RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Accuretic 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa divisibile contiene:
principi attivi: quinapril cloridrato 21,7 mg (pari a 20 mg di quinapril) + idroclorotiazide 12,5 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.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione in pazienti nei quali è appropriato il trattamento combinato con ACE-inibitore e diuretico.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

Adulti
Nei pazienti non in terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata di Accuretic è di mezza compressa al giorno.
La dose normale di mantenimento è di una compressa al giorno.
Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 2 compresse 1 volta al giorno.
Nei pazienti già in trattamento con un diuretico, è opportuno iniziare la terapia con una singola dose di 5 mg di quinapril allo scopo di minimizzare il rischio di una ipotensione eccessiva, aggiustando poi la posologia fino ad ottenere la risposta ottimale. Se questa è raggiunta con la stessa dose presente nell'associazione si può passare alla terapia con Accuretic.
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 Accuretic. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di Accuretic.
Nei pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale, la terapia con ACE-inibitori può causare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa.
In generale, dal momento che Accuretic può causare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima somministrazione, nei pazienti ipertesi complicati e non, compresi quelli con deplezione volemica ed elettrolitica, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti vanno seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che venga aumentato il dosaggio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Pazienti anziani
Negli anziani la dose iniziale non deve essere superiore a più di 5 mg di quinapril e deve essere attentamente stabilita dal medico.
La dose dovrebbe essere tenuta più bassa possibile compatibilmente con l'ottenimento di un controllo adeguato della pressione arteriosa.

Pazienti con insufficienza renale o sottoposti a dialisi
Accuretic non deve essere usato come terapia iniziale in pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 30-60 ml/min), ma solo dopo titolazioni dei singoli componenti, impiegando come dose iniziale 5 mg di quinapril.
Quando è richiesta una terapia con quinapril associato al diuretico in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min) un diuretico dell'ansa è preferibile ad un tiazidico e pertanto in questi pazienti non è raccomandato Accuretic.

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

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

4.3. Controindicazioni

Accuretic è controindicato nei seguenti casi:
- gravidanza accertata o presunta e nelle donne in età fertile che non adottano adeguate misure contraccettive (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6);
- ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, inclusi pazienti con anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE);
- In combinazione con Sacubutril/Valsartan a causa dell'incremento del rischio di angioedema.
- pazienti con edema angioneurotico ereditario/idiopatico;
- pazienti con ostruzione dinamica del flusso ventricolare sinistro;
- pazienti con anuria o insufficienza renale grave;
- pazienti con ipersensibilità ad altri medicinali sulfonamidi derivati;
- L'uso concomitante di Accuretic con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma(NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Accuretic deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi aortica.

Duplice 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 storia di allergie o asma bronchiale quali ad esempio porpora, fotosensibilità, orticaria, angioite necrotizzante, distress respiratorio inclusi polmonite, edema polmonare e reazioni anafilattiche.

Ipotensione:
Accuretic può causare ipotensione sintomatica, solitamente non più frequente di quanto si osserva con l'impiego dei due farmaci somministrati in monoterapia.
Ipotensione sintomatica si verifica raramente in pazienti ipertesi non complicati. Nei pazienti ipertesi in trattamento con quinapril, l'ipotensione si verifica con maggiore probabilità in presenza di ipovolemia/iposodiemia causata ad esempio da terapia con diuretici, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o ipertensione renino-dipendente grave (vedere paragrafo 4.5).

Accuretic deve essere usato con cautela in pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri anti-ipertensivi. La componente tiazidica di Accuretic può potenziare l'azione di altri anti-ipertensivi, specialmente dei bloccanti ganglionici o degli antagonisti dei recettori adrenergici periferici. Gli effetti anti-ipertensivi della componente tiazidica possono anche essere potenziati nei pazienti post-simpatectomizzati.

Se si verifica ipotensione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta transitoria ipotensiva non è una controindicazione al prosieguo della terapia; comunque, se ciò si verifica deve essere presa in considerazione la riduzione del dosaggio di Accuretic o di altre terapie diuretiche concomitanti.

Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, associato o meno a insufficienza renale, la terapia dell'ipertensione arteriosa con ACE inibitori può causare un'eccessiva riduzione pressoria che può essere associata a oliguria, azotemia e in rari casi a insufficienza renale grave e decesso. La terapia con Accuretic deve essere iniziata sotto attento controllo medico. I pazienti devono essere seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che il dosaggio viene aumentato.

Insufficienza cardiaca/cardiopatia:
Nei soggetti sensibili, a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere alterazioni della funzionalità renale. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, la cui funzionalità renale dipende dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con quinapril, può essere associato a oliguria e/o progressiva azotemia e raramente a insufficienza renale acuta e/o decesso.

Tosse:
La tosse è un evento segnalato con gli ACE inibitori. Tipicamente, la tosse è di tipo non-produttivo e persistente e si risolve con l'interruzione del trattamento. Tuttavia, la tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere presa in considerazione nell'ambito della diagnosi differenziale di questo sintomo.

Nefropatia:

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Accuretic deve essere impiegato con cautela in pazienti con nefropatia. Nei casi di nefropatia grave i tiazidici possono indurre aumento dell'azotemia, mentre nei pazienti con compromissione moderata della funzionalità renale (clearance della creatinina 10-20 ml/min) i tiazidici sono generalmente inefficaci e l'effetto di dosi ripetute può essere cumulativo.

Non esistono dati sufficienti nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min). Prima di iniziare il trattamento con ACE-inibitori nei pazienti con trapianto di rene, si deve escludere la diagnosi di stenosi dell'arteria renale.

L'emivita del quinaprilato viene prolungata dalla riduzione della clearance della creatinina. I pazienti con clearance della creatinina <60 ml/min richiedono un dosaggio iniziale di quinapril più basso (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio in questi pazienti deve essere gradualmente aumentato in funzione della risposta terapeutica, sotto attento monitoraggio della funzionalità renale, sebbene gli studi iniziali non abbiano dimostrato che il quinapril induce un ulteriore peggioramento della funzionalità renale.

Studi clinici effettuati su pazienti ipertesi con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, hanno evidenziato aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica in alcuni pazienti trattati 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 ipertesi o con insufficienza cardiaca senza apparente patologia renale preesistente hanno sviluppato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica (> 1,25 volte il limite superiore del normale), generalmente di entità minima e transitori, in particolare quando quinapril è stato somministrato assieme ad un diuretico. Sono stati osservati aumenti del 2% e 2% rispettivamente dell'azotemia e della creatinina sierica in pazienti ipertesi sottoposti a monoterapia con quinapril, e del 4% e 3% rispettivamente in pazienti ipertesi sottoposti a terapia con quinapril/idroclorotiazide. Questi aumenti si verificano con maggiore probabilità in pazienti con compromissione renale preesistente. In tal caso può essere richiesta una riduzione del dosaggio e/o l'interruzione del trattamento del diuretico e/o di quinapril.

Compromissione della funzionalità epatica:
Accuretic deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva, in quanto il trattamento con tiazidici può causare minime alterazioni del bilancio idro-elettrolitico che possono indurre coma epatico. Quinapril viene rapidamente deesterificato in quinaprilato (quinapril diacido, il principale metabolita), che negli studi sull'uomo e sugli animali, ha mostrato una potente azione di inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il metabolismo di quinapril dipende normalmente dall'esterasi epatica. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica dovuta ad una ridotta deesterificazione del quinapril.

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che si presenta inizialmente con ittero colestatico, ma che evolve sino a necrosi epatica fulminante (in alcuni casi fatale). I pazienti che durante la terapia con ACE inibitori presentano ittero o livelli evidentemente elevati di enzimi epatici, devono interrompere la terapia con Accuretic e sottoporsi ad adeguato controllo medico.

Reazioni immunomediate da farmaco/reazioni anafilattoidi:
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.

L'utilizzo dei tiazidici è stato associato a Sindrome di Stevens-Johnson e alla comparsa o esacerbazione di lupus eritematoso sistemico.

Angioedema:
È stato segnalato angioedema in pazienti trattati con ACE inibitori . Se si verifica stridore laringeo o angioedema del viso, della lingua o della glottide, il trattamento con Accuretic deve essere immediatamente sospeso e il

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

paziente deve essere trattato adeguatamente in base a quanto previsto dalla pratica medica standard e tenuto sotto attenta osservazione finché l'edema non è risolto.
Nei casi in cui l'edema è limitato al viso e alle labbra, questo generalmente si risolve senza trattamento; gli antistaminici possono essere utili nell'alleviare i sintomi.
L'angioedema con interessamento della laringe può essere fatale. Qualora l'angioedema interessi la lingua, la glottide o la laringe con probabile ostruzione delle vie respiratorie, occorre avviare prontamente una appropriata terapia, come ad esempio la somministrazione sottocutanea di una soluzione 1:1000 (0,3-0,5 ml) di adrenalina.

I pazienti con storia 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).

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:
E' stato segnalato angioedema dell'intestino 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 storia pregressa di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi sono risultati normali. L'angioedema è stato diagnosticato attraverso esami quali la tomografia assiale computerizzata (TAC) addominale o gli ultrasuoni o in occasione di un intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo interruzione della terapia con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei 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. Gli studi clinici controllati hanno evidenziato un minore effetto sulla pressione degli ACE inibitori nei pazienti di colore rispetto ai pazienti bianchi.

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 medicinali anti-ipertensivi alternativi o membrane per emodialisi alternative.
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.

Squilibrio degli elettroliti sierici:
I pazienti che ricevono Accuretic devono essere monitorati per eventuali segnali clinici di alterazione del bilancio idro-elettrolitico indotto da tiazidici. In tali pazienti deve essere effettuata una verifica periodica degli elettroliti sierici (in particolare sodio e potassio). Poichè il quinapril riduce la produzione di aldosterone, la sua associazione con idroclorotiazide può attenuare la perdita di potassio indotta dal diuretico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In molti pazienti l'effetto dell'idroclorotiazide sul potassio sierico è antagonizzato dal quinapril, con conseguente bilanciamento della potassiemia. In altri pazienti un effetto può predominare sull'altro e si rende necessaria un'ulteriore integrazione di potassio. Deve essere eseguito il dosaggio iniziale e il monitoraggio periodico ad intervalli regolari degli elettroliti sierici per individuare possibili squilibri elettrolitici.

L'eliminazione del Calcio viene ridotta dai tiazidici. In alcuni pazienti in terapia prolungata con tiazidici, sono state osservate alterazioni patologiche della ghiandola paratiroide, accompagnate da ipercalcemia e ipofosfatemia. Non sono state riscontrate complicazioni più gravi dell'iperparatiroidismo (litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcera peptica).

Prima di effettuare i test per la valutazione della funzionalità paratiroidea, il trattamento con tiazidici deve essere interrotto.

I tiazidici aumentano l'eliminazione del magnesio attraverso le urine, e ciò può provocare ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.5).

Altri disturbi metabolici: I diuretici tiazidici aumentano i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Questi effetti sono solitamente di lieve entità, ma in pazienti a rischio si possono manifestare crisi di gotta e diabete.

Ipokaliemia:
La terapia con diuretici tiazidici è stata associata con ipokaliemia, iponatriemia e alcalosi ipocloremica. Tali alterazioni talvolta si manifestano con uno o più dei seguenti sintomi: secchezza della bocca, sete, debolezza, letargia sonnolenza, agitazione, dolori muscolari o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, nausea, confusione, convulsioni e vomito. L'ipokaliemia può anche sensibilizzare o amplificare la risposta cardiaca agli effetti tossici dei farmaci digitalici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti con una diuresi veloce, in pazienti che non ricevono adeguate quantità di elettroliti per via orale e quelli in terapia concomitante con corticosteroidi o ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafo 4.5) o con altri medicinali noti per aumentare il rischio di ipokaliemia indotta da diuretici tiazidici.

Iperkaliemia:
L'uso concomitante di farmaci che possono aumentare i livelli sierici di potassio deve essere attentamente valutato.
I pazienti devono essere informati di non utilizzare integratori di potassio, sostituti del sale contenenti potassio o altri medicinali noti per aumentare i livelli sierici di potassio, senza prima consultare il medico (vedere paragrafo 4.5).

Diabete:
I tiazidici che inducono iperglicemia possono compromettere un adeguato controllo della glicemia. La deplezione del potassio sierico aumenta l'intolleranza al glucosio. Se necessario, occorre monitorare la glicemia, usare integratori di potassio per mantenere adeguati livelli di potassio sierico e aggiustare, al bisogno, la terapia diabetica (vedere paragrafo 4.5).
Nei pazienti diabetici gli ACE inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina; nei pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina il loro impiego è stato associato a ipoglicemia. E' indispensabile un attento monitoraggio della glicemia in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Neutropenia/Agranulocitosi:
Gli ACE-inibitori sono stati raramente associati ad agranulocitosi e depressione midollare in pazienti ipertesi non complicati ma più frequentemente in pazienti con compromissione renale, in particolare se associata a patologie del tessuto connettivo con terapia immunosoppressiva concomitante o con altri farmaci associati a neutropenia/agranulocitosi. I pazienti devono essere informati di riferire immediatamente al medico qualsiasi segnale di infezione (ad es. mal di gola, febbre) poichè potrebbe trattarsi di un sintomo di neutropenia (vedere paragrafo 4.5).

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Raramente sono stati segnalati casi di agranulocitosi durante il trattamento con quinapril. Come con altri ACE-inibitori è comunque opportuno monitorare la conta dei globuli bianchi nei pazienti con collagenopatia vasculitica sistemica e/o nefropatia.

Chirurgia/Anestesia:
In pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori o ad anestesia con agenti che inducono ipotensione, il quinapril può bloccare la formazione di angiotensina II conseguente alla liberazione compensatoria di renina. Se si manifesta ipotensione indotta da questo meccanismo può essere corretta attraverso l'espansione della volemia.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso:
I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici, come l'idroclorotiazide, possono causare una reazione idiosincratica che porta ad effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e a un glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono un notevole calo dell'acuità visiva o dolore oculare che solitamente si manifesta entro alcune ore o settimane dall'inizio della terapia con idroclorotiazide. Il glaucoma ad angolo chiuso, se non curato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interruzione immediata della terapia con il medicinale.
Se l'ipertensione intraoculare persiste, può essere necessario prendere in considerazione il trattamento medico di urgenza o l'intervento chirurgico. I fattori che espongono al rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi positiva per allergia alle penicilline o ai sulfonamidi.

Gravidanza:
Accuretic è controindicato in gravidanza. Accuretic deve essere somministrato a donne in età fertile solo se la probabilità di concepimento è remota e le pazienti sono state informate dei potenziali rischi per il feto (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, 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 diagnosticata 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).

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.

Litio:
Generalmente il Litio non deve essere somministrato con i diuretici. I diuretici riducono la clearance renale del litio ed espongono ad un alto rischio di tossicità da litio (vedere paragrafo 4.5).

5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Tetracicline e altri farmaci che interagiscono con il magnesio:
La somministrazione contemporanea con Accuretic ha dimostrato di ridurre l'assorbimento delle tetracicline in volontari sani del 28-37% a causa della presenza di magnesio carbonato nella formulazione. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di tetracicline. Questa interazione deve essere presa in considerazione in caso di prescrizione sia di Accuretic che di tetracicline.

Agenti che aumentano il potassio sierico:
Accuretic contiene un diuretico tiazidico che tende ad aumentare l'escrezione di potassio nelle urine ma contiene anche un ACE inibitore, che tende a conservare il potassio abbassando i livelli di aldosterone. Non è pertanto consigliabile aggiungere regolarmente diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o altri medicinali noti per aumentare i livelli sierici di potassio, in quanto ciò potrebbe causare un aumento della potassiemia.

Sulfametoxazolo/trimetoprim

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 trimetroprim. I medicinali contenenti quinapril/idroclorotiazide e trimetroprim devono essere pertanto somministrati con cautela e monitorando adeguatamente il potassio sierico.

Altri diuretici:
Accuretic contiene un diuretico. L'impiego concomitante di un altro diuretico può avere un effetto additivo; inoltre, i pazienti in trattamento con diuretici, specialmente i pazienti con deplezione volemica e/o di sali, possono manifestare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa all'inizio della terapia o quando la posologia dell'ACE-inibitore viene aumentata.

Altri antiipertensivi:
Possono verificarsi effetti additivi o di potenziamento se Accuretic viene somministrato insieme ad altri farmaci antiipertensivi quali nitrati o vasodilatatori.

Chirurgia/Anestesia:
Sebbene non vi siano dati disponibili per indicare se ci sia una interazione tra il quinapril e gli agenti anestetici che produce ipotensione, si deve usare cautela nei pazienti che devono sottoporsi ad interventi chirurgici importanti o ad anestesia, poichè gli ACE inibitori hanno dimostrato il blocco della formazione di angiotensina II come meccanismo secondario alla liberazione compensatoria di renina. Ciò può indurre ipotensione che può essere corretta attraverso l'espansione volemica (vedere paragrafo 4.4).

I tiazidici possono diminuire la risposta arteriosa alla noradrenalina. Negli interventi chirurgici effettuati in emergenza gli agenti pre-anestetici e anestetici devono essere somministrati a dosi ridotte. I tiazidici possono aumentare la risposta alla tubocurarina.

Litio:
Il litio generalmente non deve essere somministrato assieme ai diuretici. I diuretici riducono la clearance renale del litio e aumentano il rischio di tossicità da litio. Aumentati livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio sono stati osservati in pazienti trattati contemporaneamente con litio e ACE-inibitori a causa degli effetti di perdita di sodio legati a questi agenti.
Il rischio di tossicità da litio può aumentare con Accuretic. Accuretic deve essere somministrato con cautela e si raccomanda il monitoraggio frequente dei livelli sierici di litio.

Corticosteroidi, ACTH:
E' stata osservata una marcata riduzione degli elettroliti, in particolare ipokaliemia.

Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) inclusi inibitori selettivi della ciclossigenasi-2 (COX-2):
L'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori, incluso il quinapril, può essere attenuato dai FANS. In alcuni pazienti la somministrazione di un FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antiipertensivi dei diuretici dell'ansa, dei diuretici risparmiatori di potassio e diuretici tiazidici, e può ridurre gli effetti anti-ipertensivi degli ACE inibitori. E' stato inoltre descritto che i FANS e gli ACE inibitori hanno un effetto additivo nell'aumentare il potassio sierico.
Nei pazienti anziani, con deplezione volemica (inclusi pazienti in terapia con diuretici) o con compromissione della funzionalità renale, la somministrazione di FANS, inclusi inibitori selettivi della COX-2, in associazione con ACE inibitori, compreso il quinapril, può portare al peggioramento della funzionalità renale, con possibile sviluppo di insufficienza renale acuta.
Tutti questi effetti sono generalmente reversibili e si verificano con maggiore probabilità in pazienti con funzionalità renale compromessa. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei pazienti in terapia con quinapril in associazione a FANS per verificare l'avvenuto raggiungimento dell'effetto antiipertensivo del quinapril e per il controllo della funzionalità renale.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 conco mitante 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).

Allopurinolo, agenti citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide:
La somministrazione concomitante di questi farmaci con ACE-inibitori può aumentare il rischio di leucopenia.

Alcool, barbiturici o narcotici:
Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

Medicinali associati a torsione di punta:
A causa del potenziale rischio di ipokaliemia, occorre cautela quando idrocloritiazide viene somministrata insieme a medicinali come i glicosidi digitalici o agenti associati a torsione di punta.

Antiacidi:
Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità di quinapril/idroclorotiazide.

Medicinali antidiabetici (agenti ipoglicemizzanti orali e insulina):
Nei pazienti diabetici gli ACE inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e sono stati associati a ipoglicemia in pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina. La glicemia deve essere attentamente monitorata in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.4).
I tiazidici che inducono iperglicemia possono compromettere un adeguato controllo della glicemia. La deplezione del potassio sierico aumenta l'intolleranza al glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Simpaticomimetici:
I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE-inibitori; i pazienti devono pertanto essere attentamente monitorati per avere conferma che l'effetto desiderato sia stato raggiunto.
I tiazidici possono diminuire la risposta alle amine pressorie (ad esempio noradrenalina), tuttavia non in misura tale da precludere il loro uso.

Resine a scambio anionico:
L'assorbimento di idroclorotiazide viene alterato in presenza di resine a scambio anionico, come la colestiramina e colestipolo. Dosi singole di queste due resine legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento nel tratto gastrointestinale fino al 85% e 43% rispettivamente

Altri agenti:
Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti quando quinapril è stato somministrato in concomitanza con propranololo e cimetidina.

Digossina:
Disturbi elettrolitici indotti da tiazidici, ad esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia, aumentano il rischio di tossicità da digossina che può portare ad eventi aritmici fatali (vedere paragrafo 4.4).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 Accuretic 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 Accuretic in pazienti diabetici e in pazienti con compromissione renale (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (vedere paragrafo 4.3).

Farmaci antigottosi (allopurinolo, acidi urici, inibitori xantina ossidasi):
L'iperuricemia indotta da tiazidici può compromettere l'efficacia del trattamento della gotta con allopurinolo e probenecid.
La somministrazione concomitante di idroclorotiazide e allopurinolo può aumentare l'incidenza di reazioni allergiche all'allopurinolo**.**

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE inibitori:
L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I dati epidemiologici relativi al rischio teratogeno a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non forniscono risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.
Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.
L'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e 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. 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).

Idroclorotiazide:
L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide passa attraverso la placenta. Sulla base del meccanismo di azione farmacologico di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può avere effetti sul feto e sul neonato come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. Idroclorotiazide non deve essere usato per il trattamento dell'edema gestazionale, dell'ipertensione gestazionale o della preeclampsia a causa del rischio di abbassamento del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.
Idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad eccezione di rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere utilizzato.

Allattamento

Quinapril:
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 Accuretic 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, Accuretic può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere controllato per la possibile comparsa di effetti avversi.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Idroclorotiazide:
Idroclorotiazide viene escreto nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici, a dosi elevate che provocano diuresi intensa, possono inibire la produzione di latte. L'uso di Accuretic durante l'allattamento non è raccomandato. Se Accuretic è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere le più basse possibili.

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

La capacità di operare in attività come il manovrare macchine o guidare un veicolo a motore può risultare ridotta, specialmente all'inizio della terapia con quinapril.

4.8. Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con quinapril/idroclorotiazide con le seguenti frequenze: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetti indesiderati**
Infezioni ed infestazioni	Comune	Bronchite, infezione delle alte vie respiratorie, faringite*, rinite*
	Non comune	Infezione virale, infezioni delle vie urinarie, sinusite
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Agranulocitosi**, anemia emolitica*°, neutropenia**, trombocitopenia*, eosinofilia*
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non nota	cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) §
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattoidi*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperkaliemia**, gotta*, iperuricemia*
	Non comune	Compromissione della tolleranza al glucosio
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia*
	Non comune	Stato confusionale*, depressione*, nervosismo*
Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri* cefalea*, sonnolenza*
	Non comune	Attacco ischemico transitorio*, sincope*, parestesia*, disgeusia*
	Raro	Disturbi dell'equilibrio
	Non nota	Accidente cerebrovascolare*
Patologie dell'occhio	Non comune	Ambliopia*
	Molto raro	Visione offuscata*
	Non nota	Miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso, effusione coroidale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini*, tinnito*
Patologie cardiache	Comune	Angina pectoris**, tachicardia*, palpitazioni*
	Non comune	Infarto del miocardio*
	Non nota	Aritmia
Patologie vascolari	Comune	Vasodilatazione*
	Non comune	Ipotensione*
	Non nota	Ipotensione ortostatica*
Patologie respiratorie,	Comune	Tosse*

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

toraciche e mediastiniche	Non comune	Dispnea*, secchezza della gola
	Raro	Polmonite eosinofila**, ostruzione delle alte vie aeree da angioedema (che può essere fatale)*
	Non nota	Broncospasmo*
Patologie gastrointestinali	Comune	Vomito*, diarrea*, dispepsia*, dolore addominale*, nausea*
	Non comune	Flatulenza*, secchezza della bocca*
	Raro	Costipazione, glossite
	Molto raro	Ileo*, angioedema dell'intestino tenue
	Non nota	Pancreatite*
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite*, ittero colestatico*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia*, reazione di fotosensibilità* prurito*, eruzione cutanea*, angioedema**, iperidrosi**
	Raro	Patologie della cute che possono essere associate a febbre, dolore muscolare e delle articolazioni (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), dermatite psoriasiforme*
	Molto raro	Orticaria*
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*, pemfigo*, porpora, sindrome di Stevens Johnson*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alla schiena*, mialgia*
	Non comune	Artralgia*
	Non nota	Lupus eritematoso sistemico
Patologie renali e urinarie	Non comune	Compromissione renale*, proteinuria
	Non nota	Nefrite tubulo-interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzione erettile*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento*, astenia*, dolore al petto*
	Non comune	Edema generalizzato*, piressia*, edema periferico*
	Non nota	Sierosite
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatininemia*, aumento dell'azotemia*[#]
	Non nota	Aumento delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo*, e dei trigliceridi*, diminuzione dell'ematocrito*, aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubinemia, aumento degli anticorpi antinucleari*, aumento della VES

Tali aumenti sono più probabili nei pazienti che ricevono terapia concomitante con diuretico rispetto a quelli in monoterapia con quinapril. Tali aumenti osservati spesso regrediscono con il prosieguo della terapia.

* Effetti indesiderati associati a quinapril, frequenze osservate in terapia con quinapril/HCTZ.

** Effetti indesiderati associati a quinapril, frequenze osservate con quinapril, effetti indesiderati non associati a quinapril/HCTZ.

[∞] Nei pazienti con deficit congenito di Glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G-6-PDH), sono stati segnalati casi di anemia emolitica*.

[§] Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Risultati di test clinici di laboratorio:

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Elettrolitici sierici: (vedere paragrafo 4.4).

Uricemia, glicemia, magnesiemia, proteine iodio legato (PBI), analisi della funzione paratiroidea e calcemia: (vedere paragrafo 4.4).

Analisi ematologiche: (vedere paragrafo 4.4).

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 http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio di Accuretic nell'uomo.

La manifestazione clinica più probabile, attribuibile al sovradosaggio da quinapril in monoterapia è rappresentata da una grave ipotensione che di solito è trattata con infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

I segni e i sintomi più comunemente osservati attribuibili al sovradosaggio da idroclorotiazide in monoterapia sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatriemia) e dalla disidratazione risultanti da un'eccessiva diuresi. Se il paziente è anche in trattamento con digitale, l'ipopotassiemia può aumentare l'aritmia cardiaca.

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di Accuretic.

L'emodialisi e la dialisi peritoneale hanno scarso effetto sull'eliminazione del quinapril e del quinaprilato. Il trattamento è sintomatico e di sostegno in accordo con la normale pratica medica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e diuretici – **Codice ATC: C09BA06**

Accuretic è l'associazione fissa di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), quinapril cloridrato e di un diuretico, idroclorotiazide.
Quinapril è chimicamente denominato acido [3S-[2[R*(R*)]],3R*]-2-[2-[[(1-etossicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-ossopropil]-1,2,3,4,-tetraidro-3-isochinolincarbossilico, monocloridrato.
Idroclorotiazide è denominata 6-cloro-7-solfamoil-3,4-diidro-(2H)-1,2,4-benzitiadiazina-1,1-diossido.

Meccanismo d'azione

Quinapril - Quinapril viene deesterificato a quinaprilato (quinapril diacido), suo principale metabolita, potente inibitore dell'ACE umano e animale.
L'ACE è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nell'angiotensina II, sostanza ad azione vasocostrittrice.
L'angiotensina II stimola anche la secrezione surrenalica di aldosterone facilitando pertanto il riassorbimento renale del sodio e dei liquidi. L'effetto favorevole di quinapril nell'ipertensione risulta dall'inibizione dell'ACE sia a livello plasmatico che tissutale, con conseguente riduzione della formazione di angiotensina II e della secrezione di aldosterone. La rimozione del feed-back negativo da parte dell'angiotensina II sul rilascio di renina induce un aumento dell'attività reninica plasmatica (PRA).

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quinapril inibisce l'aumento della pressione causato dalla somministrazione endovenosa di angiotensina I mentre non antagonizza la risposta pressoria all'angiotensina II, alla noradrenalina o all'adrenalina.
Quinapril dimostra un'azione antiipertensiva anche in presenza di valori normali di PRA.
Poichè l'ACE è identico alla chininasi II, quinapril può interferire con la degradazione della bradichinina, un peptide con potente azione vasodilatatrice e modulare la sintesi della prostaglandina E_2.
Inoltre quinapril attenua la stimolazione del rilascio di neurotrasmettitori simpatici da parte dell'angiotensina II. Queste azioni possono contribuire all'effetto vasodilatatore e alla riduzione della massa ventricolare sinistra, osservata con quinapril.
In studi negli animali l'effetto antiipertensivo di quinapril si protrae oltre il suo effetto sull'ACE circolante. L'inibizione dell'ACE tissutale si correla meglio con la durata dell'effetto antiipertensivo e questo può essere associato alle caratteristiche di legame con l'enzima dimostrate dal quinapril su ACE umano purificato.
La somministrazione di 10-40 mg di quinapril a pazienti con ipertensione di ogni grado provoca una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica con effetti trascurabili sulla frequenza cardiaca. L'attività antiipertensiva si manifesta già entro 1 ora dalla somministrazione, raggiungendo la massima intensità dopo 2-4 ore. In alcuni pazienti la massima risposta antiipertensiva può richiedere da 2 a 4 settimane di terapia. Alle dosi consigliate l'azione antiipertensiva si mantiene per 24 ore.
Studi emodinamici in pazienti con ipertensione hanno dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa indotta dal quinapril è accompagnata da una riduzione delle resistenze vascolari periferiche e renali senza variazioni negative della frequenza cardiaca, dell'indice cardiaco, del flusso ematico renale, della velocità di filtrazione glomerulare e della frazione di filtrazione.
A parità di dosaggio giornaliero, gli effetti terapeutici sono gli stessi nei giovani e negli anziani (≥ 65 anni), senza aumento di effetti collaterali in questi ultimi.

Idroclorotiazide - Il meccanismo alla base dell'attività antiipertensiva dei diuretici è sconosciuto. Durante somministrazione cronica le resistenze vascolari vengono ridotte, probabilmente a causa delle variazioni nel bilancio del sodio.
Idroclorotiazide agisce aumentando l'eliminazione di sodio e cloruri e del volume di acqua corrispondente. Idroclorotiazide aumenta anche l'escrezione di potassio e bicarbonati e diminuisce l'escrezione di calcio.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ,: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

Quinapril + idroclorotiazide - La somministrazione contemporanea di quinapril e idroclorotiazide provoca una maggiore riduzione della pressione arteriosa rispetto a quella indotta dai singoli farmaci: ciò è dovuto all'attivazione del sistema renina/angiotensina da parte di idroclorotiazide.
Quinapril antagonizza la perdita di potassio ed altri effetti metabolici negativi indotti da idroclorotiazide.

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Quinapril - Dopo somministrazione orale, il picco plasmatico di quinapril è raggiunto entro 1 ora con una percentuale di assorbimento valutata in circa il 60% in base al recupero urinario di quinapril e dei suoi metaboliti. L'assorbimento di quinapril non è influenzato dal cibo. Quinapril è deesterificato nel suo maggiore metabolita attivo, quinaprilato, potente inibitore dell'ACE e dà luogo ad altri minori metaboliti inattivi. Quinapril ha un'emivita plasmatica apparente di circa 1 ora. Picchi plasmatici di quinaprilato si ottengono circa 2 ore dopo la somministrazione orale di quinapril. Quinaprilato è eliminato principalmente per via renale con un'emivita effettiva di accumulo di 3 ore.
Circa il 97% di quinapril o quinaprilato circolanti nel plasma è legato alle proteine.
In pazienti con insufficienza renale l'emivita apparente di quinaprilato aumenta col diminuire della clearance della creatinina. E' stata rilevata una correlazione lineare tra la clearance plasmatica di quinaprilato e la clearance della creatinina.
Studi farmacocinetici in pazienti con nefropatie allo stadio finale in emodialisi o sotto dialisi peritoneale continua hanno indicato che la dialisi non rimuove sostanzialmente quinapril e quinaprilato.
L'eliminazione di quinaprilato è ridotta negli anziani (≥ 65 anni) ed è ben correlata con il livello della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).
Studi nel ratto hanno indicato che quinapril e i suoi metaboliti non passano la barriera ematoencefalica.

Idroclorotiazide - Dopo somministrazione orale di idroclorotiazide l'effetto diuretico si instaura entro due ore, raggiunge il massimo in circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore. L'idroclorotiazide è eliminata inalterata per via renale. L'emivita plasmatica, valutata con monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, è risultata compresa tra 4 e 15 ore.
Almeno il 61% della dose orale è eliminata inalterata entro 24 ore.
Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non la barriera ematoencefalica.

Quinapril + idroclorotiazide - La somministrazione contemporanea di quinapril e idroclorotiazide non altera la farmacocinetica dei singoli farmaci.

Allattamento:
Dopo una singola dose orale di quinapril 20 mg in sei donne in allattamento, il valore M/P (rapporto latte/plasma) per quinapril è risultato 0,12. Quinapril non è stato rilevato nel latte materno a distanza di 4 ore dopo la somministrazione. I livelli di quinaprilato nel latte materno sono risultati non rilevabili (< 5 µg/l) a tutti i tempi. Si stima che un bambino allattato al seno può ricevere circa l'1,6% del dosaggio di quinapril aggiustato per il peso materno.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Quinapril - La tossicità di 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 è di 1440-2150 mg/kg nel topo e di 3541-4280 mg/kg nel ratto.
Dosaggi di quinapril compresi fra 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; sono state osservate modeste diminuzioni dell'accrescimento corporeo e della glicemia ed aumento dell'azotemia. Nel cane trattato con dosi fino a 100 mg/kg per 12 mesi non si è manifestato alcun effetto tossico.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Studi sulla funzione riproduttiva non hanno mostrato 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 nel coniglio; tuttavia come altri ACE-inibitori ha manifestato tossicità materna ed embriotossicità. Quinapril non è risultato cancerogeno nel topo e nel ratto a dosi fino a 75 e 100 mg/kg/die per 104 settimane.
Sia quinapril che quinaprilato non presentano azione mutagena nel test di Ames sulla *Salmonella typhimurium*, con o senza attivazione metabolica. Inoltre quinapril si è dimostrato privo di effetto mutageno nel test di mutazione genica in vitro su cellule di mammifero nel test di scambio tra cromatidi fratelli su cellule di mammifero in vitro, nel test del micronucleo nel topo, nel test di aberrazione cromosomica eseguito in vitro su cellule V79 di polmone e in un test citogenetico in vivo nel midollo osseo del ratto.

Idroclorotiazide – Idroclorotiazide non è mutageno in vitro nel test di Ames fino ad una concentrazione di 5 mg per piastra usando i ceppi TA 98 e TA 100. Campioni di urine di pazienti trattati con idroclorotiazide non hanno dimostrato effetto mutageno nello stesso test.
Idroclorotiazide induce scambio fra cromatidi fratelli ma non aberrazioni cromosomiche nelle cellule di ovaio di Hamster cinese con o senza attivazione metabolica.
Idroclorotiazide induce mutazioni in cellule di linfoma murino ad alte concentrazioni e, come molti altri farmaci, induce non-disgiunzione nell'*Aspergillus nidulans*.

Quinapril + idroclorotiazide - In studi di tossicità acuta con la combinazione, la dose letale orale mediana è stata di 1063/664 mg per kg nel topo e di 4640/2896 mg per kg nel ratto.
Dopo 13 settimane nel ratto non è stato osservato alcun effetto letale fino a dosi di 20/12,5 mg per kg e solo lesioni renali in accordo con quanto atteso dopo somministrazione di un ACE inibitore, alla stessa dose massimale; nel cane non si è osservata alcuna morte fino a dosi di 20/12,5 mg per kg e lesioni renali a dosi di 1,6/1 mg per kg.
Studi di teratogenesi sono stati condotti nel ratto e nel coniglio con dosi fino a 150/93 mg per kg. Tossicità materna con diminuzione del peso corporeo è stata osservata nel ratto e nel coniglio alle dosi rispettivamente di 50/31,3 mg per kg e 0,5/0,31 mg per kg.
Diminuito peso dei feti è stato riportato nel ratto a partire da dosi di 5/3,1 mg per kg e diminuita ossificazione scheletrica è stata osservata a partire da dosi di 50/31,3 mg per kg.
Nessuna fetotossicità è stata riportata nel coniglio fino a dosi di 0,5/0,31 mg per kg.
Nessun segno di teratogenicità è stato riportato sia nel ratto che nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Magnesio carbonato, **lattosio**, povidone, crospovidone, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, idrossipropilcellulosa, macrogol 400, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, cera candelilla.

6.2. Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Scatola da 14 compresse divisibili in blister.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/09/2020

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Scatola da 28 compresse divisibili in blister.

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

20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film - 14 compresse - A.I.C. n. 028295018
20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse– A.I.C. n. 028295044

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film - 14 compresse - 01.02.1993 / 15.02.2008
20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse - 22.07.2002 / 15.02.2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1 giugno 2020

Agenzia Italiana del Farmaco

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).