

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acequin 5 mg compresse rivestite con film
Acequin 20 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Acequin 5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 5,416 mg di quinapril cloridrato (pari a 5 mg di quinapril).

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 38 mg di lattosio.

Acequin 20 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 21,664 mg di quinapril cloridrato (pari a 20 mg di quinapril).

Eccipienti con effetti noti
Ogni compressa contiene 33,34 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, divisibili

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica.
Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 separate.

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

Alcuni pazienti sono stati trattati con dosi di Acequin fino a 80 mg/die. (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

Trattamento contemporaneo con diuretici: nei pazienti che assumono diuretici la dose iniziale di Acequin 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 paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

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.

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. (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1)

Trattamento contemporaneo con diuretici: 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.

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 Acequin. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di Acequin.

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 Acequin 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 paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Popolazione pediatrica

I dati al momento disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti e ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).
- Storia di angioedema associato a precedente terapia con altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori).
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Pazienti con ostruzione dinamica del flusso ventricolare sinistro.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- L'uso concomitante di Acequin 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 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan: gli ACE-inibitori non devono essere iniziati prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Ipotensione sintomatica è stata raramente osservata in pazienti con ipertensione non complicata trattati con quinapril, ma è una possibile conseguenza della terapia con ACE-inibitori in pazienti sale/volume depleti, quali quelli in trattamento con diuretici, o soggetti a restrizione del sale nella dieta o a emodialisi, diarrea o vomito o nei pazienti con grave ipertensione renina-dipendente.

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

Se si verifica ipotensione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto a infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una transitoria risposta ipotensiva non è una controindicazione al prosieguo della terapia; comunque se si verifica un tale evento deve essere presa in considerazione la diminuzione del dosaggio di Acequin (vedere paragrafo 4.5).

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 Acequin.

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.

Pazienti con ipertensione nefrovascolare o insufficienza 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 individui particolari.

In pazienti con grave insufficienza cardiaca, la cui funzionalità renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con ACE-inibitore, incluso quinapril, si può associare a oliguria e/o progressiva uremia e, raramente, a insufficienza renale acuta potenzialmente fatale.

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 vengano 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 con ipertensione o insufficienza cardiaca senza apparente patologia nefrovascolare preesistente, hanno manifestato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica generalmente minori e transitori, in particolare quando quinapril è stato somministrato assieme ad un diuretico. Questo può avvenire più facilmente in pazienti con compromissione renale preesistente. In tal caso può essere richiesta la riduzione del dosaggio o la sospensione di Acequin. 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. 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/idroclorotiazide. Questo può avvenire più facilmente in pazienti con compromissione renale preesistente. Può essere richiesta la riduzione del dosaggio e/o la sospensione di Acequin.

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 LDL aferesi

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.

Reazioni anafilattoidi

Emodialisi: I pazienti emodializzati con membrane ad alto flusso di poliacrilonitrile ed in trattamento con ACE-inibitori molto facilmente manifestano reazioni anafilattoidi, quali gonfiori, vampate, ipotensione e dispnea entro pochi minuti dall'inizio dell'emodialisi. L'impiego di membrane alternative o di medicinali antiipertensivi alternativi è altamente raccomandato.

Insufficienza epatica

Acequin quando utilizzato in associazione con un diuretico deve essere usato con prudenza 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.

La farmacocinetica di quinapril e quinaprilato è alterata in pazienti con insufficienza epatica secondaria a cirrosi.

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.

Ipersensibilità/Angioedema

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.

Se si verifica, dunque, stridore laringeo o angioedema del viso, della lingua o della glottide, il trattamento con Acequin deve essere sospeso immediatamente e il paziente deve essere trattato adeguatamente e tenuto sotto osservazione finché l'edema non è risolto.

Nei casi nei quali l'edema è limitato al viso e alle labbra, esso generalmente si risolve senza trattamento, sebbene gli antistaminici siano utili nell'alleviare i sintomi. L'angioedema con interessamento della lingua, della glottide o della laringe può essere fatale e pertanto richiede la pronta instaurazione di una appropriata terapia, ad esempio con la somministrazione sottocutanea di 0,3-0,5 ml di una soluzione 1:1000 di adrenalina.

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.

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).

I pazienti che assumono una terapia concomitante con un inibitore del mTOR (mammalian target of rapamycin) (ad es. temsirolimus) o un inibitore della DPP-IV (di-peptidil peptidasi-4) (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.

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di ACE-inibitori. Il trattamento con ACE-inibitori non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin 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 storia pregressa di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi sono risultati normali. L'angioedema è stato diagnosticato con esami, incluso lo scan CT addominale e gli ultrasuoni o in trattamento d'urgenza e i sintomi si sono risolti dopo interruzione della terapia con ACE-inibitori. Angioedema intestinale dovrebbe 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, incluso quinapril. Tipicamente, la tosse è di tipo non produttivo e persistente e si risolve con l'interruzione del trattamento. Tuttavia la correlazione di una tosse con la terapia con ACE-inibitore dovrebbe essere valutata nell'ambito della diagnosi differenziale di questo sintomo.

Ipoglicemia e diabete

In pazienti diabetici in trattamento con insulina o ipoglicemizzanti orali, gli ACE-inibitori sono stati associati ad ipoglicemia; si raccomanda un attento monitoraggio di questi pazienti.

Anziani

Alcuni pazienti anziani possono diventare più responsivi agli ACE-inibitori rispetto a quelli più giovani. È 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 Acequin non essendo stata stabilita l'efficacia e tollerabilità nei bambini.

Iperpotassiemia

I pazienti trattati con il solo Acequin possono presentare un leggero aumento della concentrazione sierica di potassio. Questo può bilanciare la ipopotassiemia indotta dai diuretici tiazidici. 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 (vedere paragrafo 4.5).

Laddove un trattamento associato con tali agenti fosse ritenuto opportuno, occorre procedere con precauzione ed effettuare iniziali e periodiche determinazioni del potassio sierico.

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 deve suggerire di procedere come sopra.

Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Chirurgia/Anestesia

In pazienti sottoposti a interventi di alta chirurgia o ad anestesia generale gli ACE-inibitori possono bloccare la formazione di angiotensina II, secondaria alla liberazione compensatoria di renina.

Questo può condurre ad una ipotensione o persino shock ipotensivo che può essere corretto espandendo la volemia.

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.

Stenosi aortica/Cardiomiopatia ipertrofica

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

Neutropenia/Agranulocitosi

Gli ACE-inibitori sono stati associati ad agranulocitosi e depressione midollare, raramente in pazienti non complicati, più frequentemente in pazienti con compromissione renale, specialmente in presenza di collagenopatie vascolari, ad esempio lupus erythematosus, sclerodermia e in terapia con immunosoppressori. L'effetto risulta reversibile alla sospensione dell'ACE-inibitore.

Raramente sono stati riportati casi di agranulocitosi attribuibili a quinapril.

Come con altri ACE-inibitori, è comunque opportuno eseguire controlli periodici del numero dei globuli bianchi nei pazienti con collagenopatia vascolare e/o nefropatia trattati con Acequin.

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.

Duplico 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 duplico blocco del 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 duplico 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.

Iponatremia e sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

In alcuni pazienti trattati con quinapril e altri ACE-inibitori è stata osservata sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) con conseguente iponatremia. Si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici di sodio negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatremia.

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 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).

Acequin contiene lattosio, quindi 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: I diuretici risparmiatori di potassio (per esempio spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori alimentari di potassio o i sali contenenti potassio possono causare un

aumento significativo della potassiemia. Perciò se viene indicato l'uso contemporaneo di questi prodotti, essi devono essere usati con cautela e con un controllo appropriato dei livelli sierici di potassio (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci diuretici: I pazienti trattati con diuretici possono presentare occasionalmente, dopo l'inizio della terapia con ACE-inibitori, una diminuzione eccessiva della pressione arteriosa. La possibilità di tali effetti ipotensivi può essere ridotta sia interrompendo il trattamento con diuretici sia aumentando l'introduzione di sali 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 Acequin (vedere paragrafi 4.4 e 4.2).

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

Tetracicline ed altri farmaci che interagiscono con il magnesio: La somministrazione contemporanea di Acequin e tetracicline riduce l'assorbimento di quest'ultime del 28-37%. Il diminuito assorbimento delle tetracicline è dovuto alla presenza del magnesio carbonato come eccipiente nella formulazione di Acequin. Questa interazione deve essere considerata in caso di terapia contemporanea con Acequin e tetracicline.

Litio: Aumentati livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio sono stati osservati in pazienti trattati contemporaneamente con litio e ACE-inibitori o con litio e diuretici tiazidici. Pertanto, durante trattamento concomitante con Acequin e sali di litio, i livelli sierici di litio devono essere monitorati frequentemente.

Se viene utilizzato anche un diuretico, questo potrebbe aumentare il rischio di tossicità da litio.

Anestetici: Gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici (vedere paragrafo 4.4).

Narcotici/Antipsicotici: Si può verificare ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

Altri antiipertensivi: Possono verificarsi effetti additivi o potenziamento.

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).

Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide: La concomitante somministrazione con ACE-inibitori può indurre un aumentato rischio di leucopenia.

Co-somministrazione con FANS: Quando ACE-inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antiinfiammatori non steroidei (per es. inibitori selettivi della Cox 2, acido acetilsalicilico a partire da 325 mg/die e FANS non selettivi), si può verificare un'attenuazione dell'effetto antiipertensivo.

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 antiipertensivo 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.

Agenti che inibiscono il mTOR o la DPP-IV: 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.

Alteplase: Usare cautela in pazienti che assumono alteplase. Un aumento del rischio di angioedema orolinguale è stato osservato nei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con alteplase in concomitanza con ACE inibitori.

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/Antipsicotici: Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

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 (ipoglicemizzanti orali o insulina) può causare un aumento dell'effetto ipoglicemizzante di questi ultimi, con maggiore rischio di ipoglicemia, soprattutto durante le prime settimane di trattamento combinato ed in pazienti con funzionalità renale compromessa.

Il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4)

Antiacidi/Cibo: Possono ridurre la biodisponibilità degli ACE-inibitori.

Altri farmaci: 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, warfarina e cimetidina.

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare ACE-inibitori in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di ACE-inibitori con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Ciclosporina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

4.6 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 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 diagnosticata 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.

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).

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 Acequin 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, Acequin può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza di Acequin 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 Acequin 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 Acequin in studi clinici controllati.

Gli eventi avversi occorsi 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.

La tabella sotto riportata mostra l'incidenza delle reazioni avverse, raggruppate secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e ordinate secondo la frequenza:

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)

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, iponatremia
Disturbi psichiatrici	Comune	Insomnia
	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	Faringite
	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 eritro-sedimentazione (VES)). psoriasi, psoriasi aggravata
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Lombalgia, mialgia
	Non nota	Artrite, artralgia
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
Patologie endocrine	Non nota	Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

*Pancreatite 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.

Percentuale di pazienti trattati in studi clinici controllati

	Quinapril ±%	Diuretico	Monoterapia	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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 dati riguardanti il sovradosaggio di Acequin nell'uomo né informazioni specifiche sul suo trattamento.

Il trattamento dovrà essere sintomatico e di sostegno in accordo con la normale pratica medica, con sospensione della terapia con Acequin e accurato monitoraggio del paziente.

La manifestazione clinica più probabilmente attribuibile a sovradosaggio da quinapril in monoterapia dovrebbe essere rappresentata da una grave ipotensione, che dovrebbe essere trattata con infusione endovenosa di soluzione fisiologica.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, non associato – Codice ATC: C09AA06

Il principio attivo di Acequin è il cloridrato del quinapril, 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-isochinolincarbossilico.

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 peptididipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II, sostanza ad azione vasocostrittiva 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 Acequin a pazienti con ipertensione essenziale a tutti i livelli di gravità provoca una riduzione della pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo. 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 Acequin 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 Acequin. 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 gettata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco. Negli stessi pazienti Acequin ha aumentato il tempo di esercizio e il carico di lavoro.

In uno studio clinico randomizzato che ha usato come dosi target 2,5 mg, 5 mg, 10 mg e 20 mg di quinapril, in 112 bambini e adolescenti con ipertensione o pressione sanguigna normale-alta per 8 settimane (2 settimane in doppio cieco e 6 settimane di estensione) l'obiettivo primario di riduzione della pressione diastolica non è stato raggiunto dopo 2 settimane. Per la pressione sistolica (obiettivo secondario di efficacia) solo alla seconda settimana c'è stata una risposta lineare rispetto alla dose statisticamente significativa considerando i trattamenti con una differenza significativa tra il gruppo trattato con quinapril 20 mg una volta al giorno (QD) e quello trattato con il placebo.

Gli effetti a lungo termine di quinapril sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo in generale non sono stati studiati.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and incombination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VANEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy inDiabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di unACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II. ONTARGET è uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è 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 2Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di unACE-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

Dopo somministrazione orale di Acequin 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 del quinapril è stata investigata in uno studio a dose singola (0,2 mg/kg) in 24 bambini di età compresa tra 2,5 mesi e 6,8 anni e in uno studio a dose multipla (0,016-0,468 mg/kg) in 38 bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, di peso compreso in media di 66-98 kg. Come negli adulti, il quinapril è stato rapidamente convertito in quinaprilato. Le concentrazioni di quinaprilato generalmente raggiungono il picco da 1 a 2 ore dopo la somministrazione e diminuiscono con una emivita media di 2,3 ore. Nei neonati e nei bambini piccoli l'esposizione conseguente alla dose singola di 0,2 mg/kg è paragonabile a quella osservata negli adulti dopo una dose singola da 10 mg. In uno studio a dose multipla in bambini di età scolare e in adolescenti, è stato osservato che i valori di AUC e C_{max} del quinaprilato aumentano linearmente con l'aumentare della dose di quinapril espressa in mg/kg.

Allattamento

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattavano, il L/P (rapporto latte/plasma) per quinapril era 0,12. Quinapril non era 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 DL₅₀ 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, **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.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 28 compresse rivestite con film da 5 mg, in blister.

Confezioni da 14 e 28 compresse rivestite con film da 20 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

RECORDATI Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A. - via Matteo Civitali, 1 - 20148 MILANO.

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

Acequin 5 mg compresse rivestite con film - 28 compresse
Acequin 20 mg compresse rivestite con film - 14 compresse
Acequin 20 mg compresse rivestite con film - 28 compresse

AIC n. 027230010
AIC n. 027230034
AIC n. 027230097

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 maggio 1989
Data del rinnovo più recente: 31 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO