

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quinapril EG 20 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Quinapril EG 20 mg contiene quinapril cloridrato corrispondente a 20 mg di quinapril.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa rotonda, biconvessa, rivestita con film e di colore rosso-marrone incisa su entrambi i lati e con una "I" stampata su un lato. Diametro 7 mm.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

La dose deve essere individualizzata.

##### *Ipertensione*

*Monoterapia:* la dose iniziale raccomandata è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aggiustata successivamente, a seconda della risposta clinica. In generale se l'effetto terapeutico desiderato non può essere ottenuto in un periodo da 3 a 4 settimane ad un certo livello di dosaggio, la dose può essere aumentata ulteriormente. La dose di mantenimento accettata è di 20-40 mg/die.

Il quinapril deve essere dato come una singola dose o in due dosi divise. La maggior parte dei pazienti possono essere trattati con una sola dose giornaliera.

##### *Pazienti trattati con diuretici*

L'ipotensione sintomatica può verificarsi dopo l'inizio della terapia con quinapril. Questo è più probabile in pazienti che stanno assumendo diuretici. Si raccomanda, perciò, cautela, poiché questi pazienti possono presentare deplezione di volume e/o di sali. Se possibile, si deve interrompere la somministrazione di diuretici da 2 a 3 giorni prima di incominciare la terapia con quinapril. Nei pazienti ipertesi per i quali il trattamento con diuretici non può essere interrotto, la terapia con quinapril deve essere iniziata con una dose di 2,5 mg (questo dosaggio può essere disponibile da altri prodotti a base di quinapril). Devono essere monitorati la funzionalità renale e il potassio sierico. Il dosaggio successivo di quinapril deve essere aggiustato a seconda della risposta della pressione sanguigna. Se necessario, la terapia con diuretici può essere ripresa (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### *Insufficienza cardiaca*

Quinapril deve essere dato in aggiunta oppure in combinazione con un diuretico e/o digitale, quando il caso lo richiede. Il trattamento può essere iniziato ambulatorialmente. Nei pazienti con insufficienza cardiaca grave o instabile, ridotta funzionalità renale, ipovolemia, iponatriemia o con pressione sistolica <90 mm Hg il trattamento deve però essere iniziato in ospedale. Questo vale anche in caso di trattamento concomitante con altri farmaci vasodilatatori e diuretici dell'ansa somministrati ad alte dosi (furosemide a dose > 80 mg) e per pazienti di 70 anni o più anziani. Il paziente deve essere attentamente monitorato durante le prime due settimane di trattamento e sempre quando si modifica la dose del quinapril o del diuretico.

Inizialmente viene somministrata una dose di 2,5 mg (questo dosaggio può essere disponibile da altri prodotti a base di quinapril), quindi il paziente viene attentamente monitorato per ipotensione sintomatica. La

dose di quinapril può essere aggiustata gradualmente fino a 40 mg/die, da somministrare in due dosi suddivise. Di solito i pazienti vengono mantenuti di fatto a dosi di 10-20 mg/die suddivise in due dosi al giorno (i dosaggi non raggiungibili con la compressa divisibile da 20 mg possono essere disponibili da altri prodotti a base di quinapril). Nei pazienti con insufficienza cardiaca di grado lieve o moderato, emodinamicamente stabili dopo assunzione di una dose giornaliera di 20 mg suddivise in due dosi per almeno un mese, la dose può essere somministrata anche una volta al giorno.

#### *Compromissione renale*

La dose iniziale di quinapril deve essere ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa poiché la concentrazione plasmatica di quinaprilato aumenta con clearance della creatinina ridotta. Sono raccomandate le seguenti dosi iniziali:

Clearance della creatinina (ml/min)	Dose iniziale giornaliera raccomandata (mg)
> 60	10
30-60	5
10-30	2.5

(Nota: i dosaggi da 2,5 e 5 mg possono essere disponibili da altri prodotti a base di quinapril)

Non c'è esperienza sufficiente nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 10 ml/min) inclusi i pazienti in dialisi. Il trattamento non è quindi raccomandato in questi pazienti.

La dialisi non ha un effetto apprezzabile sull'eliminazione di quinaprilato.

Se non si ottiene una risposta soddisfacente entro 3 mesi, si deve considerare un cambiamento della terapia.

#### *Anziani*

Poiché la funzionalità renale tende a diminuire con l'età, questo deve anche essere preso in considerazione negli anziani e perciò il trattamento deve incominciare con 5 mg una volta al giorno (questo dosaggio può essere disponibile da altri prodotti a base di quinapril).

#### *Popolazione pediatrica*

I dati attualmente disponibili sono riportati ai paragrafi 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro ACE-inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di angioedema correlato a un precedente trattamento con ACE-inibitori.
- Angioedema ereditario o idiopatico.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Quinapril non deve essere usato nei pazienti con ostruzione dinamica del flusso ventricolare sinistro.
- L'uso concomitante di quinapril 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).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

Come per altri ACE-inibitori, il quinapril deve essere somministrato con cautela a pazienti con stenosi della valvola mitralica o nella cardiomiopatia ipertrofica. Quinapril deve essere usato con cautela nei pazienti selezionati affetti da stenosi aortica.

#### *Reazioni di sensibilità*

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi in pazienti con o senza una storia di allergia o asma bronchiale, ad esempio, porpora, fotosensibilità, orticaria, angioite necrotizzante, difficoltà respiratoria inclusa polmonite ed edema polmonare, reazioni anafilattiche.

### *Ipotensione sintomatica*

L'ipotesione sintomatica è riscontrata raramente in pazienti ipertesi senza complicazioni. In pazienti ipertesi trattati con quinapril, è più probabile che l'ipotesione si verifichi se il paziente ha perso liquidi ad esempio attraverso una terapia con diuretici, restrizione di sale con la dieta, dialisi, diarrea o vomito, o ha una grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In caso di ipotesione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, sottoposto ad infusione endovena di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce controindicazione a ulteriori dosi; tuttavia possono essere prese in considerazione dosi più basse di quinapril o qualsiasi altra terapia concomitante con diuretici.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotesione sintomatica. È molto probabile che questo accada in quei pazienti con gradi più severi di insufficienza cardiaca, come riflesso dell'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatremia o compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, che sono a rischio di ipotesione eccessiva, la terapia con quinapril deve essere iniziata alla dose raccomandata sotto stretto controllo medico; questi pazienti devono essere seguiti attentamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che il dosaggio di quinapril viene aumentato.

Simili considerazioni si applicano ai pazienti con ischemia cardiaca o malattia cerebrovascolare per i quali un'eccessiva caduta della pressione sanguigna può dare luogo ad un infarto del miocardio o ad un accidente cerebrovascolare.

### *Compromissione della funzionalità renale*

In pazienti con insufficienza renale, il monitoraggio della funzionalità renale durante la terapia deve essere effettuato in modo appropriato, anche se nella maggior parte dei casi la funzionalità renale non cambia né migliora.

L'emivita di quinaprilato è prolungata poiché la clearance della creatinina diminuisce. Ai pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min non è necessario un dosaggio iniziale più basso di quinapril (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio per questi pazienti deve essere aumentato gradualmente in base alla risposta terapeutica, e la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata, anche se gli studi iniziali non indicano che quinapril produce un ulteriore peggioramento della funzionalità renale.

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

In studi clinici in pazienti ipertesi con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, sono stati osservati aumenti dell'urea e della creatinina sierica in alcuni pazienti sottoposti a terapia con ACE inibitori. Questi aumenti erano quasi sempre reversibili con la sospensione della terapia con ACE inibitori e/o una terapia diuretica. In tali pazienti, la funzionalità renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Se è presente anche ipertensione renovascolare, c'è un aumentato rischio di grave ipotesione ed insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con basse dosi e accurata titolazione della dose.

Alcuni pazienti con ipertensione o insufficienza cardiaca senza apparente preesistente malattia renale hanno sviluppato aumenti (> 1,25 volte il limite superiore della norma) dell'urea e della creatinina sierica, di solito lievi e transitori, in particolare quando quinapril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Sono stati osservati aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica nel 2% e 2% rispettivamente dei pazienti ipertesi in monoterapia con quinapril e nel 4% e 3% rispettivamente dei pazienti ipertesi in terapia con quinapril/idroclorotiazide. Questo è più probabile che si verifichi in pazienti con preesistente compromissione renale. Può essere richiesta una riduzione del dosaggio e/o una sospensione del diuretico e/o del quinapril.

Non vi è sufficiente esperienza in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min). Il trattamento non è quindi raccomandato in questi pazienti.

### *Trapianto del rene*

Non c'è esperienza clinica a riguardo della somministrazione di quinapril nei pazienti con un recente trapianto di rene. Il trattamento con quinapril non è, perciò, raccomandato.

### *Angioedema*

Angioedema è stato segnalato in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Se si verificano stridore laringeo o angioedema del viso, della lingua o della glottide, il trattamento deve essere interrotto immediatamente, il paziente trattato correttamente, nel rispetto delle cure mediche, e osservato attentamente finché il gonfiore non scompare. Nei casi in cui il gonfiore è limitato al viso e alle labbra, la condizione generalmente si risolve senza trattamento; gli antistaminici possono essere utili per alleviare i sintomi. L'angioedema associato con il coinvolgimento della laringe può essere fatale. Se vi è un interessamento della lingua, della glottide o della laringe che può causare ostruzione delle vie aeree, deve essere prontamente intrapresa una terapia appropriata, per esempio una soluzione di adrenalina per via sottocutanea 1:1000 (da 0,3 a 0,5 ml).

Pazienti con una storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori possono trovarsi a maggior rischio di angioedema mentre ricevono un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

### *Ipersensibilità/angioedema:*

Uso concomitante di inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus)

I pazienti che assumono una terapia concomitante con inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere esposti a un rischio maggiore di angioedema (ad es., gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

### *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 storia 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. Angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che presentano dolore addominale.

### *Differenze etniche*

È stato segnalato che pazienti neri che sono in terapia con ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non neri. Va inoltre segnalato che in studi clinici controllati, gli ACE inibitori hanno un effetto sulla pressione arteriosa minore nei pazienti neri rispetto ai non neri.

### *Neutropenia/Agranulocitosi*

ACE-inibitori sono stati raramente associati a agranulocitosi e depressione del midollo osseo in pazienti con ipertensione non complicata ma più frequentemente nei pazienti con insufficienza renale, soprattutto se hanno anche una malattia vascolare del collagene.

È stata riportata raramente agranulocitosi durante il trattamento con quinapril. Deve essere valutato il monitoraggio della conta dei globuli bianchi nei pazienti con malattie vascolari del collagene e/o con malattia renale.

Il quinapril deve essere usato con estrema cautela nei pazienti con malattia vascolare del collagene, terapia di immunosoppressione, trattamento con allopurinolo o procainamide o una combinazione di questi fattori complicanti, particolarmente se in presenza di una preesistente funzionalità renale compromessa. Alcuni di questi pazienti svilupparono gravi infezioni che in alcuni casi non risposero a terapia antibiotica intensiva. Se il quinapril è usato in tali pazienti, si consiglia il monitoraggio periodico della conta leucocitaria e i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi segno d'infezione.

### *Desensibilizzazione*

Pazienti che ricevevano ACE-inibitori durante trattamento di desensibilizzazione con veleno d'imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate, quando gli ACE-inibitori sono stati temporaneamente interrotti ma esse sono riapparse dopo involontaria ripresa della terapia.

### *Emodialisi e LDL aferesi*

In pazienti emodializzati con membrane ad alto flusso di poliaccrilonitrile ('AN69') è altamente probabile che si verifichino reazioni anafilattoidi se sono trattati con ACE-inibitori. Questa combinazione deve pertanto essere

evitata, sia mediante l'uso di farmaci antiipertensivi alternativi sia mediante membrane alternative per emodialisi. Reazioni simili sono state osservate durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano-solfato. Questo metodo non deve quindi essere usato in pazienti trattati con ACE-inibitori.

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Quinapril in combinazione con un diuretico deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché alterazioni minori del fluido e dell'equilibrio elettrolitico possono causare coma epatico. Il metabolismo di quinapril a quinaprilato dipende normalmente dalle esterasi epatiche. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica a causa della de-esterificazione ridotta di quinapril.

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con itterizia colestatica e progredisce a una necrosi epatica fulminante (in alcuni casi fatale). Pazienti che in trattamento con ACE-inibitori sviluppano ittero o enzimi epatici visibilmente elevati devono cessare l'assunzione di quinapril e devono ricevere un adatto follow-up medico.

#### *Tosse*

È stata osservata tosse con l'uso di ACE-inibitori. Caratteristicamente, la tosse è non-produttiva, persistente e scompare dopo interruzione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale della tosse.

#### *Chirurgia/Anestesia*

Nei pazienti che subiscono un'operazione chirurgica maggiore o durante l'anestesia con agenti che producono ipotensione, il quinapril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria a rilascio compensatorio di renina. Se si verifica ipotensione e si considera che sia dovuta a questo meccanismo, si può correggere mediante espansione di volume (vedere paragrafo 4.5).

#### *Iperkaliemia e diuretici risparmiatori di potassio*

L'iperkaliemia può manifestarsi durante il trattamento con un inibitore di ACE. I pazienti a rischio di manifestare iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che fanno uso concomitante di diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti salini contenenti potassio; oppure pazienti che assumono altre sostanze attive associate ad aumenti nei livelli sierici di potassio (ad es. eparina, cotrimossazolo noto anche come trimetoprim/sulfametossazolo). Qualora l'uso concomitante degli agenti summenzionati venga considerato appropriato, si raccomanda un regolare monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Pazienti diabetici*

In pazienti diabetici gli ACE-inibitori possono accrescere la sensibilità all'insulina e sono stati associati a ipoglicemia nei pazienti trattati con agenti antidiabetici orali o insulina. Si deve attentamente monitorare il controllo glicemico in particolare nel primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza*

Gli ACE inibitori non devono essere iniziati durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con l'ACE inibitore sia ritenuta necessaria, alle pazienti che pianificano una gravidanza il trattamento deve essere cambiato con un antiipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza dimostrato per l'utilizzo in gravidanza.

Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con gli ACE inibitori deve essere immediatamente sospeso e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Litio*

La combinazione di litio e quinapril generalmente non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### *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.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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).

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

A causa della presenza di magnesio carbonato nella formulazione, quinapril in volontari sani ha determinato una riduzione del 28-37% dell'assorbimento della tetraciclina qualora somministrata contemporaneamente. Questa interazione può essere considerata se si prescrive contemporaneamente quinapril e tetraciclina.

##### *Terapia diuretica concomitante*

Pazienti in terapia con diuretici, specialmente quelli in terapia diuretica recentemente istituita, possono occasionalmente presentare un'eccessiva riduzione della pressione sanguigna dopo l'inizio della terapia con quinapril. Gli effetti ipotensivi dopo la prima dose di quinapril possono essere minimizzati interrompendo il diuretico pochi giorni prima l'inizio della terapia. Se l'interruzione del diuretico non è possibile, la dose iniziale di quinapril deve essere ridotta. Nei pazienti in cui viene continuata la terapia con diuretici, deve essere mantenuta supervisione medica fino a due ore dopo la dose iniziale di quinapril (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

##### *Furosemide*

Studi condotti su pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica hanno dimostrato che il captopril (e molto probabilmente altri ACE-inibitori) riduce l'effetto diuretico e natriuretico della furosemide.

##### *Agenti che aumentano il potassio sierico*

Quinapril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina in grado di ridurre i livelli di aldosterone, il che può determinare un lieve aumento del potassio sierico. Trattamenti concomitanti con diuretici risparmiatori di potassio (es. spironolattone, triamterene o amiloride), integratori di potassio o sali di potassio devono essere usati con cautela e predisponendo un adeguato controllo del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

##### *Chirurgia/anestesia*

Benché non siano disponibili dati che indichino un'interazione tra quinapril ed agenti anestetici che inducono ipotensione, si deve avere cautela quando i pazienti sono sottoposti ad interventi di alta chirurgia o ad anestesia poiché è stato dimostrato che gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina sono in grado di bloccare la formazione di angiotensina II conseguente al rilascio compensatorio di renina. Ciò può portare ad ipotensione che può essere corretta con espansione della volemia (vedere paragrafo 4.4).

##### *Altri medicinali antipertensivi*

Ci può essere un effetto additivo o di potenziamento quando quinapril è usato in combinazione con altri medicinali antipertensivi o nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori.

##### *Litio*

Sono stati riscontrati aumenti dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio in pazienti che assumono in concomitanza litio e ACE-inibitori a causa dell'aumentata perdita di sodio di questi agenti. Il quinapril e il litio devono essere co-somministrati con cautela e si raccomanda un frequente controllo dei livelli sierici del litio. Se viene usato anche un diuretico, questo può aumentare il rischio di tossicità da litio (vedere paragrafo 4.4).

##### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici*

L'uso concomitante di antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE-inibitori può dare luogo a un'ulteriore riduzione della pressione sanguigna.

##### *Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS)*

In alcuni pazienti, la somministrazione di un agente anti-infiammatorio non steroideo può ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE-inibitori. È stato descritto inoltre, che i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, mentre la funzionalità renale può diminuire. Questi effetti sono in teoria reversibili e compaiono specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa.

#### *Acido acetilsalicilico*

Alte dosi di acido acetilsalicilico (> 325 mg) possono alterare gli effetti emodinamici degli ACE-inibitori quando usati per trattare l'insufficienza cardiaca. Quando è indicata la somministrazione concomitante è possibile usare una bassa dose antitrombotica (50-100 mg/die) di acido acetilsalicilico, in base alla situazione clinica individuale del paziente.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori.

#### *Oro*

Sono state segnalate raramente reazioni nitritoidi (sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) in pazienti in terapia con oro iniettabile (sodio aurotiomalato) e concomitante terapia con ACE inibitori.

#### *Allopurinolo, agenti citostatici ed immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide*

La somministrazione concomitante con ACE-inibitori può comportare un maggior rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Alcool, barbiturici o narcotici*

Può comparire potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

#### *Altri agenti*

La somministrazione concomitante di dosi multiple di 10 mg di atorvastatina con 80 mg di quinapril non ha comportato variazioni significative nei parametri farmacocinetici allo steady-state di atorvastatina.

#### *Medicinali antidiabetici (agenti ipoglicemizzanti orali e insulina)*

Nei pazienti diabetici gli ACE-inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e sono stati associati con ipoglicemia in pazienti trattati con farmaci antidiabetici orali e insulina. Deve essere attentamente monitorato il livello della glicemia in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4).

#### *Trimetoprim*

Una grave iperkaliemia si è riscontrata durante il trattamento concomitante di ACE-inibitori con trimetoprim.

#### *Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)*

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

#### *Antiacidi*

Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità di quinapril.

#### *Inibitori di mTOR (ad es. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

I pazienti che assumono una terapia con inibitori di mTOR possono essere esposti a un maggiore rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

Non si è ottenuta evidenza epidemiologica conclusiva relativamente al rischio di teratogenicità in seguito ad esposizione agli ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza; comunque un minimo aumento del rischio non può essere escluso. Gli ACE inibitori non devono essere somministrati durante la gravidanza. A meno che la continuazione della terapia con l'ACE inibitore sia ritenuta necessaria, alle pazienti che pianificano una gravidanza il trattamento deve essere cambiato con un antiipertensivo alternativo che abbia un profilo di sicurezza dimostrato per l'utilizzo in gravidanza. Quando viene accertata una gravidanza, il

trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente sospeso e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza alla terapia con l'ACE inibitore induce fetotossicità umana (diminuzione della funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se l'esposizione all'ACE inibitore è necessaria, si raccomanda dal secondo trimestre di gravidanza un controllo ultrasonico della funzionalità renale e del cranio.

I neonati le cui madri hanno assunto ACE inibitori devono essere tenuti sotto stretta osservazione per ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Limitati studi farmacocinetici dimostrano una concentrazione molto bassa nell'allattamento al seno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrino essere clinicamente irrilevanti l'uso di quinapril durante l'allattamento al seno non è raccomandato per i neonati pretermine e dopo le prime settimane dalla nascita, a causa di un rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e poiché non vi è esperienza clinica.

Nei neonati più grandi si può considerare l'uso di quinapril durante l'allattamento se ritenuto necessario per la madre e il neonato viene tenuto sotto osservazione per la possibile comparsa di effetti indesiderati.

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

La capacità di operare su macchinari o guidare veicoli può essere compromessa, soprattutto quando si inizia la terapia con quinapril e occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con quinapril e altri ACE-inibitori. In questo paragrafo le frequenze degli effetti indesiderati sono definite come segue:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse più frequentemente verificate in studi clinici sono state: cefalea (7,2%), capogiri (5,5%), tosse (3,9%), affaticamento (3,5%), rinite (3,2%), nausea e/o vomito (2,8%) e mialgia (2,2%).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non nota: Agranulocitosi, anemia emolitica, neutropenia, trombocitopenia

#### Disturbi del sistema immunitario:

Non nota: Reazione anafilattica

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: Iperkaliemia

#### Disturbi psichiatrici:

Comune: Insonnia

Non comune: Nervosismo, depressione, confusione

#### Patologie del sistema nervoso:

Comune: Capogiro, cefalea, parestesia

Non comune: Attacco ischemico transitorio, sincope, sonnolenza

Raro: Neuropatia, disturbo al bilancio elettrolitico

Non nota: Accidente cerebrovascolare

#### Patologie dell'occhio:

Non comune: Ambliopia

Raro: Visione offuscata

#### Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: Tinnito, vertigini

#### Patologie cardiache:

Non comune: Infarto del miocardio, angina pectoris, tachicardia, palpitazioni

Patologie vascolari:

Comune: Ipotensione  
Non comune: Vasodilatazione  
Non nota: Ipotensione ortostatica

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: Dispnea, tosse  
Non comune: Gola secca  
Raro: Peggioramento dell'asma, polmonite eosinofila  
Non nota: Broncospasmo. In singoli casi, ostruzione del tratto respiratorio superiore da angioedema (che può essere fatale)

Patologie gastrointestinali:

Comune: Vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, nausea  
Non comune: Flatulenza, secchezza della bocca  
Raro: Glossite, costipazione, disgeusia  
Molto raro: Ileo, angioedema del piccolo intestino  
Non nota: Pancreatite\*

Patologie epatobiliari:

Raro: Disturbi della funzionalità epatica  
Non nota: Epatite, ittero colestatico

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: Angioedema, rash, esantema, prurito, orticaria, iperidrosi  
Raro: Eritema multiforme, pemfigo, esantema tipo-psoriasi  
Non nota: Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa, alopecia, reazioni di fotosensibilità  
Problemi della pelle possono essere associati a piressia, dolori muscolari e articolari (mialgie, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), infiammazioni dei tessuti sierosi e di alcuni cambiamenti nei valori di laboratorio (eosinofilia, leucocitosi e/o elevati titoli ANA, VES elevata)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: Mialgia, mal di schiena  
Raro: Artralgia

Patologie renali e urinarie:

Non comune: Disfunzione renale, proteinuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: Disfunzione erettile

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Comune: Affaticamento, astenia, dolore al petto  
Non comune: Edema generalizzato, piressia, edema periferico

Esami diagnostici:

Comune: Aumento della creatinina sierica, aumento dell'azoto ureico nel sangue \*\*  
Non nota: Diminuzione dell'emoglobina, diminuzioni dell'ematocrito e WCXC, aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina. Nei pazienti affetti da deficit congenito di G-6-PDH, sono stati segnalati singoli casi di anemia emolitica

Infezioni e infestazioni:

Comune: Faringite, rinite  
Non comune: Bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, infezione del tratto urinario, sinusite

\* È stata riportata pancreatite nei pazienti trattati con ACE-inibitori; in alcuni casi ciò si è rivelato fatale.

\*\* Tali aumenti sono più probabili in pazienti sottoposti a terapia concomitante con diuretici rispetto a quelli in monoterapia con quinapril. Questi aumenti osservati spesso regrediscono al proseguimento della terapia.

Sono state segnalate vasculite e ginecomastia con altri ACE-inibitori e non si può escludere che questi effetti indesiderati sono gruppo specifici.

#### 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

La LD<sub>50</sub> orale di quinapril nei topi e nei ratti varia da 1440 a 4280 mg/kg.

#### *Sintomi*

I sintomi da sovradosaggio sono: grave ipotensione, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale.

#### *Trattamento*

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con quinapril. La manifestazione clinica più probabile sono sintomi attribuibili a grave ipotensione, che normalmente dovrebbe essere trattata con l'espansione di volume per via endovenosa.

Il trattamento è sintomatico e di supporto, secondo consolidate cure mediche.

L'emodialisi e la dialisi peritoneale hanno scarso effetto sulla eliminazione di quinapril e quinaprilato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-Inibitori, codice ATC: C09AA06

Quinapril EG contiene il sale cloridrato di quinapril. La sostanza ha tre centri chirali ed è uno stereoisomero puro.

Il quinapril è un profarmaco che viene idrolizzato nel metabolita attivo quinaprilato, un potente inibitore a lunga durata d'azione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) plasmatico e tissutale. L'ACE catalizza la conversione dell'angiotensina I ad angiotensina II che è un potente vasocostrittore. L'inibizione dell'ACE dà luogo a ridotte concentrazioni di angiotensina II e ad una ridotta secrezione di aldosterone; probabilmente anche il metabolismo della bradichinina viene inibito. In studi clinici si scoprì che quinapril è neutrale verso i lipidi e non ha effetti negativi sul metabolismo del glucosio. Il quinapril riduce la resistenza arteriosa periferica totale e renale.

In genere non ci sono cambiamenti clinicamente rilevanti nel flusso ematico renale o nella velocità di filtrazione glomerulare. Il quinaprilato induce una riduzione della pressione sanguigna in posizione prona, seduta ed eretta. L'effetto di picco si raggiunge dopo 2-4 ore alle dosi raccomandate. Il conseguimento del massimo effetto di riduzione della pressione sanguigna può richiedere 2-4 settimane di terapia in alcuni pazienti. Un calo nell'ipertrofia ventricolare sinistra è stato osservato con quinapril in modelli sperimentali di ipertensione negli animali. Mancano i dati di morbilità/mortalità.

Quinapril riduce la resistenza vascolare periferica, la pressione arteriosa, la pressione capillare polmonare e aumenta la gittata cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca.

Il quinapril può, se necessario, venir co-somministrato con altri agenti antipertensivi. Il trattamento concomitante con diuretici tiazidici aumenta l'effetto di riduzione della pressione sanguigna di quinapril.

Quinapril può essere somministrato in aggiunta a diuretici non risparmiatori di potassio e/o a digitalici, quando il caso lo richiede, nei pazienti con insufficienza cardiaca.

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.

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio clinico randomizzato in cui 112 bambini e adolescenti con ipertensione o pressione arteriosa alta trattati per 8 settimane (2 settimane in doppio cieco e 6 settimane di estensione) con dosi target di quinapril da 2,5, 5, 10 e 20 mg è fallito l'obiettivo primario di riduzione della pressione arteriosa sistolica dopo 2 settimane. Per la pressione sistolica (obiettivo secondario di efficacia) solo alla settimana 2 c'è stata una risposta dose lineare statisticamente significativa attraverso trattamenti con una differenza significativa tra il quinapril 20 mg QD e gruppi trattati con placebo.

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La biodisponibilità del metabolita attivo, quinaprilato è del 30-40% rispetto alla dose orale data di quinapril. Le concentrazioni plasmatiche di picco sono raggiunte dopo circa 2 ore. L'assorbimento di quinapril non viene influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo, ma un contenuto di grasso nel cibo estremamente alto può ridurre l'assorbimento. All'incirca il 97% del farmaco è legato alle proteine plasmatiche. Con dosi ripetute il quinaprilato ha un'emivita di 3 ore. Lo steady-state è raggiunto in 2-3 giorni. Il quinaprilato è principalmente escreto immodificato dai reni. La clearance è di 220 ml/min. La dialisi notoriamente non influisce sull'eliminazione del quinapril. Nei pazienti con compromissione renale, il quinapril non è stato ritrovato nel dializzato e, per quanto riguarda il metabolita quinaprilato, circa il 2,5% della dose è stata rinvenuta dopo dialisi peritoneale e il 5,4% dopo emodialisi.

Nei pazienti con compromissione renale, si verificano una prolungata emivita ed una aumentata concentrazione di quinaprilato nel plasma (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con grave compromissione epatica si osserva una ridotta concentrazione di quinaprilato dovuta alla ridotta idrolisi di quinapril.

#### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattano al seno M/P (rapporto latte/plasma) per il quinapril era di 0.12. Il quinapril non è stato riscontrato nel latte dopo 4 ore dalla dose. I livelli di quinaprilato nel latte non sono rilevabili (< 5 µg/L) in qualsiasi periodo di tempo. È stato stimato che un neonato allattato al seno riceve 1,6% della dose materna aggiustata al peso di quinapril.

#### *Popolazione pediatrica*

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 e 6,8 anni e uno studio a dosi multiple (0,016-0,468 mg/kg) in 38 bambini di età compresa tra 5 e 16 anni, peso di 66 e 98 kg in media.

Come negli adulti, quinapril è stato rapidamente convertito in quinaprilato. Le concentrazioni di quinaprilato generalmente hanno raggiunto il picco 1-2 ore dopo la dose e sono diminuite 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 dose singola di 10 mg. In uno studio con dose multipla in età scolare e

negli adolescenti, è stato osservato che i valori di AUC e  $C_{max}$  di quinaprilato aumentavano linearmente con l'aumentare della dose di quinaprilato su base mg/kg.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici basati su studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale cancerogenico, non rivelano particolari rischi per l'uomo. Studi di tossicità riproduttiva suggeriscono che quinapril non ha effetti negativi sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva nei ratti, e non è teratogeno. Gli ACE-inibitori, come classe, si sono dimostrati essere fetotossici (provocando danno e/o morte del feto) quando somministrati nel secondo o terzo trimestre.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo della compressa

Magnesio carbonato pesante  
Calcio fosfato dibasico anidro  
Amido pregelatinizzato (mais)  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Idrossipropilcellulosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ferro ossido rosso (E172)

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Al/Al) da 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 e 5 x 100 compresse  
Contenitore per compresse (in polipropilene) con essiccante da 250 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano

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

Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 10 Compresse	AIC n. 037203217
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 14 Compresse	AIC n. 037203229
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 28 Compresse	AIC n. 037203231
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 30 Compresse	AIC n. 037203243

Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 50 Compresse	AIC n. 037203256
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 56 Compresse	AIC n. 037203268
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 98 Compresse	AIC n. 037203270
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 100 Compresse	AIC n. 037203282
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 100x5 Compresse	AIC n. 037203294
Quinapril EG "20 mg Compresse rivestite con film", 250 cpr (PP)	AIC n. 037203306

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

11 Maggio 2007 / 27 Maggio 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco