RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUINAZIDE 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film
QUINAZIDE 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Quinazide 20 mg + 6,25 mg contiene:
principi attivi: quinapril cloridrato 21,7 mg (pari a 20 mg di quinapril) + idroclorotiazide 6,25 mg.

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

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Quinazide 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, di colore giallo, rotonde, biconvesse con barra di frattura a croce.

Quinazide 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film.
Compresse rivestite con film, rotonde, biconvesse, di colore rosa con barra di frattura centrale e tratti di incisione laterali su entrambe le facce.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Adulti

Nei pazienti non in terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata di QUINAZIDE è di mezza compressa al giorno.
La dose normale di mantenimento è di una compressa al giorno.
Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 2 compresse 1 volta al giorno.

Nei pazienti già in trattamento con un diuretico, è opportuno iniziare la terapia con una singola dose di 5 mg di quinapril allo scopo di minimizzare il rischio di una ipotensione eccessiva, aggiustando poi la posologia fino ad ottenere la risposta ottimale. Se questa è raggiunta con la stessa dose presente nell'associazione si può passare alla terapia con QUINAZIDE.
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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

importante, se possibile, sospendere il diuretico almeno 2-3 giorni prima di assumere QUINAZIDE. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di QUINAZIDE.
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 QUINAZIDE può causare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima somministrazione, nei pazienti ipertesi complicati e non, compresi quelli sale/volume depleti, 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.

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

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

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

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

4.3. Controindicazioni
Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, ad altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e ad altri farmaci solfamido-derivati.
Storia di angioedema associato a precedente terapia con altri ACE-inibitori.
Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. QUINAZIDE 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).
Anuria
Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
L'uso concomitante di QUINAZIDE 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).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Ipotensione
QUINAZIDE può causare ipotensione sintomatica, di solito non più frequentemente dei farmaci in monoterapia.
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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

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 QUINAZIDE.
I pazienti devono essere avvertiti di riferire un'eventuale sensazione di testa vuota, specialmente nei primi giorni di terapia con QUINAZIDE.
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
QUINAZIDE deve essere impiegato con cautela in pazienti con gravi nefropatie. I tiazidici possono indurre aumento della azotemia in tali pazienti e gli effetti di somministrazioni ripetute possono risultare cumulativi.
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 ipertesi 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. Questo può avvenire più facilmente in pazienti con compromissione renale preesistente 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-inibitori, 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.
Benchè 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.

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.

Angioedema del viso e del collo
Angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, delle mucose, della lingua, o glottide sono stati osservati in pazienti trattati con ACE-inibitori. L'angioedema può manifestarsi durante le prime

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

settimane di trattamento; in rari casi può svilupparsi angiodema 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 QUINAZIDE 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, questo 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 l'immediata somministrazione sottocutanea di 0,3-0,5 ml di una soluzione 1:1000 di adrenalina.
L'angioedema, incluso 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 che assumono una terapia concomitante con un inibitore della proteina target di rapamicina nei mammiferi (mTOR) (ad es. temsirolimus) o un inibitore della di-peptidil peptidasi-4 (DPP-IV) (ad es. vildagliptina) possono presentare un maggiore rischio di comparsa di angioedema. Si deve usare cautela nell'avviare un trattamento con un inibitore del mTOR o un inibitore della DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Ipersensibilità/angioedema

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 QUINAZIDE. Il trattamento con cilazapril 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.

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.

Insufficienza epatica
Per la presenza del diuretico tiazidico, QUINAZIDE deve essere usato con prudenza in pazienti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva in quanto minime alterazioni del bilancio idroelettrolitico possono precipitare un coma epatico.
Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte in pazienti con cirrosi epatica, a causa della ridotta deesterificazione di quinapril.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

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 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).

Popolazione pediatrica

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

Potassio sierico

Vedere *Alterazioni degli elettroliti sierici.*

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 QUINAZIDE.
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.

Proteinuria

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

Alterazioni degli elettroliti sierici / Alterazioni metaboliche ed endocrine

La valutazione degli elettroliti sierici deve essere effettuata ad intervalli opportuni per rilevare possibili segni di alterazioni del bilancio elettrolitico.
La determinazione degli elettroliti sierici e urinari è particolarmente importante in caso di vomito abbondante o trattamento con fluidi per via parenterale.
Come con altri ACE-inibitori, pazienti trattati con quinapril in monoterapia possono aver manifestato incrementi dei livelli di potassio sierici. 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

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).

Con QUINAZIDE, che già contiene idroclorotiazide, non è raccomandata l'aggiunta di un diuretico risparmiatore di potassio.

I pazienti devono essere avvertiti di non usare sostituti del sale contenenti potassio senza consultare il medico.

La terapia tiazidica è stata associata a segni di alterazioni del bilancio idroelettrolitico incluse ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica. Tuttavia, poiché quinapril riduce la produzione di aldosterone, la sua associazione al diuretico attenua la perdita di potassio indotta da quest'ultimo.

In alcuni pazienti in terapia tiazidica, si possono verificare iperuricemia, o precipitazione della gotta. La combinazione con quinapril può attenuare l'effetto iperuricemico di idroclorotiazide.

I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio, provocando ipomagnesiemia e riducono l'escrezione di calcio causando eventualmente intermittenti e lievi elevazioni del calcio sierico anche in assenza di riconosciuti disturbi del metabolismo del calcio. Una ipercalcemia elevata può essere indicativa di un latente iperparatiroidismo.

Il trattamento tiazidico deve essere interrotto prima di condurre test della funzione paratiroidea.

Nei pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o degli ipoglicemizzanti orali (vedere paragrafo 4.5).

I diuretici tiazidici possono indurre iperglicemia e pertanto un diabete mellito latente può diventare manifesto.

L'effetto antiipertensivo del farmaco può essere aumentato nei pazienti sottoposti a simpaticectomia.

La terapia con diuretici tiazidici può essere associata con un aumento del colesterolo e dei trigliceridi plasmatici.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono diminuzione dell'acuità visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma ad angolo chiuso, se non trattato, può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile.. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata , può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto.

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

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

Gravidanza

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021

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

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

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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
QUINAZIDE contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, 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: Durante la terapia con QUINAZIDE non è raccomandato l'uso di diuretici risparmiatori di potassio, di supplementi di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio, a causa del rischio di iperpotassiemia (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).

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 QUINAZIDE 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 QUINAZIDE 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 QUINAZIDE 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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

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 è stata associata a iperpotassiemia grave che si pensa essere dovuta al trimetroprim. I medicinali contenenti quinapril/idroclorotiazide e trimetroprim devono essere pertanto somministrati con cautela e monitorando adeguatamente il potassio sierico.

Tetracicline ed altri farmaci che interagiscono con il magnesio: La somministrazione contemporanea di QUINAZIDE 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 QUINAZIDE. Questa interazione deve essere considerata in caso di terapia contemporanea con QUINAZIDE e tetracicline.

Altri diuretici: QUINAZIDE contiene un diuretico. L'impiego concomitante di un altro diuretico può avere un effetto additivo; i pazienti in trattamento con diuretici, specialmente i pazienti sale/volume depleti, possono manifestare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa all'inizio della terapia o all'aumento della posologia dell'ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4).

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 QUINAZIDE 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 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.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

dei pazienti in terapia con quinapril in associazione a FANS per verificare l'avvenuto raggiungimento dell'effetto antiipertensivo del quinapril e per il controllo della funzionalità renale.

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 già assumendo un ACE inibitore.

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.
I tiazidici possono diminuire la risposta alle amine pressorie (ad esempio noradrenalina), tuttavia non tale da precluderne il loro uso.

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.

Corticosteroidi / ACTH: Intensificano la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia.

Rilassanti muscolari non depolarizzanti (ad esempio tubocurarina): I tiazidici possono aumentare la risposta ai miorilassanti.

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, warfarina e cimetidina.

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

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.
Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

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 in associazione con contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali, ritardata crescita intrauterina e sviluppo di polmoni ipoplasici, 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 oliguria e ipercalcemia (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Se si verifica oliguria, si devono porre in atto interventi di supporto della pressione arteriosa e della perfusione renale.
Idroclorotiazide:
C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.
Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.
Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.
Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Quinapril:
Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di QUINAZIDE 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, QUINAZIDE può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti avversi.
Idroclorotiazide:
Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di QUINAZIDE durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se QUINAZIDE viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

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

4.8. Effetti indesiderati

La sicurezza di QUINAZIDE è stata valutata in studi clinici controllati e non in 1571 pazienti .
Nelle sperimentazioni cliniche con QUINAZIDE non sono stati osservati effetti indesiderati diversi da quelli precedentemente riportati per quinapril o idroclorotiazide.
Gli effetti collaterali più frequentemente osservati nelle sperimentazioni cliniche controllate con questa associazione sono stati: cefalea (6,7%), capogiri (4,8%), tosse (3,2%) e affaticamento (2,9%).
Generalmente tali effetti sono stati lievi e transitori (vedere paragrafo 4.4).
La sospensione della terapia per effetti indesiderati si è resa necessaria nel 2% dei pazienti. Il motivo più comune della sospensione è stato mal di testa (0,5%) seguito da tosse e da nausea e vomito (0,2%).

