

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quinapril Idroclorotiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quinapril Idroclorotiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di quinapril (come quinapril cloridrato) e 12,5 mg di idroclorotiazide

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

*Quinapril Idroclorotiazide Sandoz 20 mg/12,5 mg compresse:*

Compresse rivestite con film di forma ovale, di colore rosa, biconvesse, con linea di incisione su entrambi i lati e contrassegnate dalla lettera "I" su un lato.

Dimensione 5.7-6.1 mm x 11.2-11.6 mm.

La linea di incisione è solo per facilitare la rottura per facilitare l'ingestione della compressa e non per dividerla in dosi uguali.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 1.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa associazione fissa è indicata per i pazienti nei quali la pressione sanguigna non è adeguatamente controllata dal solo quinapril.

#### 1.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima della somministrazione di Quinapril Idroclorotiazide Sandoz si raccomanda la titolazione della dose dei singoli componenti. Se clinicamente appropriato, si può prendere in considerazione un passaggio diretto dalla monoterapia alla combinazione fissa.

Deve essere somministrata una compressa di Quinapril Idroclorotiazide Sandoz al mattino.

*Compromissione renale*

Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 60 ml/min le dosi individuali dei singoli componenti devono essere titolate con particolare attenzione prima di passare alla combinazione fissa.

La dose della combinazione fissa deve essere tenuta più bassa possibile.

La combinazione fissa è controindicata nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), vedere paragrafo 4.3.

*Anziani*

Nei pazienti anziani le dosi individuali dei singoli componenti devono essere titolate con particolare attenzione prima di passare alla combinazione fissa.

La dose della combinazione fissa deve essere tenuta più bassa possibile.

#### *Popolazione pediatrica*

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non è disponibile alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale

### **1.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o ad un qualsiasi altro ACE-inibitore.
- Ipersensibilità all'idroclorotiazide o ad altri sulfonammido-derivati.
- Anamnesi di angioedema associata a precedente terapia con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Anuria o grave disfunzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Grave compromissione epatica.
- 2° e 3° trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Quinapril non deve essere usato nei pazienti con ostruzione dinamica dell'efflusso del ventricolo sinistro.
- L'uso concomitante di Quinapril Idroclorotiazide Sandoz con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Quinapril Idroclorotiazide Sandoz 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).

### **1.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Quinapril/Idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti selezionati con stenosi aortica.

#### *Reazioni di ipersensibilità*

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità in pazienti con o senza un'anamnesi di allergia o asma bronchiale, ad esempio, porpora, fotosensibilità, orticaria, angioite necrotizzante, difficoltà respiratoria compresa polmonite ed edema polmonare, reazioni anafilattiche.

#### *Ipotensione*

Quinapril/Idroclorotiazide può causare ipotensione sintomatica, di solito non più frequentemente di entrambi i medicinali in monoterapia. L'ipotensione sintomatica si è osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Nei pazienti ipertesi ai quali si somministra il quinapril, l'ipotensione è più probabile si verifichi nei pazienti con deplezione volumica conseguente per esempio a terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o che presentano grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Quinapril/Idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri medicinali antipertensivi. Il componente tiazidico di quinapril/idroclorotiazide può potenziare l'azione di altri medicinali antipertensivi, soprattutto medicinali ganglionici o bloccanti adrenergici periferici. Gli effetti antipertensivi del componente tiazidico possono anche essere aumentati nei pazienti in post-terapia con simpaticomimetici.

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

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, associata o non associata ad insufficienza renale, la terapia con ACE inibitori per l'ipertensione può causare un calo eccessivo della pressione sanguigna, che può essere associata a oliguria, azotemia, e in rari casi, a insufficienza renale acuta e morte in questi pazienti. La terapia con quinapril/idroclorotiazide deve essere iniziata sotto attento controllo medico. I pazienti devono essere seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che il dosaggio viene aumentato.

#### *Insufficienza cardiaca/Patologia cardiaca*

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

#### *Stenosi aortica e della valvola mitrale/cardiomiopatia ipertrofica*

Come con altri ACE-inibitori, il quinapril deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano stenosi mitralica e ostruzioni all'efflusso dal ventricolo sinistro quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica. In casi rilevanti dal punto di vista emodinamico, la combinazione a dose fissa non deve essere somministrata.

#### *Patologia renale*

Quinapril/Idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti con patologia renale. Nella patologia renale grave i tiazidici possono indurre l'azotemia e nella compromissione renale moderata (clearance della creatinina 10-20 ml/min) i tiazidici sono generalmente inefficaci in tali pazienti, e gli effetti della somministrazione ripetuta possono essere cumulativi.

Non vi è sufficiente esperienza in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min). Prima del trattamento con ACE-inibitori, si deve escludere la presenza di stenosi dell'arteria renale in pazienti con trapianto renale.

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

Studi clinici effettuati su pazienti ipertesi con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, hanno evidenziato aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica in alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi aumenti sono risultati quasi sempre reversibili con l'interruzione della terapia con ACE inibitori e/o diuretici. In tali pazienti la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

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

#### *Trapianto di rene*

Non c'è esperienza inerente la somministrazione di quinapril nei pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Pertanto, il trattamento con quinapril non è raccomandato.

#### *Ipersensibilità/Angioedema*

È stato segnalato angioedema in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Se si verifica stridore laringeo o angioedema del viso, della lingua o della glottide, il trattamento deve essere immediatamente sospeso e il paziente deve essere trattato adeguatamente in base a quanto previsto dalla pratica medica standard e tenuto sotto attenta osservazione finché l'edema non è risolto.

Nei casi in cui l'edema è limitato al viso e alle labbra, questo generalmente si risolve senza trattamento; gli antistaminici possono essere utili nell'alleviare i sintomi.

L'angioedema con interessamento della laringe può essere fatale. Qualora l'angioedema interessi la lingua, la glottide o la laringe con probabile ostruzione delle vie respiratorie, occorre avviare prontamente una appropriata terapia, come ad esempio la somministrazione sottocutanea di una soluzione 1:1000 (0,3-0,5 ml) di adrenalina.

I pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori, possono correre un rischio superiore di sviluppare angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Uso concomitante di ACE inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato a causa dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve iniziare prima che siano passate 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di Quinapril Idroclorotiazide Sandoz. Il trattamento con Quinapril Idroclorotiazide Sandoz non deve iniziare prima che siano passate 36 ore dall'assunzione dell'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) o inibitori della di-peptidil peptidasi-4 (DPP-IV) (ad es. vidagliptin) può portare a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5). Si deve procedere con cautela quando si inizia un trattamento con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) o inibitori della DPP-IV (vildagliptin) in pazienti che assumono ACE inibitori (vedere paragrafo 4.5).

#### *Emodialisi e LDL aferesi:*

In pazienti emodializzati con membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso ('AN69') è altamente probabile che si verificano reazioni anafilattoidi se sono trattati con ACE inibitori. Questa combinazione deve pertanto essere evitata, mediante l'uso di medicinali antipertensivi alternativi o membrane alternative per emodialisi. Reazioni simili sono state osservate durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano-solfato. Questo metodo non deve essere usato quindi in pazienti trattati con ACE-inibitori.

#### *Reazioni immuno-mediate da farmaco/reazioni anafilattoidi*

Desensibilizzazione: i pazienti in terapia con ACE-inibitori e sottoposti a trattamento di desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni potevano essere evitate con la temporanea sospensione degli ACE-inibitori, ma si ripresentavano in caso di ri-esposizione involontaria al farmaco.

Con l'uso di tiazidici sono stati segnalati sindrome di Stevens-Johnson e possibilità di esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Funzionalità epatica compromessa*

Quinapril/Idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché alterazioni minori dell'equilibrio idro-elettrolitico possono verificarsi nel trattamento con tiazidici e indurre il coma epatico. Quinapril è rapidamente de-esterificato in quinaprilato, (quinapril diacido, il metabolita principale), che, negli studi umani e animali, è un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il metabolismo di quinapril dipende normalmente dall'esterasi epatica. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica dovuta ad una compromissione della de-esterificazione del quinapril.

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico ed evolve in una necrosi epatica fulminante (in alcuni casi morte). I pazienti che durante la terapia con ACE-

inibitori manifestano ittero o aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'assunzione di quinapril/idroclorotiazidee ricevere appropriate cure mediche.

#### *Angioedema intestinale*

Angioedema intestinale 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 vi era nessuna precedente anamnesi di angioedema facciale ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato dagli esami compresi TAC addominale o ultrasuoni, o in chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione della terapia con ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano dolore addominale.

#### *Neutropenia/agranulocitosi*

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

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

#### *Differenze etniche*

È stato segnalato che pazienti neri sottoposti a terapia con ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non neri.

Gli studi clinici controllati hanno evidenziato un minore effetto sulla pressione degli ACE inibitori nei pazienti di colore rispetto ai pazienti bianchi.

#### *Tosse*

Con l'uso di ACE-inibitori, è stata segnalata tosse. La tosse è tipicamente secca, persistente e si risolve alla sospensione della terapia. Nella diagnosi differenziale della tosse si tenga presente quella indotta dagli ACE-inibitori.

#### *Intervento chirurgico/anestesia*

Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o durante l'anestesia con medicinali che possono indurre ipotensione, il quinapril può inibire la formazione dell'angiotensina II, secondaria al rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione e si ritiene sia dovuta a tale meccanismo, può essere con espansione del volume.

#### *Ipotassiemia:*

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

#### *Iperpotassiemia*

L'iperpotassiemia può manifestarsi durante il trattamento con un ACE inibitore. Gli ACE inibitori possono causare iperpotassiemia perchè inibiscono il rilascio di aldosterone. L'effetto di solito non è significativo nei pazienti con funzionalità renale normale. Tuttavia, i pazienti con funzione renale compromessa, diabete mellito, ipoaldosteronismo e nei pazienti che stanno assumendo integratori di potassio (compreso i sostituti salini), diuretici risparmiatori di potassio oppure pazienti che assumono altre sostanze attive

associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es., trimetoprim o cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo e soprattutto gli antagonisti di aldosterone o i bloccanti del recettore angiotensina), può manifestarsi iperpotassiemia. Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore angiotensina devono essere utilizzati con cautela nei pazienti che assumono ACE inibitori, e devono essere monitorati 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 nei pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina il loro impiego è stato associato a ipoglicemia. È indispensabile un attento monitoraggio della glicemia in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Litio*

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

#### *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 anti-ipertensivi 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 accertata 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).

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

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del 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.

#### *Squilibrio degli elettroliti sierici:*

I pazienti che ricevono quinapril/idroclorotiazide devono essere monitorati per eventuali segnali clinici di alterazione del bilancio idro-elettrolitico indotto da tiazidici. In tali pazienti deve essere effettuata una verifica periodica degli elettroliti sierici (in particolare sodio e potassio).

Poiché il quinapril riduce la produzione di aldosterone, la sua associazione con idroclorotiazide può attenuare la perdita di potassio indotta dal diuretico.

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

L'eliminazione del calcio viene ridotta dai tiazidici.

In alcuni pazienti in terapia prolungata con tiazidici, sono state osservate alterazioni patologiche della ghiandola paratiroide, accompagnate da ipercalcemia e ipofosfatemia. Non sono state riscontrate

complicazioni più gravi dell'iperparatiroidismo (litiasi renale, riassorbimento osseo e ulcera peptica). Prima di effettuare i test per la valutazione della funzionalità paratiroidea, il trattamento con tiazidici deve essere interrotto.

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

#### *Altri disturbi metabolici*

I diuretici tiazidici tendono a ridurre la tolleranza al glucosio e ad aumentare i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e acido urico. Questi effetti sono solitamente di lieve entità, ma in pazienti a rischio si possono manifestare crisi di gotta e diabete.

#### *Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza acuta di diminuita acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere da poche ore a settimane dall'inizio della terapia. Glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento primario è quello di interrompere l'idroclorotiazide il più rapidamente possibile. Possono essere necessari trattamenti medici o chirurgici tempestivi se la pressione intraoculare rimane fuori controllo. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla penicillina o sulfonamide.

#### *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).

#### *Test anti-doping*

L'idroclorotiazide contenuto in questo medicinale può produrre positività ai test anti-doping.

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

### **1.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### *Tetraciclina e altri medicinali che interagiscono con il magnesio*

A causa della presenza di carbonato di magnesio nella formulazione, in volontari sani è stato dimostrato che quinapril riduce l'assorbimento di tetraciclina in somministrazione concomitante del 28-37%. Si raccomanda che la somministrazione concomitante con tetraciclina sia evitata. Si deve considerare questa interazione se si prescrive in concomitanza quinapril e tetraciclina.

#### *Medicinali che aumentano il potassio sierico:*

Quinapril/idroclorotiazide contiene un diuretico tiazidico che tende ad aumentare l'escrezione di potassio nelle urine ma contiene anche un ACE inibitore, che tende a conservare il potassio abbassando i livelli di aldosterone. Non è pertanto consigliabile aggiungere regolarmente diuretici risparmiatori di potassio o

integratori di potassio in quanto ciò potrebbe causare un aumento della potassiemia.

#### *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 Idroclorotiazide Sandoz si può sviluppare iperpotassiemia. 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 Idroclorotiazide Sandoz 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 Quinapril Idroclorotiazide Sandoz con i medicinali sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico. Vedere paragrafo 4.4.

#### *Ciclosporina*

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

#### *Eparina*

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

#### *Altri Diuretici*

Quinapril/Idroclorotiazide contiene un diuretico. L'uso concomitante di un altro diuretico può avere un effetto additivo. Inoltre, i pazienti in trattamento con diuretici, in particolare quelli che sono volume e/o sodio depleti, possono manifestare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa all'inizio della terapia, o con dosaggio aumentato di un ACE inibitore.

#### *Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) con 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 medicinale attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Altri medicinali antiipertensivi*

Possono verificarsi effetti additivi o di potenziamento se quinapril/idroclorotiazide viene somministrato insieme ad altri medicinali antiipertensivi quali nitrati o vasodilatatori.

#### *Litio*

Il litio generalmente non deve essere somministrato assieme ai diuretici. I medicinali diuretici riducono la clearance renale del litio e aumentano il rischio di tossicità da litio. Aumentati livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio sono stati osservati in pazienti trattati contemporaneamente con litio e ACE-inibitori a causa degli effetti di perdita di sodio legati a questi medicinali.

Il rischio di tossicità da litio può aumentare con quinapril/idroclorotiazide. Quinapril/idroclorotiazide deve essere somministrato con cautela e si raccomanda il monitoraggio frequente dei livelli sierici di litio.

#### *Corticosteroidi, ACTH*

È stata osservata un'intensificata deplezione elettrolitica, in particolare ipopotassiemia.

#### *Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici*

L'uso concomitante di alcuni medicinali anestetici, antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE-inibitori può determinare un ulteriore abbassamento della pressione sanguigna. Si può verificare ipotensione posturale (vedere paragrafo 4.4).

### *Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)*

In alcuni pazienti la somministrazione di un FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antiipertensivi dei diuretici dell'ansa, dei diuretici risparmiatori di potassio e diuretici tiazidici, e può ridurre gli effetti anti-ipertensivi degli ACE inibitori. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei pazienti in terapia con quinapril in associazione a FANS per verificare l'avvenuto raggiungimento dell'effetto antiipertensivo del quinapril.

È stato inoltre descritto che i FANS e gli ACE inibitori hanno un effetto additivo nell'aumentare il potassio sierico. Questi effetti sono generalmente reversibili e si verificano con maggiore probabilità in pazienti con funzionalità renale compromessa.

### ***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 inibitori DPP-IV (per esempio vildagliptin) può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Si deve procedere con cautela quando si inizia un trattamento con un inibitore del mTOR o un inibitore della DPP-IV in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore (vedere paragrafo 4.4).

### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre l'efficacia antiipertensiva degli ACE-inibitori.

### *Medicinali antidiabetici (medicinali ipoglicemici orali e insulina)*

Nei pazienti diabetici gli ACE-inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e sono stati associati a ipoglicemia in pazienti trattati con medicinali antidiabetici orali o insulina. Il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4).

### *Antiacidi*

Gli antiacidi possono diminuire la biodisponibilità di quinapril/idroclorotiazide.

### *Allopurinolo, medicinali citostatici o immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide*

La somministrazione concomitante con ACE inibitori può portare a un aumento del rischio di leucopenia.

### *Alcool, barbiturici o narcotici*

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

### *Amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, corticosteroidi, corticotropina (ACTH) o stimolanti lassativi*

L'idroclorotiazide può intensificare lo squilibrio elettrolitico, in particolare l'ipopotassiemia.

### *Sali di calcio*

Quando somministrati in associazione ai diuretici tiazidici, può verificarsi un incremento dei livelli di calcio sierico, dovuto ad una diminuita escrezione.

### *Chirurgia/anestesia*

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

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

### *Resine a scambio anionico*

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

#### *Diuretici solfonamidici*

Devono essere assunti almeno un'ora prima o da quattro a sei ore dopo l'assunzione di questo medicinale.

#### *Miorilassanti non depolarizzanti (es. tubocurarina cloruro)*

Gli effetti di questi medicinali possono essere potenziati dall'idroclorotiazide.

#### *Medicinali associati a torsione di punta*

A causa del rischio potenziale di ipopotassiemia, deve essere prestata cautela quando l'idroclorotiazide viene somministrata in concomitanza a medicinali come glicosidi digitalici o medicinali associati con la *torsione di punta*.

#### *Amine pressorie (es. norepinefrina)*

Possibile diminuzione della risposta alle amine pressorie, tuttavia non in misura tale da precludere il loro uso.

#### *Altri medicinali*

Non si sono verificate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti quando quinapril è stato somministrato in concomitanza con propranololo, digossina e cimetidina. L'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin (misurato dal tempo di protrombina) non è stato significativamente alterato dalla somministrazione concomitante di quinapril due volte al giorno.

## **1.6 Fertilità, gravidanza ed 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 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 accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

#### *Idroclorotiazide*

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 in cui nessun altro trattamento può essere usato.

#### *Allattamento*

##### *Quinapril*

Dati limitati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Quinapril Idroclorotiazide Sandoz in allattamento non è raccomandato per i neonati pretermine e per le prime settimane dopo la nascita, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non c'è sufficiente esperienza clinica.

Nel caso di un bambino di età superiore, si può considerare l'uso di Quinapril Idroclorotiazide Sandoz in una madre che allatta al seno se questo trattamento è necessario per la madre e il bambino è osservato per qualsiasi evento avverso.

##### *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 Quinapril Idroclorotiazide Sandoz durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se Quinapril Idroclorotiazide Sandoz viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

### **1.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Il medicinale ha un'influenza lieve o moderata sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari deve essere preso in considerazione che possono verificarsi, occasionalmente, capogiri o senso di affaticamento.

### **1.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con quinapril/idroclorotiazide ed altri ACE-inibitori o idroclorotiazide, con le seguenti frequenze:

Molto comune  $\geq 1/10$ ,

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

Non comune  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ,

Raro  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$

Molto raro  $< 1/10.000$

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

<b><i>Classificazione per sistemi e organi</i></b>	<b><i>Effetti indesiderati</i></b>
<b>Infezioni e infestazioni</b> Comune Non comune	Bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, faringite <sup>#</sup> , rinite <sup>#</sup> Infezione virale, infezione del tratto urinario, sinusite, scialoadenite
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</b> Non nota	Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) <sup>&amp;</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b> Raro Molto raro Non nota	Leucopenia, depressione del midollo osseo Anemia aplastica Agranulocitosi <sup>##</sup> , anemia emolitica <sup># ∞</sup> , neutropenia <sup>##</sup> , trombocitopenia, eosinofilia <sup>#</sup>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b> Non nota	Reazione anafilattica <sup>#</sup>

<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b> Comune	Iperpotassiemia <sup>#</sup> , gotta <sup>#</sup> , iperuricemia <sup>#</sup> , squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipopotassiemia), iperglicemia, glicosuria, aumento del colesterolo e dei trigliceridi
Non comune	Alterata tolleranza al glucosio, anoressia
<b>Disturbi psichiatrici</b> Comune	Insonnia <sup>#</sup>
Non comune	Stato confusionale <sup>#</sup> , depressione <sup>#</sup> , nervosismo <sup>#</sup> , disturbi del sonno
Raro	Irrequietezza
<b>Patologie del sistema nervoso</b> Comune	Capogiri <sup>#</sup> , cefalea <sup>#</sup> , sonnolenza <sup>#</sup>
Non comune	Attacco ischemico transitorio <sup>#</sup> , sincope <sup>#</sup> , parestesia <sup>#</sup> , disgeusia <sup>#</sup>
Raro	Disturbo del bilancio elettrolitico, neuropatia
Non nota	Accidente cerebrovascolare <sup>#</sup>
<b>Patologie dell'occhio</b> Non comune	Ambliopia <sup>#</sup>
Raro	Xantopsia <sup>#</sup>
Molto raro	Visione offuscata <sup>#</sup>
Non nota	Effusione coroidale, miopia acuta, glaucoma acuto ad angolo chiuso
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b> Non comune	Vertigini <sup>#</sup> , tinnito <sup>#</sup>
<b>Patologie cardiache</b> Comune	Angina pectoris <sup>##</sup> , tachicardia <sup>#</sup> , palpitazioni <sup>#</sup>
Non comune	Infarto del miocardio <sup>#</sup> , asistolia, ipotensione posturale
Non nota	Aritmia
<b>Patologie vascolari</b> Comune	Vasodilatazione <sup>#</sup>
Non comune	Ipotensione <sup>#</sup>
Non nota	Ipotensione ortostatica <sup>#</sup>
Raro	Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite cutanea)
Molto raro	Fenomeno di Raynaud
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b> Comune	Tosse <sup>#</sup>
Non comune	Dispnea <sup>#</sup> , gola secca, sinusite
Raro	Polmonite eosinofila <sup>##</sup> , ostruzione del tratto respiratorio causato da angioedema (che può essere fatale) <sup>#</sup> , peggioramento dell'asma, sofferenza respiratoria (inclusi polmonite e edema polmonare)
Non nota	Broncospasmo <sup>#</sup>
<b>Patologie gastrointestinali</b> Comune	Vomito <sup>#</sup> , diarrea <sup>#</sup> , dispepsia <sup>#</sup> , dolore addominale <sup>#</sup> , nausea <sup>#</sup>
Non comune	Flatulenza <sup>#</sup> , bocca secca <sup>#</sup> , disturbi nella digestione
Raro	Glossite, costipazione
Molto raro	Ileo <sup>#</sup> , angioedema del piccolo intestino
Non nota	Pancreatite <sup>#</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b> Non nota	Epatite <sup>#</sup> , ittero colestatico <sup>#</sup>

<p><b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b> Non comune</p> <p>Raro</p> <p>Molto raro</p> <p>Non nota</p>	<p>Angioedema<sup>#</sup>, alopecia<sup>#</sup>, eruzione cutanea<sup>#</sup>, prurito<sup>#</sup>, iperidrosi<sup>#</sup>, reazione di fotosensibilità<sup>#</sup></p> <p>Problemi alla pelle possono essere associati a febbre, dolori muscolari e articolari (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), dermatite psoriasiforme<sup>#</sup></p> <p>Orticaria<sup>#</sup>, onicolisi</p> <p>Sindrome di Stevens Johnson<sup>#</sup>, necrolisi epidermica tossica<sup>#</sup>, eritema multiforme<sup>#</sup>, dermatite esfoliativa<sup>#</sup>, pemfigo<sup>#</sup>, porpora</p> <p>Cambiamenti della pelle possono essere associati a infiammazioni dei tessuti sierosi e ad alcuni cambiamenti nei valori dei test di laboratorio (eosinofilia, leucocitosi e/o aumento degli anticorpi antinucleo, aumento della velocità di eritrosedimentazione)</p>
<p><b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b> Comune Non comune Non nota</p>	<p>Mal di schiena<sup>#</sup>, mialgia<sup>#</sup> Spasmo muscolare, artralgia<sup>#</sup> Lupus eritematoso sistemico</p>
<p><b>Patologie renali e urinarie</b> Non comune</p> <p>Non nota</p>	<p>Disfunzione renale<sup>#</sup>, proteinuria</p> <p>Nefrite tubulointerstiziale</p>
<p><b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b> Non comune</p>	<p>Disfunzione erettile<sup>#</sup></p>
<p><b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> Comune Non comune Non nota</p>	<p>Affaticamento<sup>#</sup>, astenia<sup>#</sup>, dolore al petto<sup>#</sup> Edema generale<sup>##</sup>, piressia<sup>#</sup>, edema periferico<sup>#</sup> Sierosite</p>
<p><b>Esami diagnostici</b> Comune</p> <p>Non nota</p>	<p>Aumento della creatinina ematica<sup>#</sup>, aumento dell'urea ematica<sup>##</sup></p> <p>Aumento del colesterolo nel sangue<sup>#</sup>, aumento dei trigliceridi nel sangue, diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito<sup>#</sup>, diminuzioni dell'ematocrito e WCXC, aumento dei livelli degli enzimi epatici, aumento della bilirubina nel sangue, aumento degli anticorpi anti-nucleo<sup>#</sup>, aumento della velocità di eritrosedimentazione. Nei pazienti con deficit congenito di G-6-PDH, sono stati segnalati singoli casi di anemia emolitica</p>

<sup>&</sup>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).

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

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

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

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

Risultati di test clinici di laboratorio:

Elettrolitici sierici: (vedere paragrafo 4.4).

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

Analisi ematologiche: (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **1.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati riguardo al sovradosaggio di quinapril/idroclorotiazide negli esseri umani.

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

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

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di quinapril/idroclorotiazide.

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

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **1.10 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici, codice ATC: C09BA06

Quinapril Idroclorotiazide Sandoz è una associazione fissa di un ACE-inibitore, il quinapril, ed un diuretico, l'idroclorotiazide. La somministrazione concomitante di questi medicinali riduce la pressione sanguigna in misura maggiore rispetto ai componenti assunti singolarmente, in monoterapia. Il quinapril, come altri ACE inibitori, può contrastare la perdita di potassio dovuta all'idroclorotiazide.

Il quinapril è un profarmaco, che viene idrolizzato al suo metabolita attivo, il quinaprilato, un potente inibitore a lunga durata d'azione dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE) nel plasma e nei tessuti. L'ACE catalizza la conversione dell'angiotensina-I in angiotensina-II, un potente vasocostrittore. L'inibizione dell'ACE determina una diminuzione della concentrazione dell'angiotensina-II ed una riduzione della secrezione di aldosterone. Probabilmente risulta inibito anche il metabolismo della bradichinina. Nell'ambito di studi clinici, il quinapril ha dimostrato di avere un effetto neutro sui lipidi e di non produrre effetti negativi sul metabolismo del glucosio. Il quinapril riduce le resistenze periferiche totali e a livello dell'arteria renale.

In generale, non si osservano modificazioni clinicamente significative della perfusione renale o della velocità di filtrazione glomerulare. Il quinaprilato induce una riduzione della pressione arteriosa in clinostatismo, ortostatismo e in posizione seduta. L'effetto di picco viene raggiunto dopo 2-4 ore alle dosi raccomandate. In alcuni pazienti, il raggiungimento dell'effetto massimo di riduzione della pressione sanguigna può richiedere 2-4 settimane di terapia. Non sono disponibili dati relativi alla morbilità/mortalità.

Uno studio clinico randomizzato con dosi target di 2,5, 5, 10 e 20 mg di quinapril, in 112 bambini e adolescenti con ipertensione o alta pressione sanguigna normale per 8 settimane (2 settimane in doppio cieco e 6 settimane in estensione), non è riuscito a raggiungere il suo primario obiettivo di riduzione della pressione arteriosa diastolica dopo 2 settimane. Per la pressione arteriosa sistolica (obiettivo secondario di efficacia) solo alla settimana 2 si è avuto una dose-risposta lineare statisticamente significativa attraverso trattamenti con una differenza significativa tra il quinapril 20 mg QD e gruppi di trattamento con placebo.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

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

L'idroclorotiazide è un diuretico tiazidico e un medicinale antipertensivo che aumenta l'attività della renina nel plasma. L'idroclorotiazide riduce il riassorbimento renale degli elettroliti a livello del tubulo distale facendo aumentare l'escrezione di sodio, cloruro, potassio, magnesio, bicarbonato ed acqua. L'escrezione di calcio può invece diminuire. La somministrazione concomitante di quinapril e idroclorotiazide determina un effetto ipotensivo superiore a quello dei singoli medicinali assunti in monoterapia.

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  $\geq 50 000$  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).

### 1.11 Proprietà farmacocinetiche

#### *Quinapril*

La biodisponibilità del metabolita attivo, il quinaprilato, è pari al 30-40% della dose di quinapril somministrata per via orale. Le concentrazioni plasmatiche al picco vengono raggiunte dopo circa 2 ore. L'assorbimento di quinapril non risulta influenzato dalla concomitante assunzione di cibo, tuttavia un contenuto di grassi nel cibo estremamente alto può ridurne l'assorbimento. Circa il 97% del principio attivo si lega alle proteine plasmatiche. Quando assunto a dosi ripetute, il quinaprilato mostra un'emivita di 3 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto in 2-3 giorni. Il quinaprilato viene escreto principalmente per via renale immodificato. La clearance è pari a 220 ml/min.

Nei pazienti affetti da disfunzioni renali, l'emivita del quinaprilato è prolungata e le concentrazioni plasmatiche di quinaprilato sono elevate. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa, le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte, poiché viene inibita l'idrolisi del quinapril.

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

Come negli adulti, il quinapril è stato rapidamente convertito in quinaprilato. Le concentrazioni di quinaprilato generalmente raggiungevano il loro picco 1-2 ore dopo la dose e diminuivano con una emivita media di 2,3 ore. Nei neonati e nei bambini piccoli l'esposizione dopo una dose singola di 0,2 mg/kg è paragonabile a quella osservata negli adulti dopo una singola dose di 10 mg. In uno studio a dose multipla in bambini in età scolastica e negli adolescenti, è stato osservato che i valori di AUC e  $C_{max}$  di quinaprilato sono aumentati in modo lineare con l'aumentare della dose di quinaprilato su base mg/kg.

#### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattano, l'L/P (rapporto latte al plasma) per quinapril è di 0,12. Quinapril non è stata rilevata nel latte 4 ore dopo la dose. Livelli del quinaprilato nel latte erano non rilevabili (<5 µg/l) in tutti i periodi. Si stima che un bambino allattato al seno abbia ricevuto circa 1,6% della dose materna aggiustata al peso di quinapril.

#### *Idroclorotiazide*

La biodisponibilità è pari al 60-80%. L'effetto diuretico diviene evidente entro 2 ore successive alla somministrazione, con un effetto massimo dopo circa 4 ore. L'effetto si mantiene per 6-12 ore. L'idroclorotiazide viene escreta in forma immodificata per via renale. L'emivita plasmatica media è compresa nell'intervallo 5-15 ore.

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa l'emivita dell'idroclorotiazide è prolungata.

### 1.12 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi di genotossicità o carcinogenesi per l'associazione (quinapril/idroclorotiazide). Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sui ratti evidenziano che il quinapril e/o l'idroclorotiazide non influiscono negativamente sulla fertilità e sulle capacità riproduttive, e non sono teratogeni. La classe farmacologica degli ACE-inibitori ha dimostrato di avere effetti fetotossici (causando lesioni e/o morte dei feti), se somministrati nel secondo o terzo trimestre.

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 1.13 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Magnesio carbonato pesante, calcio idrogeno fosfato anidro, amido pregelatinizzato (di mais), croscarmellosa sodica, magnesio stearato.

Film di rivestimento:

Idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400, ferro ossido giallo (E 172), ferro ossido rosso (E 172), talco

#### **1.14 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **1.15 Periodo di validità**

2 anni.

#### **1.16 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

#### **1.17 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (Al/poliammide/PVC) da 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 e 500 (5x100) compresse rivestite con film.

Contenitore in polipropilene contenente 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **1.18 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato o il materiale di scarto deve essere smaltito in accordo ai requisiti locali.

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

Sandoz S.p.A. Largo U. Boccioni, 1 21040 Origgio (VA)

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

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403019

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403021

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 20 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403033

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403045

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403058

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 42 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403060

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403072

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 56 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403084

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 98 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403096

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403108

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 500 (5X100) compresse in blister AL/PA/PVC - AIC N. 037403110

20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film 250 compresse in contenitore PP - AIC N. 037403122

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

Data della prima autorizzazione: 8 Giugno 2007

Data dell'ultimo rinnovo: 2 Ottobre 2012

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco