraidro-3-isochinolinocarbossilico.

Quinapril viene rapidamente deesterificato a quinaprilato (quinapril diacido) che ne è il principale metabolita ed è un inibitore dell'ACE più potente di quinapril.

ACE è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II, sostanza ad azione vasocostrittrice diretta e stimolante la secrezione surrenalica di aldosterone. Il principale meccanismo d'azione di quinapril nell'animale e nell'uomo è l'inibizione dell'ACE che determina una minore attività vasopressoria ed una minore secrezione di aldosterone. La rimozione del feedback negativo esercitato dall'angiotensina II sul rilascio della renina comporta un aumento dell'attività reninica plasmatica. Altri meccanismi collegati ai precedenti e che possono contribuire all'attività degli ACE-inibitori, sono la stimolazione del rilascio di prostaglandine e la diminuzione dell'attività del sistema nervoso simpatico.

La somministrazione di ACCUPRIN a pazienti con ipertensione essenziale a tutti i livelli di gravità provoca una riduzione della pressione arteriosa clinostatica e ortostatica. L'effetto antiipertensivo si manifesta entro un'ora e raggiunge la massima intensità entro quattro ore. Alle dosi consigliate, l'azione antiipertensiva si protrae per 24 ore. L'azione antiipertensiva di ACCUPRIN si mantiene inalterata nel trattamento di lunga durata, senza alcuno sviluppo di assuefazione. La terapia contemporanea con diuretici tiazidici e l'aggiunta di betabloccanti aumentano l'effetto antiipertensivo di ACCUPRIN. La sua attività si manifesta anche in pazienti con bassa o normale concentrazione reninica plasmatica.

Studi emodinamici effettuati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia hanno dimostrato che la somministrazione di quinapril causa riduzione delle resistenze vascolari periferiche e della pressione arteriosa, riduzione della pressione capillare polmonare, aumento della gittata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco. Negli stessi pazienti ACCUPRIN ha aumentato il tempo di esercizio e il carico di lavoro.

Uno studio clinico randomizzato della durata di 8 settimane (2 settimane in doppio ceco e 6 settimane di prolungamento), effettuato su 112 bambini e adolescenti con ipertensione o con valori pressori superiori alla norma, trattati con dosi di 2,5, 5, 10 e 20 mg di quinapril, non ha raggiunto l'obiettivo primario di riduzione della pressione arteriosa diastolica dopo 2 settimane. Per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica (obiettivo di efficacia secondario), solo alla 2° settimana c'è stata una dose risposta lineare con una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato con quinapril 20 mg QD e il gruppo placebo.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica. ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Non sono stati studiati gli effetti a lungo termine di quinapril sulla crescita, la pubertà e lo sviluppo generale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di ACCUPRIN il picco plasmatico di quinapril è raggiunto entro un'ora con una percentuale di assorbimento non inferiore al 60%. Quinapril è deesterificato nel suo principale metabolita, il quinaprilato, che è un ACE-inibitore con una emivita più lunga di quella di quinapril.

I picchi plasmatici di quinaprilato compaiono circa due ore dopo la somministrazione orale di quinapril. Il quinaprilato viene eliminato principalmente per via renale e ha un'emivita effettiva di accumulo di tre ore. I

livelli plasmatici sono proporzionali alle dosi somministrate. Dosi multiple di quinapril non provocano un accumulo indesiderato. Altri metaboliti, inattivi, si formano in quantità minore. L'assorbimento del quinapril non è influenzato dalla presenza di cibo nel tratto gastrointestinale.

Nei pazienti con insufficienza renale, la clearance di quinaprilato si correla linearmente con quella della creatinina. Tuttavia con valori di clearance della creatinina al di sopra di 40 ml/min, la farmacocinetica di quinapril e quinaprilato si mantiene sostanzialmente simile a quella osservata nei pazienti con funzione renale normale.

L'eliminazione di quinaprilato è ridotta anche nel paziente anziano (oltre i 65 anni) ed è collegata alla ridotta funzionalità renale di questi pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Studi nei ratti indicano che quinapril e i suoi metaboliti non attraversano la barriera ematoencefalica.

La farmacocinetica di quinapril è stata studiata in uno studio in dose singola (0,2 mg/kg) in 24 bambini di età compresa tra 2,5 mesi e 6,8 anni e in uno studio multidose (0,016 - 0,468 mg/kg) in 38 bambini di età compresa tra 5 e 16 anni con un peso medio di 66-98 kg.

Come negli adulti, il quinapril è stato rapidamente convertito in quinaprilato. Le concentrazioni di quinaprilato raggiungevano il picco tra 1 e 2 ore dopo l'assunzione, per poi diminuire con una emivita media di 2,3 ore.

Nei neonati e nei bambini l'esposizione a una singola dose di 0,2 mg/kg è paragonabile a quella osservata negli adulti dopo assunzione di una singola dose di 10 mg. In uno studio multidose in bambini di età scolare e in adolescenti, i valori dell'AUC e della C_{max} del quinaprilato sono aumentati in maniera proporzionale con l'incremento dei dosaggi di quinapril sulla base del rapporto mg/kg.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattavano al seno, il L/P (rapporto latte/plasma) per quinapril era 0,12. Quinapril non è stato riscontrato nel latte 4 ore dopo la somministrazione della dose. Livelli nel latte di quinaprilato erano irrilevabili (< 5 µg/l) in tutto il periodo esaminato. È stimato che un neonato allattato al seno riceverebbe circa 1,6 % della dose materna di quinapril aggiustata per il peso.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità del quinapril è stata studiata esaurientemente nel topo, nel ratto e nel cane.

Quinapril è da ritenersi relativamente poco tossico: la DL_{50} per via orale nel topo è di 1440-2150 mg/kg e di 3541-4280 mg/kg nel ratto.

Dosaggi di quinapril compresi tra 10 e 100 mg/kg somministrati nel ratto per periodi fino a 12 mesi non hanno determinato un aumento della mortalità e sono stati complessivamente ben tollerati; si sono osservati modesta diminuzione dell'accrescimento corporeo e della glicemia ed aumento dell'azotemia. Nel cane

trattato con dosi di 10-50 e 100 mg/kg per 12 mesi non si è manifestato alcun effetto tossico.

Studi sulla funzione riproduttiva non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità dei soggetti trattati né della progenie fino alla dose di 100 mg/kg/die (equivalente a 60 volte la dose massima giornaliera umana).

Non sono stati osservati effetti di fetotossicità o di teratogenicità nei ratti fino alla dose di 300 mg/kg/die. Quinapril non è risultato teratogeno nella coniglia gravida.

Quinapril non ha messo in evidenza alcun effetto mutageno nelle prove in vitro ed in vivo né alcun effetto carcinogenico nei topi e nei ratti trattati per due anni con dosi giornaliere fino a 75 e 100 mg/kg rispettivamente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Magnesio carbonato pesante, **lattosio**, gelatina, crospovidone, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, macrogol 400, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), cera candelilla.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

3 anni, a confezionamento integro.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 28 compresse divisibili da 5 mg, in blister
Scatola da 28 compresse divisibili da 10 mg, in blister
Scatola da 28 compresse divisibili da 20 mg, in blister
Scatola da 14 compresse divisibili da 20 mg, in blister
Scatola da 14 compresse da 40 mg, in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse: AIC n. 027217013
10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse: AIC n. 027217025
20 mg compresse rivestite con film - 14 compresse: AIC n. 027217037
20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse: AIC n. 027217102
40 mg compresse rivestite con film - 14 compresse: AIC n. 027217090

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

ACCUPRIN 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse:
Data della prima autorizzazione: 2.05.1989/ Data del rinnovo più recente:
31.05.2010
ACCUPRIN 10 mg compresse rivestite con film - 28 compresse:
Data della prima autorizzazione: 2.05.1989/ Data del rinnovo più recente:
31.05.2010
ACCUPRIN 20 mg compresse rivestite con film - 14 compresse:
Data della prima autorizzazione: 2.05.1989/ Data del rinnovo più recente:
31.05.2010
ACCUPRIN 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse:
Data della prima autorizzazione: 22.07.2002/ Data del rinnovo più recente:
31.05.2010
ACCUPRIN 40 mg compresse rivestite con film - 14 compresse:
Data della prima autorizzazione: 31.07.2000/ Data del rinnovo più recente:
31.05.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO