

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Quinapril Idroclorotiazide EG 10 mg +12,5 mg compresse rivestite con film  
Quinapril Idroclorotiazide EG 20 mg +12,5 mg compresse rivestite con film  
Quinapril Idroclorotiazide EG 20 mg +25 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Quinapril Idroclorotiazide EG 10 mg+12,5 mg  
Ogni compressa contiene 10 mg di quinapril (come quinapril cloridrato) e 12,5 mg di Idroclorotiazide

Quinapril Idroclorotiazide EG 20 mg+12,5 mg  
Ogni compressa contiene 20 mg di quinapril (come quinapril cloridrato) e 12,5 mg di Idroclorotiazide

Quinapril Idroclorotiazide EG 20 mg+25 mg  
Ogni compressa contiene 20 mg di quinapril (come quinapril cloridrato) e 25 mg di Idroclorotiazide

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Quinapril Idroclorotiazide EG 10 mg+12,5 mg:  
Compressa ovale, biconvessa, di colore rosa, con una linea di frattura su entrambi i lati e con una "I" impressa su un lato. Dimensioni 4,5 x 8,7 mm.

Quinapril Idroclorotiazide EG 20 mg+12,5 mg:  
Compressa ovale, biconvessa, di colore rosa, con una linea di frattura su entrambi i lati e con una "I" impressa su un lato. Dimensioni 5,8 x 11,3 mm.

Quinapril Idroclorotiazide EG 20 mg+25 mg:  
Compressa ovale, biconvessa, di colore rosa, con una linea di frattura su entrambi i lati e con una "I" impressa su un lato. Diametro 8,5 mm.

Le compresse possono essere divise in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa combinazione a dose fissa è indicata per i pazienti nei quali la pressione sanguigna non risulta adeguatamente controllata dalla monoterapia con il quinapril.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Prima della somministrazione di Quinapril Idroclorotiazide EG si raccomanda la titolazione della dose dei singoli componenti. Se opportuno dal punto di vista clinico, si può prendere in considerazione il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione fissa.

La dose abituale di mantenimento è di 10 mg di quinapril e 12,5 mg di idroclorotiazide una volta al giorno, al mattino. La dose può essere aumentata ad intervalli di almeno 3 settimane. La dose massima è di 20 mg di quinapril e 25 mg di idroclorotiazide.

##### Terapia diuretica precedente

Può accadere che alla somministrazione della prima dose dell'associazione fissa faccia seguito la comparsa di ipotensione sintomatica; ciò è più probabile in pazienti che, per effetto di una terapia diuretica già in atto,

presentano deplezione volêmica e/o salina. In questi pazienti la terapia con diuretici deve essere interrotta 2-3 giorni prima di iniziare la terapia con la combinazione fissa. Qualora ciò non fosse possibile, il trattamento deve essere iniziato con una dose da 5 mg di quinapril in monoterapia.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con clearance della creatinina compresa fra 30 e 60 ml/min, le dosi dei singoli componenti devono essere titolate separatamente con particolare cautela prima di passare all'associazione fissa.

La dose dell'associazione fissa deve essere tenuta più bassa possibile.

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

#### *Anziani*

Negli anziani le dosi individuali di ogni singolo componente devono essere titolate con particolare attenzione prima di passare alla associazione fissa. La dose della associazione fissa deve essere mantenuta più bassa possibile.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia e sicurezza d'uso nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Perciò l'uso nei bambini ed adolescenti non è raccomandato.

#### Modo di somministrazione

Per uso orale

### **4.3 Controindicazioni**

Quinapril/idroclorotiazide è controindicato in:

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1
- Pazienti con anamnesi di angioedema correlato ad un precedente trattamento con ACE inibitori o ipersensibilità a qualsiasi altro ACE-inibitore.
- Pazienti con edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Pazienti con ostruzione dinamica dell'efflusso del ventricolo sinistro.
- Pazienti con anuria o con disfunzione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).
- Pazienti con ipersensibilità ad altri farmaci sulfamidico-derivati.
- Pazienti con compromissione epatica grave.
- L'uso concomitante di Quinapril Idroclorotiazide EG 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 di impiego**

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

Come per altri ACE-inibitori, quinapril/idroclorotiazide deve essere somministrato con cautela ai pazienti con stenosi della valvola mitralica ed ostruzione all'efflusso del ventricolo sinistro, come nella stenosi aortica o nella cardiomiopatia ipertrofica. In casi rilevanti dal punto di vista emodinamico non si deve somministrare la combinazione a dose fissa.

#### *Reazioni di ipersensibilità*

Reazioni di ipersensibilità possono verificarsi in pazienti con o senza anamnesi di asma bronchiale o di allergia, ad esempio, porpora, fotosensibilità, orticaria, vasculite necrotizzante, distress respiratorio inclusa polmonite ed edema polmonare, reazioni anafilattiche.

#### *Ipotensione sintomatica*

Quinapril/idroclorotiazide può causare ipotensione sintomatica, di solito non più frequentemente di due farmaci in monoterapia. L'ipotensione sintomatica si osserva raramente nei pazienti con ipertensione non complicata. In pazienti ipertesi trattati con quinapril, l'insorgenza di ipotensione è più probabile che si verifichi in pazienti con deplezione volêmica conseguente per esempio a terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o che presentano grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).

Quinapril/idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri agenti antipertensivi. Il componente tiazidico di quinapril/idroclorotiazide può potenziare l'azione di altri farmaci antipertensivi, in particolare farmaci ganglionici o bloccanti adrenergici periferici. Gli effetti antipertensivi della componente tiazidica possono essere aumentati nei pazienti post-simpatomimetizzanti.

Se si verifica ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essergli somministrata soluzione fisiologica tramite infusione endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una controindicazione ad ulteriori somministrazioni. Tuttavia, in tal caso si deve prendere in considerazione l'assunzione di dosi inferiori di quinapril o di qualsiasi terapia diuretica concomitante.

In pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno a insufficienza renale, la terapia con ACE inibitori per l'ipertensione può causare un calo eccessivo della pressione sanguigna, che può essere associato con oliguria, azotemia e, in rari casi, con insufficienza renale acuta e di morte in questi pazienti. È molto probabile che questo accada in quei pazienti con insufficienza cardiaca di grado molto grave, come dimostrato dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, iponatriemia o compromissione della funzionalità renale. In pazienti ad aumentato rischio di ipotensione sintomatica, l'inizio della terapia deve essere attentamente monitorato da personale medico. I pazienti devono essere attentamente monitorati per le prime due settimane di trattamento ed anche ogni volta che si aumenta il dosaggio. Simili considerazioni devono essere fatte per quei pazienti con ischemia cardiaca o malattia cerebrovascolare nei quali una caduta eccessiva della pressione sanguigna può dare luogo ad un infarto del miocardio o ad un accidente cerebrovascolare.

#### *Insufficienza cardiaca/malattie cardiache*

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i cambiamenti della funzione renale possono essere previsti in soggetti sensibili. In 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 ad oliguria e/o progressiva azotemia e raramente insufficienza renale acuta e/o morte.

#### *Tosse*

A seguito dell'assunzione di ACE-inibitori è stata riferita la comparsa di tosse. Questa tosse è tipicamente secca, persistente e si risolve alla sospensione del trattamento. Nella diagnosi differenziale della tosse si tenga presente la tosse indotta dagli ACE-inibitori.

#### *Patologie renali*

Quinapril/idroclorotiazide deve essere usato con cautela nei pazienti con patologia renale. In gravi malattie renali i tiazidici possono causare azotemia e compromissione renale moderata (clearance della creatinina 10-20 ml/min); i tiazidici sono generalmente inefficaci in tali pazienti, e gli effetti di un dosaggio ripetuto possono essere cumulativi (vedere paragrafo 4.3).

Non vi è adeguata esperienza in pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min). Prima del trattamento con ACE-inibitori, stenosi dell'arteria renale deve essere esclusa in pazienti con trapianto renale.

L'emivita di quinaprilato è prolungata così come scende la clearance della creatinina. I pazienti con una clearance della creatinina <60 ml/min richiedono un dosaggio iniziale più basso di quinapril (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio iniziale di tali pazienti deve essere aggiustato gradualmente, aumentato in base alla risposta terapeutica e la funzione renale deve essere attentamente monitorata, anche se gli studi iniziali non indicano che quinapril produce un ulteriore deterioramento della funzione renale. In tali pazienti, la normale pratica clinica prevede il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina.

In studi clinici in alcuni pazienti ipertesi con stenosi bilaterale dell'arteria renale o con una stenosi dell'arteria di un solo rene, che sono stati trattati con ACE-inibitori, sono stati riscontrati aumenti dell'urea ematica e della creatinina sierica. Questo si verifica con una maggiore probabilità nei pazienti con insufficienza renale. Tali aumenti sono stati quasi sempre reversibili con l'interruzione degli ACE inibitori e/o della terapia diuretica. Se è presente anche ipertensione renovascolare, c'è un aumentato rischio di grave ipotensione ed insufficienza renale. In questi pazienti, il trattamento deve essere iniziato sotto stretto controllo medico con basse dosi e titolazione accurata della dose. Poiché il trattamento con diuretici può essere un fattore che contribuisce alle disfunzioni di cui sopra, si deve interrompere la loro somministrazione e la funzionalità renale deve essere controllata durante le prime settimane della terapia con quinapril/idroclorotiazide.

Alcuni pazienti con ipertensione o insufficienza cardiaca senza nessuna apparente malattia renale pre-

esistente hanno sviluppato aumenti di azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica (> 1,25 volte rispetto al limite normale), di solito minori e transitori, specialmente quando il quinapril è stato somministrato in concomitanza con un diuretico. Aumenti dell'azoto ureico ematico e della creatinina sierica sono stati osservati nel 2% e 2% rispettivamente in pazienti ipertensivi in monoterapia con quinapril e nel 4% e 3% rispettivamente in pazienti in terapia con quinapril/idroclorotiazide. Tali episodi sono più probabili nei pazienti con pre-esistente compromissione renale. Possono rendersi necessari la riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o di quinapril.

#### *Trapianto di rene*

Non c'è esperienza riguardo alla somministrazione del quinapril in pazienti con un recente trapianto di rene. Il trattamento con quinapril/idroclorotiazide non è perciò raccomandato.

#### *Compromissione della funzione epatica*

Quinapril/idroclorotiazide devono essere somministrati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o con epatopatia progressiva, in quanto alterazioni anche lievi dell'equilibrio idro-elettrolitico provocate dal trattamento con tiazidici possono accelerare il coma epatico (vedere paragrafo 4.3).

Quinapril è rapidamente deesterificato a quinaprilato, (quinapril diacido, il principale metabolita), che, in studi umani e animali, è un potente inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il metabolismo del quinapril dipende normalmente dall'esterasi epatica. Concentrazioni di quinaprilato sono ridotte in pazienti con cirrosi alcolica a causa di una alterata de-esterificazione del quinapril.

In rari casi, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero colestatico ed evolve in necrosi epatica fulminante (e talvolta morte). I pazienti in terapia con ACE-inibitori che sviluppino ittero o marcati innalzamenti degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione di quinapril/idroclorotiazide ed essere opportunamente seguiti dal medico.

#### *Reazioni immuno-mediate/reazioni anafilattiche*

##### *Desensibilizzazione*

Pazienti in terapia con ACE-inibitori durante trattamento desensibilizzante (es. veleno di imenotteri) hanno sviluppato reazioni anafilattoidi intense pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni potevano essere evitate con la temporanea sospensione degli ACE-inibitori, ma si ripresentavano se la somministrazione di tali farmaci veniva inavvertitamente ripresa.

Con i tiazidici sono stati segnalati sindrome di Stevens-Johnson ed esacerbazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

#### *Angioedema*

Sono stati riferiti angioedema del volto, degli arti, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe nei pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Questi episodi possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia. Se si verificano stridore laringeo o angioedema del volto, della lingua o della glottide la somministrazione del quinapril deve essere immediatamente interrotta, il paziente trattato in modo appropriato secondo comprovate cure mediche, e osservato con attenzione fino a quando il gonfiore scompare. Anche nei casi in cui l'edema interessi esclusivamente viso e labbra, generalmente la condizione si risolve senza trattamento; gli antistaminici possono essere utili per dare sollievo ai sintomi. Angioedema associato ad edema della laringe o della lingua può essere fatale. Dove c'è un coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe è possibile un'ostruzione delle vie aeree. Pertanto deve essere tempestivamente istituita un'appropriata terapia, ad es. una soluzione di adrenalina sottocutanea 1:1000 (da 0,3 a 0,5 ml) e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree del paziente. Esso va tenuto sotto stretta sorveglianza medica fino a completa e duratura risoluzione dei sintomi comparsi.

I pazienti con storia 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).

#### *Ipersensibilità / angioedema*

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

I pazienti che assumono in concomitanza inibitori mTOR (ad esempio, sirolimus, everolimus, temsirolimus) possono essere a maggior rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria) (vedere paragrafo 4.5).

#### *Angioedema intestinale*

Angioedema intestinale è stato riportato in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era alcuna storia

pregressa di angioedema del volto e i livelli C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato con procedure tra cui TAC addominale o ultrasuoni, o in chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo la sospensione dell'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 sottoposti a terapia con ACE-inibitori hanno una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non neri. Va inoltre osservato che in studi clinici controllati, gli ACE-inibitori hanno un effetto sulla pressione sanguigna che è minore nei pazienti neri rispetto a non-neri, probabilmente a causa di una maggiore prevalenza di condizioni di bassa renina nella popolazione ipertesa nera.

#### *Emodialisi e LDL Aferesi*

È molto probabile che in pazienti emodializzati con membrane di poliacrilonitrile ad alto flusso ('AN69') si verifichino reazioni anafilattoidi se vengono trattati con ACE-inibitori. Questa combinazione deve pertanto essere evitata, sia con l'uso di farmaci antiipertensivi alternativi o membrane alternative per l'emodialisi. Reazioni simili sono state osservate durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità con destrano-solfato. Raramente, si sono verificate reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Questo metodo non deve quindi essere utilizzato in pazienti trattati con ACE-inibitori.

#### *Alterazioni degli elettroliti sierici*

I pazienti trattati con quinapril/idroclorotiazide devono essere osservati per segni clinici di tiazidici indotti da squilibrio di fluidi o elettrolitico (ipopotassiemia, iposodiemia, e alcalosi ipocloremica). In questi pazienti deve essere eseguita la determinazione periodica degli elettroliti sierici (di sodio e potassio in particolare). Poiché quinapril riduce la produzione di aldosterone, la sua associazione con idroclorotiazide può ridurre l'ipokaliemia indotta dal diuretico.

Gli effetti opposti di quinapril e idroclorotiazide sul potassio sierico si equilibrano in molti pazienti, in modo che non si veda alcun effetto sul potassio sierico. In altri pazienti, l'uno o l'altro effetto può essere dominante e alcuni pazienti possono ancora richiedere supplementi di potassio. Devono essere effettuati ad intervalli appropriati determinazioni iniziali e periodiche degli elettroliti sierici per rilevare un possibile squilibrio elettrolitico.

Iponatremia da diluizione può verificarsi in pazienti edematosi nella stagione calda. Un deficit di cloruro è generalmente lieve e di solito non richiede alcun trattamento.

L'escrezione di calcio viene ridotta dai tiazidici. In alcuni pazienti in terapia prolungata con i tiazidici, sono state osservate alterazioni patologiche della ghiandola paratiroidea, con ipercalcemia e ipofosfatemia. Ipercalcemia marcata può essere indicativa di iperparatiroidismo latente. Complicanze più gravi di iperparatiroidismo (litiassi renale, riassorbimento osseo, e ulcera peptica) non sono state osservate.

La terapia con tiazidici dovrebbe essere sospesa prima di effettuare i test per la funzionalità paratiroidea. I tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio e può verificarsi ipomagnesemia (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 di solito minori, ma gotta o diabete manifesto possono aggravarsi in pazienti predisposti. Nei pazienti diabetici può essere richiesto un aggiustamento della dose di insulina o di ipoglicemizzanti orali.

#### *Ipokaliemia*

Al contrario, il trattamento con diuretici tiazidici è stato associato con ipokaliemia, iponatremia e alcalosi ipocloremica. Questi disturbi si sono a volte manifestati come di seguito: secchezza del cavo orale, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolore muscolare o crampi, affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, nausea, confusione, convulsioni e vomito. L'ipokaliemia può anche sensibilizzare o aumentare la risposta del cuore agli effetti tossici della digitale. Il rischio di ipokaliemia è massimo nei pazienti con cirrosi epatica, nei pazienti caratterizzati da una intensa diuresi, in pazienti che ricevono un insufficiente apporto orale di elettroliti e in pazienti in terapia concomitante con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropo (ACTH) (vedere paragrafo 4.5). Deve essere eseguito un regolare monitoraggio dei livelli di potassio.

#### *Iperkaliemia*

Può manifestarsi iperkaliemia durante il trattamento con un ACE inibitore. I pazienti a rischio di insorgenza di iperkaliemia includono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, ipoaldosteronismo o quelli che assumono contemporaneamente diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenente potassio; o in pazienti trattati con altri principi attivi associati ad innalzamenti dei livelli sierici di potassio (ad es. l'eparina, cotrimoxazolo noto anche come trimetoprim / sulfametossazolo). Se si considera appropriato l'uso concomitante di questi agenti, è consigliabile un monitoraggio regolare del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Qualora si ritenga appropriata la somministrazione concomitante dei suddetti farmaci, si raccomanda un regolare monitoraggio dei livelli di potassio. I pazienti devono essere informati di non usare integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio senza consultare il medico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Ipoglicemia e diabete*

Nei pazienti diabetici gli ACE-inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e sono stati associati con ipoglicemia in pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina. Un controllo glicemico deve essere attentamente eseguito in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### *Neutropenia/Agranulocitosi*

Gli ACE-inibitori sono stati raramente associati a depressione del midollo osseo e agranulocitosi (causando anche trombocitopenia e anemia) in pazienti con ipertensione non complicata, ma più frequentemente in pazienti con compromissione renale, specialmente se hanno anche una malattia connettiva con l'uso concomitante di una terapia o di altri agenti che possono essere associati a neutropenia/agranulocitosi. I pazienti devono riportare immediatamente qualsiasi indicazione di infezione (ad esempio, mal di gola, febbre) in quanto ciò potrebbe essere un segno di neutropenia, che in alcuni casi non risponde alla terapia antibiotica intensiva e si consiglia il monitoraggio periodico della conta leucocitaria (vedere paragrafo 4.5).

Agranulocitosi è stata raramente riportata durante il trattamento con quinapril. Come con altri ACE-inibitori, deve essere valutato il monitoraggio della conta dei globuli bianchi nei pazienti con malattie vascolari del collagene e/o malattia renale.

#### *Chirurgia/anestesia*

Nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia maggiore o anestetizzati con farmaci che provocano ipotensione, il quinapril può bloccare la formazione di angiotensina II secondaria al rilascio compensatorio di renina. In caso di ipotensione che si ritenga attribuibile al suddetto meccanismo, essa può essere corretta mediante espansione della volemia.

#### *Miopia acuta e glaucoma secondario ad angolo chiuso*

Idroclorotiazide, una sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca, con conseguente miopia acuta transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono insorgenza di diminuita acuità visiva o dolore oculare e si verificano in genere entro 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 adeguati trattamenti medici o chirurgici per considerare se la pressione intraoculare rimane incontrollata. I fattori di rischio per lo sviluppo di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere una storia di allergia alla penicillina o sulfonamide.

#### *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*

Generalmente il litio non deve essere somministrato con diuretici. Gli agenti diuretici riducono la clearance renale del litio e aumentano il rischio della tossicità del litio (vedere paragrafo 4.5).

#### *Test anti-doping*

L'idroclorotiazide contenuta in questa specialità medicinale può dare positività alle analisi dei test anti-doping.

#### *Duplica 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 di 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 carbonato di magnesio nella formulazione che forma un complesso chelato con tetraciclina, questo medicinale riduce l'assorbimento di tetraciclina in somministrazione concomitante del 28-37%. La somministrazione concomitante con tetracicline deve essere evitata. Questa interazione deve essere considerata in caso di co-prescrizione del medicinale e la tetraciclina.

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

Quinapril/idroclorotiazide contiene un diuretico tiazidico, che tende ad aumentare l'escrezione urinaria di potassio, ma contiene anche un ACE-inibitore, che tende a conservare il potassio abbassando i livelli di aldosterone. Non si raccomanda di aggiungere regolarmente diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio spironolattone, triamterene o amiloride) o di integratori di potassio in quanto ciò potrebbe causare elevati livelli sierici di potassio.

#### *Trimetoprim*

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e diuretici tiazidici con trimetoprim aumenta il rischio di iperkaliemia.

#### *Cotrimoxazolo (trimetoprim / sulfametossazolo)*

I pazienti che assumono contemporaneamente cotrimoxazolo (trimetoprim / sulfametossazolo) possono essere a maggior rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

#### *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, si può verificare una riduzione eccessiva della pressione arteriosa all'inizio della terapia, o con dosaggio aumentato di un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4).

I *diuretici solfonammidici* devono essere assunti almeno un'ora prima o da quattro a sei ore dopo l'assunzione di questi farmaci.

#### *Altri agenti antipertensivi*

Ci può essere un effetto additivo o di potenziamento quando quinapril/idroclorotiazide è associato ad altri farmaci antipertensivi, come nitrati o vasodilatatori.

#### *Chirurgia/anestesia*

Anche se non sono disponibili dati per indicare che vi è un'interazione tra quinapril e agenti anestetici che provoca ipotensione, si deve usare cautela quando i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico maggiore o anestesia poiché gli ACE-inibitori hanno dimostrato di bloccare la formazione di angiotensina II secondaria alla liberazione compensatoria di renina. Questo può portare a ipotensione che può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.4).

I tiazidici possono ridurre la risposta arteriosa alla noradrenalina. In chirurgia d'urgenza agenti pre-anestetici e anestetici devono essere somministrati in dosi ridotte. I tiazidici possono aumentare la risposta ai miorilassanti non-depolarizzanti (es. tubocurarina cloruro).

#### *Antidepressivi triciclici/Antipsicotici*

L'uso concomitante di alcuni antidepressivi triciclici ed antipsicotici con ACE-inibitori può dare luogo ad una ulteriore riduzione della pressione sanguigna. Può verificarsi ipotensione ortostatica (vedere paragrafo 4.4).

#### *Simpaticomimetici*

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

#### *Litio*

Generalmente il litio non deve essere somministrato con diuretici. I diuretici riducono la clearance renale del litio e aggiungono un rischio alto di tossicità da litio. Aumento dei livelli sierici di litio e sintomi di tossicità da litio sono stati riportati in pazienti trattati con litio e in terapia concomitante con ACE inibitori a causa dell'effetto perdita di sodio di questi agenti. Con quinapril/idroclorotiazide, il rischio di tossicità del litio può essere aumentato. Quinapril/idroclorotiazide deve essere somministrato con cautela ed è raccomandato un frequente monitoraggio dei livelli sierici di litio.

#### *Corticosteroidi, ormone adrenocorticotropo (ACTH), amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, o lassativi stimolanti*

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

#### *Farmaci Antinfiammatori Non-Steroidei (FANS), incluse dosi di acido acetilsalicilico $\geq 3$ g.*

In alcuni pazienti, la somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei può ridurre l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dei diuretici risparmiatori di potassio e diuretici tiazidici e può aumentare l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori. Pertanto, quando quinapril/idroclorotiazide e farmaci anti-infiammatori non steroidei sono somministrati contemporaneamente i pazienti devono essere attentamente controllati per stabilire se viene ottenuto l'effetto desiderato di quinapril/idroclorotiazide. Inoltre, è stato riportato 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 inizialmente reversibili e si verificano specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa. Raramente, può verificarsi insufficienza renale acuta, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, quali pazienti anziani o disidratati.

#### *Allopurinolo, agenti citostatici e immunosoppressivi, corticosteroidi sistemici o procainamide*

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

#### *Alcol, barbiturici e narcotici*

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica

#### *Farmaci associati a torsioni di punta*

A causa del potenziale rischio di ipokaliemia, si deve procedere con cautela quando idroclorotiazide è somministrato con farmaci quali glicosidi digitalici o agenti associati a torsione di punta, ad esempio, alcuni antiaritmici o alcuni antipsicotici.

#### *Antiacidi*

Gli antiacidi possono diminuire la biodisponibilità di quinapril/idroclorotiazide.

#### *Antidiabetici (agenti orali ipoglicemici e insulina)*

La somministrazione di ACE-inibitori in pazienti diabetici può incrementare la sensibilità all'insulina ed è stata associata ipoglicemia in pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina. Uno stretto controllo glicemico deve essere effettuato durante il primo mese di trattamento con un ACE inibitore e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.4).

#### *Amino pressorie (ad esempio, noradrenalina)*

Possibile diminuzione della risposta alle amino pressorie, ma non sufficiente da precluderne l'uso.

#### *Resine a scambio anionico*

L'assorbimento di idroclorotiazide è alterato in presenza di resine a scambio anionico, come la colestiramina e colestipolo. Dosi singole di resine legano l'idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento dal tratto gastrointestinale fino al 85% e 43%, rispettivamente. Questi farmaci devono essere assunti con intervalli di diverse ore.



*Inibitori mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

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

*Altri agenti*

Non ci sono state interazioni clinicamente rilevanti nella farmacocinetica quando quinapril è stato somministrato in concomitanza con propranololo, idroclorotiazide, digossina o cimetidina.

L'effetto anticoagulante di una singola dose di warfarin (misurata dal tempo di protrombina) non era significativamente cambiato dalla co-somministrazione con quinapril due volte al giorno.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

*Gravidanza*

*ACE-inibitori:*

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).

Un'evidenza epidemiologica non è risultata 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 con la terapia con un ACE inibitore non 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.

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

Se l'esposizione agli ACE inibitori è necessaria, si raccomanda dal secondo trimestre di gravidanza una ecografia di controllo della funzionalità renale e del cranio.

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

Il quinaprilato, che attraversa la placenta, è stato eliminato con un certo beneficio clinico dalla circolazione neonatale mediante dialisi peritoneale, e può in teoria essere eliminato mediante trasfusione.

*Idroclorotiazide:*

Vi è una esperienza limitata con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre. Gli studi su animali sono insufficienti. L'idroclorotiazide attraversa la placenta. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica dell'idroclorotiazide il suo utilizzo durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, disturbi dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di ridotto volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

L'idroclorotiazide non deve essere utilizzato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza se non in rare situazioni in cui non può essere utilizzato alcun altro trattamento.

*Allattamento*

*Quinapril:*

Dati limitati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Anche se queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di Quinapril

Idroclorotiazide EG durante l'allattamento non è raccomandato per i neonati prematuri e per le prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica.

Nel caso di un bambino più grande, si può prendere in considerazione l'uso di Quinapril Idroclorotiazide EG in una donna che allatta se questo trattamento è necessario per la madre e il bambino viene tenuto sotto osservazione per eventuali effetti negativi.

#### *Idroclorotiazide:*

L'idroclorotiazide viene escreto nel latte materno in piccole quantità. I tiazidici in dosi elevate che provocano diuresi intensa possono inibire la produzione di latte. L'uso di Quinapril Idroclorotiazide EG durante l'allattamento non è raccomandato. Se Quinapril Idroclorotiazide EG è usato durante l'allattamento, le dosi devono essere più basse possibili.

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

La capacità di impegnarsi in attività come l'uso di macchinari o la guida di un veicolo a motore può essere compromessa, soprattutto all'inizio della terapia con quinapril.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Durante il trattamento con quinapril e con altri ACE-inibitori sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con le frequenze seguenti: 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).

##### *Infezioni ed infestazioni*

Comune: Bronchite, infezione del tratto respiratorio superiore, faringite, rinite

Non comune: Infezione virale, infezione del tratto urinario, sinusite

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Non nota: Agranulocitosi, anemia emolitica  $\infty$ , neutropenia, trombocitopenia, eosinofilia

##### *Disturbi del sistema immunitario*

Non nota: reazione anafilattica

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Comune: Iperkaliemia, gotta, iperuricemia

Non comune: Alterata tolleranza al glucosio

##### *Disturbi psichiatrici*

Comune: Insonnia

Non comune: Stato confusionale, depressione, nervosismo

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: Capogiri, cefalea, sonnolenza

Non comune: Attacco ischemico transitorio, sincope, parestesia, disgeusia.

Raro: Disturbi dell'equilibrio

Non nota: Accidente cerebrovascolare

##### *Patologie dell'occhio*

Non comune: Ambliopia

Raro: Visione offuscata

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

Non comune: Vertigini, tinnito.

##### *Patologie cardiache*

Comune: Angina pectoris, tachicardia, palpitazioni

Non comune: Infarto del miocardio

Non nota: Aritmia

#### *Patologie vascolari*

Comune: Vasodilatazione

Non comune: Ipotensione

Non nota: Ipotensione ortostatica

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: Tosse.

Non comune: Dispnea, gola secca

Raro: Polmonite eosinofila, ostruzione delle vie aeree superiori causata da angioedema che può essere fatale

Non nota: Broncospasmo.

#### *Patologie gastrointestinali*

Comune: Vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale, nausea.

Non comune: Flatulenza, bocca secca.

Raro: Stipsi, glossite.

Molto raro: Ileo, angioedema dell'intestino tenue.

Non nota: Pancreatite

#### *Patologie epatobiliari*

Non nota: Epatite, ittero (colestatico),

#### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: Alopecia, reazioni di fotosensibilità, prurito, rash, angioedema, iperidrosi

Raro: Disturbi della cute possono essere associati a piressia, dolore muscolare e articolare (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), dermatite psoriasiforme, titolazione ANA-positivo, aumenti SR, eosinofilia e leucocitosi

Molto raro: Orticaria Non nota: Necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, pemfigo, porpora, sindrome di Stevens Johnson

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Comune: Dolore alla schiena, mialgia

Non comune: Artralgia

Non nota: Lupus eritematoso sistemico

#### *Patologie renali ed urinarie*

Non comune: Compromissione renale, proteinuria

Non nota: Nefrite tubulo interstiziale.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Non comune: Disfunzione erettile

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: Stanchezza, astenia, dolore al petto

Non comune: Edema generale, piressia, edema periferico

Non nota: Sierosite

#### *Esami diagnostici*

Comune: Aumento della creatinina ematica, aumento dell'urea ematica \*

Non nota: Aumento del colesterolo nel sangue, aumento dei trigliceridi nel sangue, diminuzione dell'ematocrito, aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina nel sangue, aumento anticorpi anti-nucleo, aumento del tasso di sedimentazione dei globuli rossi nel sangue.

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

∞ Nei pazienti con una carenza congenita di G-6-PDH, sono stati segnalati singoli casi di anemia emolitica.

Risultati clinici di laboratorio, vedere paragrafo 4.4:

Elettroliti sierici, acido urico sierico, glucosio, magnesio, calcio, funzionalità paratiroidea e test ematologici.

#### 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono disponibili dati per quinapril/idroclorotiazide rispetto al sovradosaggio nell'uomo.

I sintomici clinici più probabili sono quelli dovuti al sovradosaggio di quinapril in monoterapia come ipotensione grave, che solitamente viene trattata ponendo il paziente in posizione supina e con rapida infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Si deve considerare un trattamento con angiotensina II. La bradicardia o le reazioni estese vagali devono essere trattati con la somministrazione di atropina. Può essere considerato l'uso di un pacemaker. È fondamentale un monitoraggio continuo di acqua, elettroliti, equilibrio acido-base e glucosio nel sangue.

I segni e i sintomi più comuni osservati per il sovradosaggio di idroclorotiazide in monoterapia sono quelli causati dalla deplezione di elettroliti (ipokaliemia, ipocloremia, iponatriemia) e disidratazione conseguente a diuresi eccessiva. Se è stata somministrata digitale, l'ipokaliemia può accentuare le aritmie cardiache. In caso di ipokaliemia, è necessario la somministrazione di potassio.

Altri sintomi di sovradosaggio possono essere depressione della coscienza (incluso coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache, insufficienza renale.

Se l'ingestione è recente devono essere applicate misure volte a prevenire l'assorbimento (ad esempio lavaggio gastrico, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio entro 30 minuti dall'assunzione) e una rapida eliminazione.

L'emodialisi e la dialisi peritoneale hanno scarso effetto sull'eliminazione di quinapril e quinaprilato. Il trattamento è sintomatico e di supporto in linea con consolidate cure mediche.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

Quinapril Idroclorotiazide EG è una associazione fissa di un ACE-inibitore, il quinapril, ed un diuretico, l'idroclorotiazide. La somministrazione concomitante di questi farmaci determina un effetto ipotensivo superiore a quello dei singoli componenti assunti in monoterapia. Al pari di altri ACE-inibitori, il quinapril può contrastare la perdita di potassio caratteristica dell'idroclorotiazide.

Il quinapril è un profarmaco che viene idrolizzato nel metabolita attivo, il quinaprilato, un potente inibitore a lunga durata d'azione dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nel plasma e nei tessuti. L'ACE è l'enzima che catalizza la conversione dell'angiotensina I in angiotensina II, la quale è un potente vasocostrittore. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione delle concentrazioni di angiotensina II e una diminuzione della secrezione di aldosterone. Anche il metabolismo della bradichinina viene probabilmente inibito. In studi clinici il quinapril ha dimostrato di avere un effetto neutro sui lipidi e di non avere effetti negativi sul metabolismo del glucosio. Il quinapril riduce le resistenze periferiche totali e a livello delle arterie renali.

In generale non si osservano cambiamenti clinicamente significativi 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 alle dosi consigliate viene raggiunto dopo 2-4 ore. In taluni pazienti l'ottenimento del massimo effetto ipotensivo può richiedere 2-4 settimane di terapia. Nei modelli sperimentali dell'ipertensione nell'animale, si è assistito, con il quinapril, ad una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Non sono disponibili dati relativi alla morbilità/mortalità.

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.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### *Quinapril*

La biodisponibilità del metabolita attivo, il quinaprilato, è pari al 30-40% della dose di quinapril somministrata per via orale. I picchi di concentrazione plasmatica vengono raggiunti dopo circa 2 ore. L'assorbimento di quinapril non è influenzato dalla contemporanea assunzione di cibo, tuttavia un contenuto estremamente alto di grassi nel cibo può ridurre la captazione. Il 97% circa del principio attivo si lega alle proteine plasmatiche. Con somministrazioni ripetute, il quinaprilato possiede un'emivita di 3 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto in 2-3 giorni. Il quinaprilato viene escreto principalmente dai reni in forma immodificata. La clearance è di 220 ml/min.

Nei pazienti affetti da disfunzioni renali si rilevano un prolungamento dell'emivita e un aumento della concentrazione plasmatica del quinaprilato. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa la concentrazione del quinaprilato è ridotta a causa dell'inibizione dell'idrolisi di quinapril.

### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattano, la M/P (rapporto latte plasma) per quinapril era di 0,12. Quinapril non è stato rilevato nel latte dopo 4 ore dopo la dose. I livelli di quinaprilato nel latte erano irrilevabili (<5 µg/L) per tutto il periodo di tempo. Si stima che un bambino allattato al seno riceve circa 1,6% della dose materna di quinapril aggiustata al peso.

### *Idroclorotiazide*

La biodisponibilità è pari al 60-80%. L'effetto diuretico diviene evidente entro le 2 ore successive alla somministrazione, ed è massimo dopo 4 ore circa. L'effetto è mantenuto per 6-12 ore.

L'idroclorotiazide viene escreta per via renale in forma immodificata. L'emivita plasmatica media è compresa tra le 5 e le 15 ore.

Nei soggetti con funzionalità renale compromessa si assiste ad un prolungamento dell'emivita dell'idroclorotiazide.

## 5.3 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 di cancerogenesi con l'associazione (quinapril/idroclorotiazide). Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto suggeriscono che il quinapril e/o l'idroclorotiazide non abbiano effetti negativi sulla fertilità e sulla riproduzione, e che non siano teratogeni. La classe dei farmaci ACE-inibitori ha

dimostrato di avere effetti fetotossici (causa di lesioni e/o morte fetali) se l'assunzione avviene durante il secondo o terzo trimestre.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa*

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

#### *Film di Rivestimento*

Idrossipropilcellulosa  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Ossido di ferro giallo (E 172)  
Ossido di ferro rosso (E 172)

### **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/PA/PVC/poliamide) 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 e 500 (5 x 100) compresse  
Contenitore per compresse (polipropilene) 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

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

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

AIC n. 037228057 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 10 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228069 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 14 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228071 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 20 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228083 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 28 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228095 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 30 compresse in blister PVC/PA/AL

AIC n. 037228107 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 42 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228119 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 50 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228121 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 56 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228133 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 98 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228145 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 100 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228158 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 500 compresse in blister PVC/PA/AL  
AIC n. 037228160 Quinapril Idroclorotiazide EG "20/12,5 mg Compresse rivestite con film", 250 compresse in contenitore per compresse PP

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

Data della prima autorizzazione: 7 Giugno 2007  
Data del rinnovo più recente: 22 Aprile 2009

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