**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**QUINAZIL 5 mg compresse rivestite con film**
**QUINAZIL 20 mg compresse rivestite con film**

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**QUINAZIL 5mg compresse rivestite con film**
Una compressa contiene:
Principio attivo: quinapril cloridrato 5,416 mg (pari a 5 mg di quinapril).

**QUINAZIL 20mg compresse rivestite con film**
Una compressa contiene:
Principio attivo: quinapril cloridrato 21,664 mg (pari a 20 mg di quinapril).

Eccipienti con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

**QUINAZIL 5 mg compresse rivestite con film**
Compresse rivestite con film, ovali, con barra di frattura su un lato, di colore marrone tendente al rosso.

**QUINAZIL 20 mg compresse rivestite con film**
Compresse rivestite con film, rotonde, biconvesse e con barra di frattura su entrambi i lati, di colore marrone tendente al rosso

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Quinazil è indicato:
- nel trattamento dell'ipertensione arteriosa sistemica;
- nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Posologia negli adulti**

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

- ***Ipertensione***

**Monoterapia**: la dose iniziale raccomandata nei pazienti che non sono in trattamento diuretico è di 10 mg una volta al giorno. Il dosaggio può quindi essere aggiustato, in dipendenza della risposta clinica, fino a 20-40 mg/die somministrati in un'unica dose o in due dosi refratte.
La maggior parte dei pazienti è mantenuta sotto controllo con una singola dose giornaliera.
Alcuni pazienti sono stati trattati con dosi di QUINAZIL fino a 80 mg/die.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

**Trattamento contemporaneo con diuretici**: nei pazienti che assumono diuretici la dose iniziale di QUINAZIL deve essere di 5 mg per poter verificare se si manifesta una ipotensione eccessiva. Il dosaggio deve quindi essere aggiustato in modo da avere una risposta ottimale (vedere paragrafo 4.3, 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 40ml/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 5mg e il paziente deve essere attentamente controllato per determinare l'effetto iniziale sulla pressione arteriosa.
La dose giornaliera può essere quindi aggiustata fino a 40 mg in due somministrazioni.
Normalmente i pazienti in terapia concomitante con diuretici e/o digitalici possono essere mantenuti efficacemente con dosi giornaliere da 10 a 20 mg.
Uso concomitante con diuretici
I pazienti già in trattamento con un diuretico possono sviluppare ipotensione sintomatica dopo la prima somministrazione di quinapril da solo o in associazione. Nei pazienti in trattamento diuretico è importante, se possibile, sospendere il diuretico almeno 2-3- giorni prima di assumere QUINAZIL. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di QUINAZIL.
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 QUINAZIL può causare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima somministrazione, nei pazienti ipertesi, complicati e non, compresi quelli sale/volume depleti, inclusi quelli con insufficienza cardiaca congestizia, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che venga aumentato il dosaggio (vedere paragrafo 4.5).

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

**Modo di somministrazione**
La dose di QUINAZIL 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 elencati al paragrafo 6.1 ed 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).
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- L'uso concomitante di Quinazil con medicinali contenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73m2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- L'uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Quinazil non deve essere iniziato 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 d'impiego

**Reazioni allergiche**



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi in pazienti con o senza storia di allergia o asma bronchiale, ad es. porpora, fotosensibilità, orticaria, angiite necrotizzante, distress respiratorio comprendente polmonite ed edema polmonare, reazioni anafilattiche.

**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.
In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia che possono presentare il rischio di una eccessiva caduta pressoria, la terapia con QUINAZIL 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 QUINAZIL viene aumentato.
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.
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 QUINAZIL (vedere paragrafo 4.5).
I pazienti devono essere avvertiti di riferire un'eventuale sensazione di testa vuota, specialmente nei primi giorni di terapia con QUINAZIL.
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.

**Insufficienza cardiaca / malattie cardiache**

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, sono possibili cambiamenti nella funzionalità renale in soggetti sensibili. Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave la cui funzione renale può dipendere dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con quinapril può essere associato a oliguria e / o progressiva azotemia e insufficienza renale raramente acuta e / o morte.

**Pazienti con ipertensione nefrovascolare o insufficienza renale**

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



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

Benché gli studi clinici abbiano indicato che nei pazienti con compromissione renale, quinapril generalmente non induce ulteriore deterioramento, si raccomanda di effettuare in tali pazienti controlli periodici sui parametri di funzionalità renale.

**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 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 anafilattoidi**
Emodialisi
I pazienti emodializzati con membrana 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**
QUINAZIL 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.

**Ipersensibilità/angioedema**

**Angioedema del viso e del collo**
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 QUINAZIL 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 antiistaminici 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.
Un aumento del rischio di angioedema orolinguale è stato osservato nei pazienti con ictus ischemico acuto trattati con alteplase in concomitanza con ACE inibitori.

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 cilazapril. Il trattamento con QUINAZIL non deve



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

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 vildagliptinpuòdeterminare 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'iniziarela terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta gia 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.

**Tosse**
La tosse è un evento associato all'uso di ACE inibitori. Tipicamente, la tosse è di tipo non-produttivo e persistente e si risolve con l'interruzione 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.

**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.

**Anziani**
Alcuni pazienti anziani possono risultare più responsivi agli ACE-inibitori rispetto a quelli più giovani. E' raccomandata la somministrazione di dosi iniziali più basse e la valutazione della funzionalità renale all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.2).
Il medico dovrà prestare attenzione ad iniziare il trattamento con cotrimossazolo nei pazienti di età superiore ai 66 anni in trattamento ACE inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina.

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

**Differenze etniche:**
È stato riportato che i pazienti di etnia nera sottoposti a terapia con ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non-neri. Va inoltre notato che in studi clinici controllati, gli ACE-inibitori hanno un effetto sulla pressione sanguigna che è minore nei pazienti neri rispetto ai non-neri.

**Potassio sierico**
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).

**Ipoglicemia e diabete**
Nei pazienti diabetici, gli ACE-inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e sono stati associati a ipoglicemia in pazienti trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina. Il controllo glicemico deve essere



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

strettamente monitorato in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (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 QUINAZIL.
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 (vedere paragrafo 4.5).

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

**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).

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti**
Medicinale contenente lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattorio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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).

**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).



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

**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 quinapril 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 quinapril 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 QUINAZIL 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.

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

**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, tenere il paziente sotto controllo medico per almeno un'ora dopo la dose iniziale di QUINAZIL (vedere paragrafo 4.4 e 4.2).
QUINAZIL può attenuare la perdita di potassio provocata dai diuretici tiazidici.

**Tetracicline ed altri farmaci che interagiscono con il magnesio**
La somministrazione contemporanea di QUINAZIL e tetracicline riduce l'assorbimento di queste ultime del 28-37%. Il diminuito assorbimento delle tetracicline è dovuto alla presenza del magnesio carbonato come eccipiente nella formulazione di QUINAZIL. Questa interazione deve essere considerata in caso di terapia contemporanea con QUINAZIL 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 il trattamento concomitante con QUINAZIL e sali di litio, i livelli sierici di litio devono essere monitorati frequentemente.

**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.

**ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren**
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



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).

**Agenti che inibiscono la proteina target di rapamicina nei mammiferi (mTOR) o la di-peptidil peptidasi-4 (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 gia assumendo un ACE inibitore.

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

**Anti-infiammatori non steroidei (FANS)**
Quando gli ACE inibitori sono somministrati simultaneamente con farmaci antinfiammatori 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 antipertensivo.
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 e 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 funzionalita renale compromessa.

**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.

**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.

**Alcool/Barbiturici:** 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.

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

**Altri farmaci**
Non sono state evidenziate interazioni clinicamente importanti con somministrazioni concomitanti di quinapril e propranololo, digossina, idroclorotiazide, warfarina e cimetidina.

### 4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

***Gravidanza***



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

| |
|---|
| 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.
E' noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios in associazione con contratture degli arti, ritardata crescita intrauterina e sviluppo di polmoni ipoplastici, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) o morte (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 QUINAZIL 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, QUINAZIL 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 di macchinari

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

## 4.8 Effetti indesiderati

*Tabella delle reazioni avverse*
La frequenza degli effetti indesiderati e definita utilizzando la seguente convenzione:
Molto comuni (≥ 1/10); comuni (≥ 1/100, < 1/10); non comuni (≥ 1/1.000, < 1/100); rari (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto rari (< 1/10.000); non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili).
All'interno dei gruppi di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravita.

| Classificazione per sistemi e organi | Comuni | Non comuni | Rari | Molto rari | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| *Patologie del sistema emolinfopoietico* | | | | | Agranulocitosi ##, anemia emolitica # ∞, neutropenia ##, trombocitopenia #, eosinofilia# |
| *Disturbi del sistema* | | | | | Reazione anafilattoide# |



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

| Classificazione per sistemi e organi | Comuni | Non comuni | Rari | Molto rari | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| *immunitario* | | | | | |
| *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* | Iperkaliemia ##, gotta #, iperuricemia #, iponatremia | Intolleranza al glucosio | | | |
| *Disturbi psichiatrici* | insonnia | Depressione, stato confusionale, nervosismo | | | |
| *Patologie del sistema nervoso* | Vertigini #, mal di testa #, sonnolenza # | Parestesia #, attacchi ischemici transitori # Sincope #, Disgeusia # | | Disturbo dell'equilibrio | Accidenti cerebrovascolari |
| *Patologie dell'occhio* | | Ambliopia# | | Visione offuscata# | |
| *Patologie dell'orecchio e del labirinto* | | Vertigini # e tinnito# | | | |
| *Patologie cardiache* | Angina pectoris#, tachicardia#, palpitazioni# | Infarto del miocardio# | | | Arritmia# |
| *Patologie vascolari* | Vasodilatazione# | Ipotensione # | | | Ipotensione ortostatica# |
| *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche* | Tosse# | Dispnea#, gola secca# | | Polmonite eosinofila #, ostruzione delle vie aeree da angioedema(che potrebbe essere fatale)# | Broncospasmo# |
| *Patologie gastrointestinali* | Dolore addominale#, diarrea#, dispepsia#,nausea# e vomito# | Flatulenza#, bocca secca# | Costipazione#, glossite# | Ileo#,angioedema dell' intestino tenue# | Pancreatite# |

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022

*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).*

| Classificazione per sistemi e organi | Comuni | Non comuni | Rari | Molto rari | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| *Patologie epatobiliari* | | | | | Epatiti#,ittero colestatico# |
| *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* | | Alopecia#,reazioni di fotosensibilità#,prurito#,rash#,angioedema#,iperidrosi#. | Idisturbi della pelle possono essere associati a febbre, dolore muscolare e articolare (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), dermatite psoriasiforme # | Orticaria# | Necrolisi epidermica tossica #, eritema multiforme #, dermatite esfoliativa #, pemfigo #, psoriasi, psoriasi aggravata |
| *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo* | Mal di schiena#, mialgia# | Atralgia# | | | Lupus sistemico eritematoso# |
| *Patologie renali e urinarie* | | Disfunzione renale#,proteinuria | | | Nefrite tubulointerstiziale |
| *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella* | | Disfunzione erettile# | | | |
| *Patologie sistemiche e alterazioni relative alla sede di somministrazione* | Astenia#, dolore toracico#,affaticamento# | Piressia#, edema generalizzato#, edema periferico# | | | sierosite |

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022

*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).*

| Classificazione per sistemi e organi | Comuni | Non comuni | Rari | Molto rari | Non nota |
|---|---|---|---|---|---|
| *Patologie endocrine* | | | | | Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) |
| *Investigazioni* | La creatinina ematica è aumentata #, l'urea ematica è aumentata# | | | | Il colesterolo ematico è aumentato #, i trigliceridi ematici sono aumentati# l'ematocrito è diminuito#, l'enzima epatico è aumentato, la bilirubina ematica è aumentata, l'anticorpo antinucleare è aumentato#, il tasso di sedimentazione dei globuli rossi è aumentato. |
| *Infezioni e infestazioni* | *Bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, faringite #, rinite #* | *Infezione virale, infezione del tratto urinario, seno* | | | |

* È probabile che tali aumenti si verifichino in pazienti che ricevono terapia diuretica concomitante rispetto a quelli in monoterapia con quinapril. Questi aumenti osservati spesso si invertono con la terapia continuata.
# Reazioni avverse associate al componente di quinapril, frequenze osservate durante l'assunzione di quinapril / HCTZ.
## Reazioni avverse associate al componente di quinapril, frequenze osservate in quinapril, reazioni avverse non associate a componente di quinapril / HCTZ.
∞ Nei pazienti con deficit di G-6-PDH congenito, sono stati riportati casi individuali di anemia emolitica.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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

Risultati dei test di laboratorio clinici:
Elettroliti sierici: (vedere paragrafo 4.4).
Siero acido urico, glucosio, magnesio, test di funzionalità paratiroidea e calcio: (vedere paragrafo 4.4).
Test ematologico: (vedere paragrafo 4.4).

**Esami diagnostici**: Raramente sono stati riportati agranulocitosi e neutropenia la cui reazione causale con quinapril non è chiara (vedere paragrafo 4.4).
Iperpotassiemia: si è talora verificato un lieve aumento della concentrazione plasmatica di potassio (vedere paragrafo 4.4).
Creatininemia e azotemia: aumenti transitori dell'azotemia e della creatininemia sono stati osservati in pazienti trattati con QUINAZIL. Tali aumenti si verificano più facilmente nei pazienti trattati contemporaneamente con diuretici.

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

### 4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili dati riguardanti il sovradosaggio di QUINAZIL 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 QUINAZIL 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 Quinazil 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 peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II, sostanza ad azione vasocostrittrice diretta e stimolante la secrezione surrenalica di aldosterone. Il principale meccanismo d'azione di quinapril nell'animale e nell'uomo è l'inibizione dell'ACE che determina una minore attività vasopressoria ed una minore secrezione di aldosterone. La rimozione del feedback negativo esercitato dall'angiotensina II sul rilascio della renina comporta un aumento dell'attività reninica plasmatica. Altri meccanismi collegati ai precedenti e che possono contribuire all'attività degli ACE-inibitori, sono la stimolazione del rilascio di prostaglandine e la diminuzione dell'attività del sistema nervoso simpatico.
La somministrazione di QUINAZIL 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 QUINAZIL 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 QUINAZIL. La sua attività si manifesta anche in pazienti con bassa o normale concentrazione reninica plasmatica.



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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 emodinamici effettuati in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia hanno dimostrato che la somministrazione di quinapril causa riduzione delle resistenze vascolari periferiche e della pressione arteriosa, riduzione della pressione capillare polmonare, aumento della gittata cardiaca e miglioramento dell'indice cardiaco. Negli stessi pazienti QUINAZIL ha aumentato il tempo di esercizio e il carico di lavoro.

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione orale di QUINAZIL 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.

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

La farmacocinetica di quinapril è stata studiata in uno studio in dose singola (0,2 mg/kg) in 24 bambini di età compresa tra 2,5 mesi e 6,8 anni e in uno studio multidose (0,016 – 0,468 mg/kg) in 38 bambini di età compresa tra 5 e 16 anni con un peso medio di 66-98 kg.
Come negli adulti, il quinapril è stato rapidamente convertito in quinaprilato. Le concentrazioni di quinaprilato raggiungevano il picco tra 1 e 2 ore dopo l'assunzione, per poi diminuire con una emivita media di 2,3 ore.
Nei neonati e nei bambini l'esposizione a una singola dose di 0,2 mg/kg è paragonabile a quella osservata negli adulti dopo assunzione di una singola dose di 10 mg. In uno studio multidose in bambini di età scolare e in adolescenti, i valori dell'AUC e della $C_{max}$ del quinaprilato sono aumentati in maniera proporzionale con l'incremento dei dosaggi di quinapril sulla base del rapporto mg/kg.

*Allattamento*
Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattavano, 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 quinapril erano irrilevabili (<5 µg/L) in tutto il periodo esaminato. E' stimato che un neonato allattato al seno riconoscerebbe circa 1,6% della dose materna di quinapril aggiustata per il peso.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità del quinapril è stata studiata esaurientemente nel topo, nel ratto e nel cane.
Quinapril è da ritenersi relativamente poco tossico: la $DL_{50}$ per via orale nel topo è di 1440-2150 mg/Kg e di 3541-4280 mg/Kg nel ratto.
Dosaggi di quinapril compresi tra 10 e 100 mg/Kg somministrati nel ratto per periodi fino a 12 mesi non hanno determinato un aumento della mortalità e sono stati complessivamente ben tollerati; si sono osservati modesta diminuzione dell'accrescimento corporeo e della glicemia ed aumento dell'azotemia. Nel cane trattato con dosi di 10-50 e 100 mg/Kg per 12 mesi non si è manifestato alcun effetto tossico.
Studi sulla funzione riproduttiva non hanno evidenziato effetti negativi sulla fertilità dei soggetti trattati né della progenie fino alla dose di 100 mg/Kg/die (equivalente a 60 volte la dose massima giornaliera umana).
Non sono stati osservati effetti di fetotossicità o di teratogenicità nei ratti fino alla dose di 300 mg/Kg/die. Quinapril non è risultato teratogeno nella coniglia gravida.
Quinapril non ha messo in evidenza alcun effetto mutageno nelle prove in vitro ed in vivo né alcun effetto carcinogenico nei topi e nei ratti trattati per due anni con dosi giornaliere fino a 75 e 100 mg/Kg rispettivamente.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

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

### 6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore
**QUINAZIL 5 mg compresse rivestite con film**
Scatola da 28 compresse da 5 mg, in blister



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*

**QUINAZIL 20 mg compresse rivestite con film**
Scatola da 28 compresse da 20 mg, in blister
Scatola da 14 compresse da 20 mg, in blister

É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MALESCI Istituto Farmacobiologico S.p.A.
Via Lungo L'Ema 7 – Bagno a Ripoli (FI)

## 8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

**QUINAZIL 5 mg compresse rivestite con film**
Scatola da 28 compresse – AIC n. 027225010
**QUINAZIL 20 mg compresse rivestite con film**
Scatola da 14 compresse – AIC n. 027225034
Scatola da 28 compresse – AIC n. 027225097

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
28 compresse da 5 mg e 14 compresse da 20 mg: 2 maggio 1989
28 compresse da 20 mg: 9 agosto 2002
Data del rinnovo più recente: 31 Maggio 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco



Documento reso disponibile da AIFA il 09/07/2022
*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).*