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

Gli eventi avversi occorsi nell'1% o più dei 943 pazienti trattati con QUINAZIDE, in studi clinici controllati, sono riportati di seguito.

Percentuale di pazienti trattati in studi clinici controllati

	QUINAZIDE N = 943	Placebo N = 100
Cefalea	6.7	30.0
Capogiri	4.8	4.0
Tosse	3.2	2.0
Stanchezza	2.9	3.0
Mialgia	2.4	5.0
Infezione virale	1.9	4.0
Rinite	2.0	3.0
Nausea e/o vomito	1.8	6.0
Dolore addominale	1.7	4.0
Lombalgia	1.5	2.0
Diarrea	1.4	1.0
Infezione altre vie respiratorie	1.3	4.0
Insonnia	1.2	2.0
Sonnolenza	1.2	0.0
Bronchite	1.2	1.0
Dispepsia	1.2	2.0
Astenia	1.1	1.0
Faringite	1.1	2.0
Vasodilatazione	1.0	1.0
Vertigine	1.0	2.0
Dolore toracico	1.0	2.0

In studi clinici controllati e non, le esperienze cliniche avverse probabili, possibili, o chiaramente correlate alla terapia, o di incerta correlazione con il trattamento, occorse nello 0.5% fino a ≤1.0% nei pazienti trattati con quinapril più idroclorotiazide, gli eventi meno frequenti occorsi negli studi clinici o nella fase post-marketing (indicati con *) o con idroclorotiazide includevano :

Patologie del sistema emolinfopoietico: trombocitopenia*

Disturbi del sistema immunitario: reazioni anafilattoidi*

Disturbi psichiatrici: nervosismo

Patologie del sistema nervoso: parestesia, insonnia, sonnolenza, vertigini

Patologie cardiache: palpitazioni, tachicardia, vasodilatazione

Patologie vascolari: ipotensione, ipotensione posturale*, sincope*

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche: dispnea, sinusite, infezioni delle alte vie aeree; bronchiti, riniti, faringiti

Patologie gastrointestinali: secchezza delle fauci, flatulenza, nausea, vomito, diarrea, dispepsia, stitichezza

Patologie epatobiliari: epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: fotosensibilità, prurito, rash

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo: mialgia, dolori addominali, dolori toracici, dolori articolari, lombalgia

Patologie renali e urinarie: infezioni urinarie, anormalità urinarie, disuria, pollachiuria.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: impotenza

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: edema periferico, febbre, infezioni virali, malessere, astenia.

La sicurezza di quinapril è stata valutata in 4960 soggetti e pazienti ed è risultato ben tollerato. Di questi, 3203 pazienti inclusi 655 pazienti anziani, ha partecipato a studi clinici controllati. La sicurezza di quinapril a lungo termine è stata valutata in oltre 1400 pazienti trattati per un anno e oltre.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021

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

Esami diagnostici:
creatininemia e azotemia: aumenti sopra i livelli normali sono stati osservati occasionalmente in alcuni pazienti trattati con QUINAZIDE. Questi aumenti si sono spesso normalizzati proseguendo la terapia (vedere paragrafo 4.4).
elettroliti sierici: vedere paragrafo 4.4.

Altri effetti indesiderati riportati con i singoli componenti di QUINAZIDE sono i seguenti:
Quinapril - Angina pectoris, depressione, aumentata traspirazione.
Eccezionalmente è stato riportato anche angioedema (vedere paragrafo 4.4).
Idroclorotiazide - Anoressia, irritazione gastrica, crampi, ittero colestatico intraepatico, pancreatite, scialoadenite, leucopenia, agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica e emolitica, spasmi muscolari, agitazione, insufficienza renale, disfunzione renale, nefrite interstiziale (vedere paragrafo 4.4), xantopsia, porpora, fotosensibilità, orticaria, angioite necrotizzante (vasculite), difficoltà respiratorie, polmonite ed edema polmonare, reazioni anafilattiche, miopia acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso (frequenza non nota, vedere paragrafo 4.4) ed effusione coroidale (frequenza non nota).
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)
Frequenza "non nota": cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose)
Descrizione di reazioni avverse selezionate
Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

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 sovradosaggio di QUINAZIDE 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 QUINAZIDE e accurato monitoraggio del paziente.
Quinapril **-** 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.
Idroclorotiazide **-** I segni e i sintomi più comunemente osservati attribuibili al sovradosaggio da idroclorotiazide in monoterapia sono quelli causati dalla deplezione degli elettroliti (ipopotassiemia, ipocloremia, iponatremia), e dalla disidratazione quali risultato di un'eccessiva diuresi. Se il paziente è anche in trattamento con digitale, l'ipopotassiemia può aumentare il rischio di aritmie cardiache.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e diuretici. Codice ATC: C09BA06
QUINAZIDE è l'associazione fissa di un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), quinapril cloridrato e di un diuretico, idroclorotiazide.
Quinapril è chimicamente denominato acido [3S-[2[R*(R*)]],3R*]-2-[2-[[(1-etossicarbonil)-3-fenilpropil]amino]-1-ossopropil]-1,2,3,4,-tetraidro-3-isochinolincarbossilico, monocloridrato.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Idroclorotiazide è denominata 6-cloro-7-solfamoil-3,4-diidro-(2H)-1,2,4-benzitiadiazina-1,1-diossido.
Meccanismo d'azione - Quinapril - Quinapril viene deesterificato a quinaprilato (quinapril diacido), suo principale metabolita, potente inibitore dell'ACE umano e animale.
L'ACE è una peptidildipeptidasi che catalizza la conversione dell'angiotensina I nell'angiotensina II, sostanza ad azione vasocostrittrice.
L'angiotensina II stimola anche la secrezione surrenalica di aldosterone facilitando pertanto il riassorbimento renale del sodio e dei liquidi. L'effetto favorevole di quinapril nell'ipertensione risulta dall'inibizione dell'ACE sia a livello plasmatico che tissutale, con conseguente riduzione della formazione di angiotensina II e della secrezione di aldosterone. La rimozione del feed-back negativo da parte dell'angiotensina II sul rilascio di renina induce un aumento dell'attività reninica plasmatica (PRA).
Quinapril inibisce l'aumento della pressione causato dalla somministrazione endovenosa di angiotensina I mentre non antagonizza la risposta pressoria all'angiotensina II, alla noradrenalina o all'adrenalina.
Quinapril dimostra un'azione antiipertensiva anche in presenza di valori normali di PRA.
Poiché l'ACE è identico alla chininasi II, quinapril può interferire con la degradazione della bradichinina, un peptide con potente azione vasodilatatrice e modulare la sintesi della prostaglandina E_2.
Inoltre quinapril attenua la stimolazione del rilascio di neurotrasmettitori simpatici da parte dell'angiotensina II. Queste azioni possono contribuire all'effetto vasodilatatore e alla riduzione della massa ventricolare sinistra, osservata con quinapril.
In studi negli animali l'effetto antiipertensivo di quinapril si protrae oltre il suo effetto sull'ACE circolante. L'inibizione dell'ACE tissutale si correla meglio con la durata dell'effetto antiipertensivo e questo può essere associato alle caratteristiche di legame con l'enzima dimostrate dal quinapril su ACE umano purificato.
La somministrazione di 10-40 mg di quinapril a pazienti con ipertensione di ogni grado provoca una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica con effetti trascurabili sulla frequenza cardiaca. L'attività antiipertensiva si manifesta già entro 1 ora dalla somministrazione, raggiungendo la massima intensità dopo 2-4 ore. In alcuni pazienti la massima risposta antiipertensiva può richiedere da 2 a 4 settimane di terapia. Alle dosi consigliate l'azione antiipertensiva si mantiene per 24 ore.
Studi emodinamici in pazienti con ipertensione hanno dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa indotta dal quinapril è accompagnata da una riduzione delle resistenze vascolari periferiche e renali senza variazioni negative della frequenza cardiaca, dell'indice cardiaco, del flusso ematico renale, della velocità di filtrazione glomerulare e della frazione di filtrazione.
A parità di dosaggio giornaliero, gli effetti terapeutici sono gli stessi nei giovani e negli anziani (≥ 65 anni), senza aumento di effetti collaterali in questi ultimi.
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

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

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.

Idroclorotiazide - Il meccanismo alla base dell'attività antiipertensiva dei diuretici è sconosciuto. Durante somministrazione cronica le resistenze vascolari vengono ridotte, probabilmente a causa delle variazioni nel bilancio del sodio.
Idroclorotiazide agisce aumentando l'eliminazione di sodio e cloruri e del volume di acqua corrispondente. Idroclorotiazide aumenta anche l'escrezione di potassio e bicarbonati e diminuisce l'escrezione di calcio.
Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71 533 casi di BCC e 8 629 casi di SCC confrontati, rispettivamente, con 1 430 833 e 172 462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa ≥50 000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63 067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95 % CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Quinapril - Dopo somministrazione orale, il picco plasmatico di quinapril è raggiunto entro 1 ora con una percentuale di assorbimento valutata in circa il 60% in base al recupero urinario di quinapril e dei suoi metaboliti. L'assorbimento di quinapril non è influenzato dal cibo. Quinapril è deesterificato nel suo maggiore metabolita attivo, quinaprilato, potente inibitore dell'ACE e dà luogo ad altri minori metaboliti inattivi. Quinapril ha un'emivita plasmatica apparente di circa 1 ora. Picchi plasmatici di quinaprilato si ottengono circa 2 ore dopo la somministrazione orale di quinapril. Quinaprilato è eliminato principalmente per via renale con un'emivita effettiva di accumulo di 3 ore.
Circa il 97% di quinapril o quinaprilato circolanti nel plasma è legato alle proteine.
In pazienti con insufficienza renale l'emivita apparente di eliminazione di quinaprilato aumenta col diminuire della clearance della creatinina. E' stata rilevata una correlazione lineare tra la clearance plasmatica di quinaprilato e la clearance della creatinina.
Studi farmacocinetici in pazienti con nefropatie allo stadio finale in emodialisi o sotto dialisi peritoneale continua hanno indicato che la dialisi non rimuove sostanzialmente quinapril e quinaprilato.
L'eliminazione di quinaprilato è ridotta negli anziani (≥ 65 anni) ed è ben correlata con il livello della funzionalità renale (vedere Sez. 4.2 Posologia e modo di somministrazione).
Studi nel ratto hanno indicato che quinapril e i suoi metaboliti non passano la barriera ematoencefalica.
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 (<5µg/L) in tutto il periodo esaminato. E' stimato che un neonato allattato al seno riceverebbe circa 1,6 % della dose materna di quinapril aggiustata per il peso.
Idroclorotiazide - Dopo somministrazione orale di idroclorotiazide l'effetto diuretico si instaura entro due ore, raggiunge il massimo in circa 4 ore e dura da 6 a 12 ore. idroclorotiazide è eliminata inalterata

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

per via renale. L'emivita plasmatica, valutata con monitoraggio dei livelli plasmatici per almeno 24 ore, è risultata compresa tra 4 e 15 ore.
Almeno il 61% della dose orale è eliminata inalterata entro 24 ore.
Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non la barriera ematoencefalica.
Quinapril/idroclorotiazide - La somministrazione contemporanea di quinapril e idroclorotiazide non altera la farmacocinetica dei singoli farmaci.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Quinapril - La tossicità di quinapril è stata studiata esaurientemente nel topo, nel ratto e nel cane.
Quinapril è da ritenersi relativamente poco tossico: la DL_{50} per via orale è di 1440-2150 mg/Kg nel topo e di 3541-4280 mg/Kg nel ratto.
Dosaggi di quinapril compresi fra 10 e 100 mg/Kg somministrati nel ratto per periodi fino a 12 mesi non hanno determinato un aumento della mortalità e sono stati complessivamente ben tollerati; sono state osservate modeste diminuzioni dell'accrescimento corporeo e della glicemia ed aumento dell'azotemia. Nel cane trattato con dosi fino a 100 mg/Kg per 12 mesi non si è manifestato alcun effetto tossico.
Studi sulla funzione riproduttiva non hanno mostrato effetti negativi sulla fertilità dei soggetti trattati né della progenie fino alla dose di 100 mg/Kg/die (equivalente a 60 volte la dose massima giornaliera umana). Non sono stati osservati effetti di fetotossicità o di teratogenicità nei ratti fino alla dose di 300 mg/Kg/die. Quinapril non è risultato teratogeno nel coniglio; tuttavia come altri ACE-inibitori ha manifestato tossicità materna ed embriotossicità. Quinapril non è risultato cancerogeno nel topo e nel ratto a dosi fino a 75 e 100 mg/Kg/die per 104 settimane.
Sia quinapril che quinaprilato non presentano azione mutagena nel test di Ames sulla Salmonella typhimurium, con o senza attivazione metabolica. Inoltre quinapril si è dimostrato privo di effetto mutageno nel test di mutazione genica in vitro su cellule di mammifero nel test di scambio tra cromatidi fratelli su cellule di mammifero in vitro, nel test del micronucleo nel topo, nel test di aberrazione cromosomica eseguito in vitro su cellule V79 di polmone e in un test citogenetico in vivo nel midollo osseo del ratto.
Idroclorotiazide – Idroclorotiazide non è mutageno in vitro nel test di Ames fino ad una concentrazione di 5 mg per piastra usando i ceppi TA 98 e TA 100. Campioni di urine di pazienti trattati con idroclorotiazide non hanno dimostrato effetto mutageno nello stesso test.
Idroclorotiazide induce scambio fra cromatidi fratelli ma non aberrazioni cromosomiche nelle cellule di ovaio di Hamster cinese con o senza attivazione metabolica.
Idroclorotiazide induce mutazioni in cellule di linfoma murino ad alte concentrazioni e, come molti altri farmaci, induce non-disgiunzione nell'Aspergillus nidulans.
Quinapril+idroclorotiazide - In studi di tossicità acuta con la combinazione, la dose letale orale mediana è stata di 1063/664 mg per Kg nel topo e di 4640/2896 mg per Kg nel ratto.
Dopo 13 settimane nel ratto si è osservato nessun effetto letale fino a 20/12,5 mg per Kg e solo lesioni renali in accordo con quanto atteso dopo somministrazione con un ACE inibitore, alla stessa dose massimale; nel cane non si è osservata nessuna morte fino a 20/12,5 mg per Kg e lesioni renali a dosi di 1,6/1 mg per Kg.
Studi di teratogenesi sono stati condotti nel ratto e nel coniglio con dosi fino a 150/93 mg per Kg. Tossicità materna con diminuzione del peso corporeo si è osservata nel ratto e nel coniglio alle dosi rispettivamente di 50/31,3 mg per Kg e 0,5/0,31 mg per Kg.
Diminuito peso dei feti è stato riportato nel ratto a partire da dosi di 5/3,1 mg per Kg e diminuita ossificazione scheletrica è stata osservata a partire da dosi di 50/31,3 mg per Kg.
Nessuna fetotossicità è stata riportata nel coniglio fino a dosi di 0,5/0,31 mg per Kg.
Nessun segno di teratogenicità è stato riportato sia nel ratto che nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Quinazide 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film:
Magnesio carbonato, lattosio, povidone, crospovidone, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, idrossipropilcellulosa, macrogol 400, ossido di ferro giallo, cera candelilla.

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

Quinazide 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film:
Magnesio carbonato, lattosio, povidone, crospovidone, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido, idrossipropilcellulosa, macrogol 400, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo, cera candelilla.

6.2. Incompatibilità
Nessuna nota.

6.3. Periodo di validità
Quinazide 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film: 2 anni.
Quinazide 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film: 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
Quinazide 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film:
14 compresse divisibile in blister.

Quinazide 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film:
14 compresse divisibili in blister.
28 compresse divisibili in blister.

É possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MALESCI Istituto Farmacobiologico SpA – Via Lungo l'Ema 7 - Bagno a Ripoli (FI)

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Quinazide 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film:
14 compresse - AIC n. 028331027

Quinazide 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film:
14 compresse AIC n. 028331015
28 compresse AIC n. 028331039

9. DATA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Quinazide 20 mg + 6,25 mg compresse rivestite con film:
Data della prima autorizzazione:26 ottobre 1995
Data del rinnovo più recente:Febbraio 2003

Quinazide 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film:
Data della prima autorizzazione: 16 febbraio 1993 (14 compresse) - 8 agosto 2002 (28 compresse)
Data del rinnovo più recente: Febbraio 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021
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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 14/04/2021

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).