

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. Denominazione del medicinale**

Quinapril Mylan Generics 5 mg compresse rivestite con film

### **2. Composizione Qualitativa e Quantitativa**

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di quinapril (come quinapril cloridrato)

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 58,58 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa rivestita con film contiene 20 mg di quinapril (come quinapril cloridrato)

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene 96,3 mg di lattosio monoidrato.

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

### **3. Forma farmaceutica**

Compresse rivestite con film.

Compresse beige, di forma ovale, divisibili con impresso "QP/5" su di un lato e "G" sull'altro.

### **4 Informazioni cliniche**

#### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

##### *Ipertensione essenziale*

Trattamento di tutti i gradi di ipertensione essenziale. Le compresse di quinapril sono efficaci sia come monoterapia sia associate ai diuretici in pazienti con ipertensione.

##### *Insufficienza cardiaca congestizia*

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia in associazione con diuretici e/o glicosidi cardiaci. Il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia con Quinapril deve sempre essere instaurato sotto stretto controllo medico.

#### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Per uso orale.

Sono disponibili diversi dosaggi di Quinapril Mylan Generics da usarsi per diversi regimi di trattamento.

### Adulti

#### *Ipertensione essenziale*

*Monoterapia:* per l'ipertensione non complicata la dose raccomandata iniziale è 10 mg una volta al giorno. A seconda della risposta clinica, il dosaggio del paziente può essere aggiustato (raddoppiando la dose, lasciando un tempo adeguato per l'aggiustamento) fino ad un dosaggio di mantenimento da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola o suddivisi in 2 dosi. Nella maggior parte dei pazienti il controllo a lungo termine è mantenuto con una dose singola giornaliera. Di solito la dose massima di mantenimento è 40 mg/die, tuttavia pazienti sono stati trattati con dosaggi fino a 80 mg/die.

*Trattamento concomitante con diuretici:* All'inizio della terapia con quinapril, può manifestarsi ipotensione sintomatica. Tale evento è più probabile in pazienti in trattamento concomitante con diuretici. Si raccomanda, pertanto, cautela, per la possibilità che in tali pazienti si manifesti una riduzione di volume e/o di sali. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima dell'inizio della terapia con quinapril. Al fine di valutare la possibilità che si verifichi un'ipotensione eccessiva, in pazienti in trattamento con diuretici il dosaggio iniziale di quinapril raccomandato è 2,5 mg. Successivamente il dosaggio di quinapril compresse deve essere aumentato (in un lasso di tempo adeguato tale da consentire la regolazione del dosaggio) fino ad ottenere una risposta ottimale (vedere paragrafo 4.5).

#### *Insufficienza cardiaca congestizia*

Al fine di controllare attentamente i pazienti per l'insorgenza di ipotensione sintomatica, si raccomanda una dose singola iniziale di 2,5 mg. Successivamente, il dosaggio deve essere aggiustato (in un periodo adeguato per l'aggiustamento del dosaggio), fino alla dose efficace (fino a 40 mg/die) somministrata in 1 o 2 dosi in associazione al diuretico e/o alla terapia con glicosidi cardiaci. La dose efficace di mantenimento è solitamente di 10-20 mg/die somministrati in 1-2 dosi assieme alla terapia concomitante. La dose massima di 40 mg/die non deve essere superata.

#### *Insufficienza cardiaca grave*

Nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia grave o instabile, la somministrazione di quinapril deve sempre iniziare in ospedale sotto attenta supervisione medica.

Altri pazienti che possono essere pure considerati a maggior rischio e che devono iniziare il trattamento in ospedale sono: pazienti che sono in trattamento con dosi elevate di diuretici dell'ansa (ad es. > 80 mg di furosemide) o con terapia diuretica multipla, pazienti con ipovolemia, iposodiemia (sodio sierico < 130 mEq/l) o pressione sistolica < 90 mm Hg, in terapia con vasodilatatori a dosi elevate, con creatinina sierica > 150 µmol/l o con età maggiore o uguale a 70 anni.

### Anziani

Nei pazienti anziani, si deve anche tener presente che la funzione renale tende a ridursi con l'età. Per l'ipertensione essenziale, la dose iniziale raccomandata è 2,5 mg, successivamente aumentata fino a risposta ottimale.

### Compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, la dose iniziale di quinapril deve essere ridotta, poiché la concentrazione plasmatica di quinaprilato aumenta con il ridursi della clearance della creatinina.

Sono raccomandate le seguenti dosi iniziali:

Clearance della creatinina (ml/min)	Massima dose giornaliera iniziale raccomandata (mg)
> 60	10
30-60	5
10-30	2,5
< 10	Esperienza insufficiente

### Popolazione pediatrica

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardo la posologia.

### Modo di somministrazione

Da assumere con o senza cibo. La dose deve sempre essere assunta all'incirca alla stessa ora del giorno per aiutare ad aumentare la "compliance".

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualunque degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1) .

Gravidanza: Quinapril è controindicato durante il secondo e terzo trimestre della gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Quinapril è controindicato in pazienti con anamnesi di angioedema correlato a precedenti trattamenti con ACE-inibitori.

Quinapril è controindicato in pazienti con edema angioneurotico ereditario o idiopatico.

Quinapril non deve essere usato in pazienti con ostruzione dinamica del flusso ventricolare sinistro.

L'uso concomitante di Quinapril Mylan Generics con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (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**

Quinapril deve essere usato con cautela in pazienti selezionati affetti da stenosi aortica.

##### *Reazioni di ipersensibilità*

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

##### *Ipotensione sintomatica*

L'ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Tra i pazienti ipertesi trattati con quinapril, l'ipotensione compare più facilmente in pazienti con ipovolemia causata ad es. da terapia con diuretici, dieta povera di sale, dialisi, diarrea o vomito, o con grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Se si verifica ipotensione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi. Se si verifica questo evento, devono essere prese in considerazione dosi più basse di quinapril o di qualsiasi terapia diuretica concomitante.

In pazienti con insufficienza cardiaca congestizia che sono a rischio di ipotensione 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. Analoghe considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare, in cui un eccessivo calo pressorio può determinare infarto del miocardio o accidenti cerebrovascolari.

##### *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.

#### *Compromissione della funzionalità renale, inclusa la stenosi dell'arteria renale*

In pazienti con insufficienza renale, il monitoraggio della funzione renale durante la terapia deve essere effettuato nel modo ritenuto appropriato, anche se nella maggior parte la funzione renale non si altera o può migliorare.

L'emivita del quinaprilato è prolungata poiché la clearance della creatinina diminuisce. Pazienti con clearance della creatinina <60 ml/min, richiedono un dosaggio iniziale di quinapril più basso (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio di questi pazienti deve essere aumentato gradualmente 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.

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i cambiamenti nella funzione renale possono essere anticipati in soggetti sensibili. Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, di cui la 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 a insufficienza renale acuta e/o morte.

In studi clinici in pazienti ipertesi con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, è stato osservato un aumento dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica in alcuni pazienti sottoposti a terapia con ACE inibitori. Questi aumenti erano quasi sempre reversibili con la sospensione degli ACE inibitori e/o una terapia diuretica. In tali pazienti, la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Alcuni pazienti con ipertensione o insufficienza cardiaca senza un'apparente patologia renale preesistente hanno mostrato un innalzamento (> 1,25 volte il limite superiore della norma) dei livelli di azoto ureico e creatininemia, di solito lieve e transitorio, soprattutto quando il quinapril è stato somministrato in concomitanza con diuretici. Gli aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica sono stati osservati 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/HCTZ. Questi aumenti sono più probabili in pazienti con pre-esistente compromissione renale. Può essere richiesto di ridurre e/o interrompere un diuretico e/o il quinapril.

Per quanto riguarda pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min), l'esperienza è insufficiente. Pertanto, in questi pazienti, il trattamento non è raccomandato.

#### *Trapianto di Rene*

Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di quinapril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Pertanto, il trattamento con quinapril non è raccomandato.

#### Reazioni anafilattoidi *Pazienti in Emodialisi*

In pazienti dializzati con membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso ('AN69') e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore sono altamente probabili reazioni di tipo anafilattoide. Questa combinazione deve pertanto essere evitata, sia mediante l'uso di farmaci antiipertensivi alternativi o membrane alternative per emodialisi.

#### *Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)*

In pazienti in trattamento con ACE-inibitori, in corso di aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, si sono manifestate reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ciascuna seduta di aferesi. Questo metodo non deve quindi essere usato in pazienti trattati con ACE-inibitori.

#### *Desensibilizzazione*

Pazienti in trattamento con ACE-inibitori, e sottoposti a trattamento di desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate mediante sospensione temporanea degli ACE-inibitori, ma sono riapparse in seguito a un re-challenge accidentale.

#### *Angioedema*

In pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, quinapril compreso, è stato segnalato angioedema.

Se compaiono stridore laringeo o angioedema del viso, della lingua o della glottide, il trattamento deve essere sospeso immediatamente, il paziente deve essere trattato appropriatamente secondo la pratica medica accettata e osservato attentamente fino alla scomparsa dell'edema. Nei casi in cui l'edema sia limitato al viso e alle labbra, la condizione generalmente si risolve senza trattamento: gli antistaminici possono essere utili per dare sollievo ai sintomi. L'angioedema associato con coinvolgimento della laringe può essere fatale. Quando vi è coinvolgimento della lingua, della glottide o della faringe capace di causare ostruzione delle vie respiratorie, deve essere somministrata prontamente una adeguata terapia, ad es. soluzione s.c. di adrenalina 1:1000 (0,3-0,5 ml).

Nei pazienti con anamnesi di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori il rischio di angioedema conseguente a somministrazione di ACE-inibitori può essere maggiore (vedere paragrafo 4.3).

#### *Angioedema intestinale:*

L'angioedema intestinale è stato segnalato in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolori addominali (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era nessuna precedente anamnesi di angioedema facciale ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che comprendevano la TAC addominale o gli ultrasuoni, o in chirurgia, e i sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che si presentano con dolori addominali.

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Il quinapril quando in combinazione con un diuretico deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché alterazioni minori dei fluidi e dell'equilibrio elettrolitico possono portare al coma epatico. Il metabolismo di quinapril a quinaprilato è normalmente dipendente dall'esterasi epatica. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica dovuta a una compromissione della de-esterificazione del quinapril.

Raramente, agli ACE-inibitori è stata associata una sindrome che inizia con ittero colestatico ed evolve in necrosi epatica fulminante (in alcuni casi fatale). I pazienti che manifestano ittero o livelli degli enzimi epatici chiaramente elevati nel corso della terapia con ACE-inibitori, devono sospendere quinapril ed essere seguiti in modo adeguato.

#### *Neutropenia / Agranulocitosi*

In corso di trattamento con ACE-inibitori in pazienti con ipertensione non complicata, sono stati riferiti raramente casi di neutropenia e depressione midollare ma più frequentemente in pazienti con compromissione renale, specialmente se soffrono anche di una malattia vascolare del collagene. .

Agranulocitosi è stata segnalata raramente durante il trattamento con quinapril. Deve essere considerato un controllo della conta leucocitaria nei pazienti con malattia vascolare del collagene e/o con patologie renali.

#### *Differenze etniche*

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

#### *Tosse*

In corso di trattamento con ACE-inibitori sono stati segnalati casi di tosse. Questa tosse è tipicamente secca, persistente e termina con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse.

#### *Chirurgia / Anestesia*

In pazienti sottoposti ad interventi chirurgici importanti o anestetizzati con agenti che determinano ipotensione, quinapril può bloccare la formazione di angiotensina Il conseguente al rilascio compensatorio di renina. L'eventuale ipotensione dovuta a tale meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.5).

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

I pazienti in trattamento con quinapril da solo, possono presentare aumenti dei livelli di potassio sierico.

Quando co-somministrati, quinapril può ridurre l'ipokaliemia indotta dai diuretici tiazidici.

A causa del rischio di ulteriore potenziamento degli aumenti del potassio sierico si consiglia che la terapia di associazione con i diuretici risparmiatori di potassio, sia iniziata con cautela e che i livelli di potassio sierico dei pazienti siano attentamente monitorati (vedere Ipotensione, di seguito e al paragrafo 4.5).



### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici, trattati con antidiabetici orali o insulina, gli ACE-inibitori possono accrescere la sensibilità all'insulina e sono stati associati ad ipoglicemia. Il controllo della glicemia deve essere attentamente monitorato in particolare nel corso del primo mese di trattamento con ACE-inibitori (vedi paragrafo 4.5).

### *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

### *Lattosio monoidrato*

Quinapril compresse rivestite con film contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*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. Quest'interazione deve essere tenuta in considerazione se vengono prescritti insieme quinapril e tetracicline.

### *Terapia diuretica concomitante*

Pazienti trattati con diuretici, specialmente quelli in terapia diuretica iniziata di recente, 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 efficacemente minimizzati sia interrompendo il diuretico sia aumentando l'assunzione di sale prima della dose iniziale di quinapril. Se l'interruzione del diuretico non è possibile il paziente deve essere mantenuto sotto supervisione medica fino a due ore dopo la somministrazione della dose iniziale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Agenti che aumentano il potassio sierico*

Quinapril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina in grado di ridurre i livelli di aldosterone, e ciò può determinare un lieve aumento del potassio sierico. Trattamenti concomitanti con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sali di potassio devono essere usati con cautela e predisponendo un adeguato controllo dei livelli di potassio sierico. Quando co-somministrati, il quinapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dai diuretici tiazidici.

### *Chirurgia/anestesia*

Benché non siano disponibili dati che dimostrano un'interazione tra quinapril ed agenti anestetici che inducono ipotensione, si deve usare 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).

### *Litio*

Aumenti dei livelli sierici del litio e sintomi di tossicità da litio sono stati segnalati in pazienti in terapia concomitante con litio ed ACE-inibitori, a causa dell'effetto iponatremico di questi agenti. Quinapril e 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.

### *Farmaci anti-infiammatori non steroidei*

In alcuni pazienti la somministrazione di agenti anti-infiammatori non steroidei 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, inclusa la possibilità di insufficienza renale acuta. Questi effetti sono principalmente reversibili e compaiono specialmente in pazienti con funzione renale compromessa. Monitorare periodicamente la funzionalità renale in pazienti che ricevono quinapril e terapia con FANS.

### *Oro*

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) sono stati segnalati raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e in concomitante terapia con ACE inibitori.

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

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori può portare ad un aumentato rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

### *Alcool, barbiturici e narcotici*

Può comparire potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

### *Altri agenti anti-ipertensivi*

Ci può essere un effetto additivo o di potenziamento.

β-bloccanti, metildopa e diuretici possono potenziare l'effetto ipotensivo di quinapril e devono essere usati solo sotto stretto controllo. In uno studio condotto in dose singola, la somministrazione concomitante di propropanolo non ha influenzato la farmacocinetica di quinapril.

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).

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori.

#### *Antiacidi*

Possono diminuire la biodisponibilità di quinapril .

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

La somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può potenziare l'effetto di riduzione della glicemia con rischio di ipoglicemia. In pazienti diabetici gli ACE-inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina. Il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4).

#### *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 stato stazionario di atorvastatina.

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

### *Gravidanza.*

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

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

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

#### *Allattamento*

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di quinapril durante l'allattamento al seno non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, quinapril può essere assunto durante l'allattamento al seno e il neonato seguito per la possibile comparsa di effetti indesiderati.

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

Non vi sono studi sull'effetto di questo medicinale sulla capacità di guidare. La capacità di impegnarsi in attività come l'uso di macchinari o di un veicolo a motore può essere compromessa, soprattutto quando si inizia la terapia con quinapril.

Quando si è alla guida di veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tener presente che occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza, particolarmente all'inizio del trattamento o in caso di associazione con alcool.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con quinapril ed altri ACE-inibitori e le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ ) molto raro ( $\leq 1/10.000$ ), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati rilevati in studi clinici controllati sono stati: 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%).

#### Infezioni e Infestazioni

Comune:	Faringite, rinite
Non comune	Bronchite, infezione delle prime vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie, sinusite

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota                      Agranulocitosi, anemia emolitica,  
neutropenia, trombocitopenia

### Patologie del sistema immunitario

No n not a	Reazione anafilattoide
---------------------	------------------------

### Disturbi del metabolismo e della nutrizione

<u>Comune</u>	<u>Ipermagnesi mia</u>
---------------	----------------------------

### Disturbi psichiatrici

Comune                      Insonnia  
Non  
comune                      Stato confusionale, depressione,  
nervosismo

### Patologie del sistema nervoso

Comune                      Capogiri, cefalea, parestesie  
Non  
comune                      Attacco ischemico transitorio,  
sonnolenza  
Raro                          Disturbi dell'equilibrio, sincope  
Non nota                      Accidente cerebrovascolare/Emorragia  
cerebrale

### Patologie dell'occhio

Non  
comune                      Ambliopia  
Molto raro                      Vista annebbiata

### Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non  
comune                      Vertigini, tinnito.

### Patologie cardiache:

Non comune                      Palpitazioni, angina pectoris, infarto del  
miocardio, tachicardia

### Patologie vascolari

Comune                      Ipotensione  
Non comune                      Vasodilatazione  
Non nota                      Ipotensione  
ortostatica

### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune                      Dispnea, tosse  
Non comune                      Gola secca  
Raro                          Polmonite eosinofilica  
Non nota                      Broncospasmo. In singoli casi, ostruzione  
delle vie aeree superiori da angioedema (che  
può essere fatale)

### Patologie gastrointestinali

Comune	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune	Flatulenza, secchezza della bocca
Raro	Glossite, stipsi, digeusia
Molto raro	Ileo, angioedema del piccolo intestino
Non nota	Pancreatite - segnalata raramente nei pazienti trattati con ACE-inibitori; in alcuni casi ciò si è rivelato fatale

### Patologie epatobiliari

Non nota	Epatite, ittero colestatico
----------	-----------------------------

### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune	Angioedema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi
Raro	Eritema multiforme, pemfigo, orticaria
Molto raro	Dermatite psoriasiforme
Non nota	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa, alopecia, reazioni di fotosensibilità Le patologie della cute possono essere associate a febbre, dolori muscolari e articolari (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), infiammazione dei tessuti sierosi e alcuni cambiamenti nei parametri di laboratorio (eosinofilia, leucocitosi e/o anticorpi antinucleo aumentati, velocità di eritrosedimentazione aumentata).

### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune	Mialgia, mal di schiena
--------	-------------------------

### Patologie renali ed urinari

Non comune	Proteinuria, compromissione renale
------------	------------------------------------

### Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non comune:	Disfunzione erettile
-------------	----------------------

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

Comune	Affaticamento, astenia, dolore toracico
Non comune	Edema generalizzato, febbre, edema periferico

### Esami diagnostici

Comune	Aumento della creatininemia, aumento dell'uricemia*
Non comune	Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dell'ematocrito e WCXC, aumento dei livelli degli enzimi epatici, aumento della bilirubina nel sangue. Nei pazienti affetti da una deficienza congenita da G-6-PDH sono stati segnalati singoli casi di anemia emolitica.

\* Tali aumenti sono più probabili in pazienti sottoposti a terapia concomitante con diuretici rispetto a quelli in monoterapia con quinapril. Questi aumenti rilevati si invertono spesso con il proseguire della terapia.

Ginecomastia e vasculite sono state segnalate con altri ACE-inibitori e non si può escludere che tali effetti indesiderati siano classe specifici.

#### **4.9. Sovradosaggio**

La LD50 orale di quinapril nei topi e nei ratti varia da 1440 al 4280 mg/kg.

Non sono disponibili dati sul trattamento del sovradosaggio con quinapril nell'uomo. Le manifestazioni cliniche più probabili sono sintomi attribuibili a grave ipotensione, che devono normalmente essere trattati con l'espansione di volume per via endovenosa.

Agenzia Italiana del Farmaco



## Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto, consistente in un trattamento medico stabilito.

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

## 5 Proprietà farmacologiche

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Classe farmacoterapeutica: ACE inibitori

Codice ATC: C09AA06

#### Meccanismo d'azione

Quinapril è un profarmaco che viene rapidamente idrolizzato a quinaprilato, il metabolita attivo, che è un inibitore potente e ad azione prolungata dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) in plasma e tessuti nell'uomo e negli animali. L'ACE, una peptidil-dipeptidasi, catalizza la conversione di angiotensina I in angiotensina II, coinvolta nel controllo vascolare e funziona mediante molti differenti meccanismi, inclusa la stimolazione della secrezione dell'aldosterone da parte della corteccia surrenale. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione delle concentrazioni di angiotensina-II diminuendo l'attività vasopressoria e la secrezione di aldosterone.

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.

In studi sugli animali l'effetto antipertensivo del quinapril dura più a lungo del suo effetto inibitorio sull'ACE circolante, mentre l'inibizione dell'ACE nei tessuti è più strettamente correlata con la durata degli effetti antipertensivi. La somministrazione di 10-40 mg di quinapril a pazienti con ipertensione da moderata a grave, porta ad un riduzione della pressione sanguigna sia in posizione seduta, sia in posizione eretta, con effetti minimi sulla frequenza cardiaca. L'attività antipertensiva inizia entro un'ora con effetti di picco raggiunti di solito da due a quattro ore dopo la somministrazione. Il raggiungimento degli effetti di massimo abbassamento della pressione sanguigna può richiedere in alcuni pazienti, due settimane di terapia. Alle dosi raccomandate, gli effetti antipertensivi sono mantenuti nella maggior parte dei pazienti durante l'intervallo di 24 ore tra le dosi e continuano durante la terapia a lungo termine.

#### Popolazione pediatrica

Uno studio clinico randomizzato con dosi target di 2,5, 5, 10 e 20 mg di quinapril in 112 bambini e adolescenti con ipertensione o pressione ai valori massimi del normale, per la durata di 8 settimane (2 settimane in doppio cieco e 6 settimane di estensione) ha mancato di raggiungere il suo obiettivo primario della riduzione della pressione diastolica dopo 2 settimane. Per quanto riguarda la pressione sanguigna sistolica (obiettivo secondario di efficacia) dopo 2 settimane vi è stata solo una dose-risposta lineare statisticamente significativa tra i trattamenti, con una differenza significativa tra i gruppi di trattamento con quinapril 20 mg quattro volte al giorno e placebo.

Gli effetti a lungo termine del quinapril sulla crescita, sulla pubertà e sullo sviluppo generale, non sono stati studiati.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

Le concentrazioni plasmatiche di picco si osservano entro 1 ora dopo somministrazione orale. L'entità dell'assorbimento di quinapril è del 60% e non è influenzata dall'assunzione contemporanea di alimenti. Circa il 97% della sostanza attiva è legato alle proteine plasmatiche. Il quinapril viene de-esterificato nel suo principale metabolita, il quinaprilato e in metaboliti minori inattivi. La biodisponibilità del metabolita attivo, quinaprilato, è del 30-40% della dose orale somministrata di quinapril. Le concentrazioni plasmatiche di picco vengono raggiunte dopo circa 2 ore dopo una dose orale di quinapril.

A dosi ripetute, il quinaprilato ha un'emivita di 3 ore. Lo stato stazionario è raggiunto in 2-3 giorni. Il quinaprilato è eliminato principalmente per via renale, immutato. In pazienti con compromissione renale e clearance della creatinina  $\leq 40$  ml/min, le concentrazioni di picco e di quinaprilato aumentano, il tempo per raggiungere la concentrazione di picco aumenta, l'emivita apparente aumenta e il tempo per raggiungere lo *steady state* può essere ritardato. Inoltre l'eliminazione del quinaprilato è ridotta nei pazienti anziani (> 65 anni) ed è ben correlata con la compromissione della funzionalità renale che frequentemente si riscontra negli anziani. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica, a causa dell'alterata de-esterificazione del quinapril. Studi nei ratti indicano che il quinapril e i suoi metaboliti non attraversano la barriera emato-encefalica.

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

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

#### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattavano al seno, il L/P (rapporto latte/plasma) per quinapril era 0,12. Quinapril non era riscontrato nel latte 4 ore dopo la somministrazione della dose. Livelli nel latte di quinaprilato erano irrilevabili (<5 µg/l) in tutto il periodo esaminato. È stimato che un neonato allattato al seno riceverebbe circa 1,6 % della dose materna di quinapril aggiustata per il peso.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, i dati preclinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo. Studi di tossicità riproduttiva indicano che nel ratto il quinapril non ha alcun effetto negativo su fertilità e riproduzione e non si dimostra teratogeno. La classe degli ACE-inibitori si è dimostrata fetotossica (determinando lesioni e/o morte del feto) se tali farmaci sono somministrati nel corso del secondo e del terzo trimestre di gravidanza.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo delle compresse

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ossido di magnesio  
Crosprovidone di Tipo A  
Magnesio stearato

Rivestimento  
Ipromellosa  
Macrogol 400  
Polisorbato 80

Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Diossido di titanio (E171)

## **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile

## **6.3. Validità**

36 mesi

## **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25° C. Conservare nel contenitore originale.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide/alluminio/PVC contenente 10, 14, 28, 30, 50, 60 o 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Istruzioni per l'uso**

Nessuna speciale istruzione

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano, Italia

## **8. Numero di autorizzazione all'immissione in commercio**

5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401015/M

5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401027/M

5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401039/M

5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401041/M

5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401054/M

5 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401066/M

5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401078/M

**9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Maggio 2007

**10. Data di revisione del testo**

25 Ottobre 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. Denominazione del medicinale**

Quinapril Mylan Generics 20 mg compresse rivestite con film

### **2. Composizione Qualitativa e Quantitativa**

Ogni compressa contiene 20 mg di quinapril (come quinapril cloridrato)

Eccipienti: lattosio

Ogni compressa contiene 58.58 mg di lattosio monoidrato

Per una lista completa degli eccipienti vedi sezione 6.1

### **3. Forma farmaceutica**

Compresse rivestite con film.



Compresse beige, di forma rotonda, divisibili con impresso "QP/20" su di un lato e "G" sull'altro.

Le compresse da 20 mg non devono essere rotte.

## **4 Informazioni cliniche**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

#### *Ipertensione essenziale*

Trattamento di tutti i gradi di ipertensione essenziale. Le compresse di quinapril sono efficaci sia come monoterapia sia associate ai diuretici in pazienti con ipertensione.

#### *Insufficienza cardiaca congestizia*

Trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia in associazione con diuretici e/o glicosidi cardiaci. Il trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia con Quinapril deve sempre essere instaurato sotto stretto controllo medico.

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Per uso orale.

Sono disponibili diversi dosaggi di Quinapril Mylan Generics da usarsi per diversi regimi di trattamento.

## Adulti

### *Iperensione essenziale*

*Monoterapia:* per l'ipertensione la dose raccomandata iniziale è di 10 mg una volta al giorno. A seconda della risposta clinica il dosaggio può essere aumentato (raddoppiando la dose, lasciando un tempo adeguato per l'aggiustamento di 3-4 settimane) fino ad un dosaggio di mantenimento da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola o suddivisi in 2 dosi. Nella maggior parte dei pazienti il controllo a lungo termine è mantenuto con una dose singola giornaliera. Di solito la dose massima di mantenimento è di 40 mg/die, tuttavia alcuni pazienti sono stati trattati con dosaggi fino a 80 mg/die.

*Trattamento concomitante con diuretici:* All'inizio della terapia con quinapril, può manifestarsi ipotensione sintomatica. Tale evento è più probabile in pazienti in trattamento concomitante con diuretici. Si raccomanda, pertanto, prudenza, per la possibilità che in tali pazienti si manifesti una riduzione di volume e/o di sali. Se possibile, il diuretico deve essere sospeso 2-3 giorni prima dell'inizio della terapia con quinapril. Al fine di valutare la possibilità che si verifichi un'ipotensione eccessiva, in pazienti in trattamento con diuretici il dosaggio iniziale di quinapril raccomandato è di 2.5 mg. Successivamente il dosaggio di Quinapril compresse deve essere aumentato (in un lasso di tempo adeguato tale da consentire la regolazione del dosaggio) fino ad ottenere una risposta ottimale (vedi paragrafo 4.5).

### *Insufficienza cardiaca congestizia*

Al fine di controllare attentamente i pazienti per l'insorgenza di ipotensione sintomatica, si raccomanda una dose singola iniziale di 2.5 mg. Successivamente il dosaggio deve essere aggiustato (in un periodo di 2-3 settimane necessarie per la regolazione del dosaggio), fino alla dose efficace (fino a 40 mg/die) somministrata in 1 o 2 dosi in associazione al diuretico e/o alla terapia con glicosidi cardiaci. La dose efficace di mantenimento è solitamente di 10-20 mg/die somministrati in 1-2 dosi assieme alla terapia concomitante. La dose massima di 40 mg/die non deve essere superata.

***I pazienti considerati a maggior rischio devono iniziare il trattamento in ambito di ricovero ospedaliero (vedi paragrafo 4.4).***

## Anziani

Nei pazienti anziani, si deve anche tener presente che la funzione renale tende a ridursi con l'età. Per l'ipertensione essenziale, la dose iniziale raccomandata è di 2.5 mg, successivamente aumentata fino a risposta ottimale.

## Insufficienza renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, la dose iniziale di quinapril deve essere ridotta, poiché la concentrazione plasmatica di quinapril aumenta con il ridursi della clearance della creatinina.

Sono raccomandate le seguenti dosi iniziali:

Clearance della creatinina (ml/min)	Massima dose giornaliera iniziale raccomandata (mg)
> 60	10
30-60	5
10-30	2,5
< 10	Esperienza insufficiente

### Popolazione pediatrica

I dati attualmente disponibili sono descritti nelle sezioni 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardo la posologia.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità a quinapril, ad uno qualunque degli eccipienti o ad altri ACE-inibitori.

Gravidanza: Quinapril è controindicato durante il secondo e terzo trimestre della gravidanza (vedi paragrafi 4.4 e 4.6).

Quinapril Mylan Generics 5 mg compresse rivestite con film è controindicato in pazienti con anamnesi di angioedema correlato a precedenti trattamenti con ACE-inibitori.

Quinapril compresse è controindicato in pazienti con edema angioneurotico ereditario o idiopatico.

Quinapril compresse non deve essere usato in pazienti con ostruzione dinamica del flusso ventricolare sinistro

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

Quinapril deve essere usato in cautela in pazienti selezionati affetti da stenosi aortica.

#### *Reazioni di ipersensibilità*

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

#### *Ipotensione sintomatica*

L'ipotensione sintomatica è stata osservata raramente in pazienti con ipertensione non complicata. Tra i pazienti ipertesi trattati con quinapril, l'ipotensione compare più facilmente in pazienti con ipovolemia causata ad es. da terapia con diuretici, dieta povera di sale, dialisi, diarrea o vomito, o con grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Se si verifica ipotensione sintomatica, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, ricevere un'infusione endovenosa di soluzione fisiologica. Una risposta ipotensiva transitoria non rappresenta una controindicazione ad ulteriori dosi, che possono essere somministrate senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa è aumentata dopo l'espansione del volume. Se si verifica questo evento, devono essere prese in considerazione dosi più basse di quinapril o di qualsiasi terapia diuretica concomitante.

È stata osservata ipotensione sintomatica in pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale. Tale evento si manifesta più facilmente in pazienti affetti da forme più gravi di insufficienza cardiaca, come comprovato dall'uso di alte dosi di diuretici dell'ansa, da iponatremia o alterazione della funzionalità renale. In pazienti ad alto rischio di ipotensione sintomatica, 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. Analoghe considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare, in cui un eccessivo calo pressorio può determinare infarto del miocardio o accidenti cerebrovascolari.

I pazienti che possono essere considerati ad alto rischio e che devono iniziare il trattamento in ospedale comprendono: pazienti in trattamento con dosi elevate di diuretici dell'ansa (es. > 80 mg di furosemide) o in terapia multipla con diuretici, quelli che presentano ipovolemia, iponatremia (sodio sierico < 130 mEq/l) o pressione sistolica < 90 mm Hg, in terapia con dosi elevate di vasodilatatori, o che hanno una creatinemia > 150 µmol/l oppure un'età ≥ 70 anni.

Considerazioni analoghe valgono per i pazienti con cardiopatia ischemica o patologia cerebrovascolare in cui un'eccessiva caduta della pressione arteriosa potrebbe provocare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

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

Come altri ACE-inibitori, quinapril deve essere somministrato con cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica o con ostruzione del flusso ventricolare sinistro, come nella stenosi aortica e subaortica o cardiomiopatia ipertrofica. Quinapril non deve essere somministrato in casi emodinamicamente rilevanti.

#### *Compromissione della funzionalità renale, inclusa la stenosi dell'arteria renale*

In pazienti con insufficienza renale, il monitoraggio della funzione renale durante la terapia deve essere effettuata nel modo ritenuto appropriato, anche se nella maggior parte la funzione renale non si altera o può migliorare.

L'emivita del quinaprilato si prolunga poiché la clearance della creatinina diminuisce. Pazienti con clearance della creatinina <60 ml/min, richiedono un dosaggio iniziale di quinapril più basso (vedi paragrafo 4.2). Il dosaggio di questi pazienti deve essere aumentato gradualmente 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.

Come conseguenza dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i cambiamenti nella funzione renale possono essere anticipati in soggetti sensibili. Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, di cui la 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 a insufficienza renale acuta e/o morte.

In studi clinici in pazienti ipertesi con stenosi unilaterale o bilaterale dell'arteria renale, è stato osservato un aumento dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica in alcuni pazienti sottoposti a terapia con ACE inibitori. Questi aumenti erano quasi sempre reversibili con la sospensione degli ACE inibitori e/o una terapia diuretica. In tali pazienti, la funzione renale deve essere monitorata durante le prime settimane di terapia.

Tale evento si manifesta con più frequenza in pazienti con insufficienza renale. In presenza di ipertensione renovascolare, il rischio di ipotensione grave ed insufficienza renale è aumentato. In tali pazienti, il trattamento deve essere avviato sotto stretto controllo medico con basse dosi da aumentare con cautela. Poiché il trattamento con diuretici può contribuire ad elevare il rischio sopra menzionato, la somministrazione di tali farmaci deve essere interrotta e la funzione renale controllata nel corso delle prime settimane di terapia con quinapril.

Alcuni pazienti con ipertensione o insufficienza cardiaca senza un'apparente patologia renale preesistente hanno mostrato un innalzamento (> 1,25 volte il limite superiore della norma) dei livelli di azoto ureico e creatinemia, di solito lieve e transitorio, soprattutto quando il quinapril è stato somministrato in concomitanza con diuretici. Gli aumenti dell'azoto ureico nel sangue e della creatinina sierica sono stati osservati 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/HCTZ. Questi aumenti sono più probabili in pazienti con pre-esistente compromissione renale e può determinare la necessità di ridurre od interrompere un diuretico e/o il quinapril.

Per quanto riguarda pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min) e pazienti in dialisi, l'esperienza è insufficiente. Pertanto, in questi pazienti, il trattamento non è raccomandato.

#### *Trapianto di Rene*

Non esiste alcuna esperienza relativa alla somministrazione di quinapril in pazienti sottoposti di recente a trapianto di rene. Pertanto, il trattamento con quinapril non è raccomandato.

#### Reazioni anafilattoidi

##### *Pazienti in Emodialisi*

In pazienti dializzati con membrane in poliacrilonitrile ad alto flusso ('AN69') e trattati contemporaneamente con un ACE-inibitore sono state osservate reazioni di tipo anafilattoide. Questa combinazione deve pertanto essere evitata, sia mediante l'uso di farmaci antiipertensivi alternativi o membrane alternative per emodialisi.

#### *Reazioni anafilattoidi in corso di aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)*

In rari casi, in pazienti in trattamento con ACE-inibitori, in corso di aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato, si sono manifestate reazioni anafilattoidi potenzialmente fatali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori prima di ciascuna seduta di aferesi. Questo metodo non deve quindi essere usato in pazienti trattati con ACE-inibitori.

#### *Desensibilizzazione*

Pazienti in terapia con ACE-inibitori, e sottoposti a trattamento di desensibilizzazione con veleno di imenotteri hanno manifestato reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, tali reazioni sono state evitate mediante sospensione temporanea degli ACE-inibitori, ma sono riapparse in seguito a un re-challenge accidentale.

#### *Ipersensibilità/Angioedema*

Raramente, in pazienti trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, quinapril compreso, è stato segnalato angioedema facciale, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe. I sintomi possono manifestarsi a lunga distanza dall'inizio del trattamento, ed in qualunque momento nel corso della terapia. In questi casi, il quinapril deve essere immediatamente sospeso e devono essere istituiti un trattamento e un controllo adeguati, per garantire la scomparsa totale dei sintomi prima di dimettere i pazienti. Anche nei casi in cui il gonfiore coinvolge soltanto la lingua e non esistono problemi respiratori, può essere necessaria un'osservazione prolungata, in quanto il trattamento con antiistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

In casi molto rari, sono stati segnalati esiti letali dovuti ad angioedema associato ad edema laringeo o edema linguale. Il coinvolgimento della lingua, della glottide o della laringe, particolarmente nei pazienti con anamnesi di interventi chirurgici alle vie respiratorie, può portare all'ostruzione delle vie aeree superiori. In questi casi, deve essere instaurata immediatamente una terapia d'urgenza, che può prevedere la somministrazione sottocutanea di una soluzione di adrenalina (1:1000 - da 0,3 a 0,5 ml) e/o il mantenimento della pervietà del tratto respiratorio. Il paziente deve rimanere sotto stretto controllo medico fino alla scomparsa totale ed accertata dei sintomi.

Si raccomanda prudenza nei pazienti con ipersensibilità accertata ad altri ACE-inibitori, e particolarmente in quelli con malattie ostruttive del tratto respiratorio. Nei pazienti con precedenti di angioedema non correlato a terapia con ACE-inibitori il rischio di angioedema conseguente a somministrazione di ACE-inibitori può essere maggiore (vedi paragrafo 4.3).

#### *Angioedema intestinale:*

L'angioedema intestinale è stato segnalato in pazienti trattati con ACE-inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolori addominali (con o senza nausea o vomito); in alcuni casi non vi era nessuna precedente anamnesi di angioedema facciale ed i livelli di C-1 esterasi erano normali. L'angioedema è stato diagnosticato tramite procedure che comprendevano la TAC addominale o gli ultrasuoni, o in chirurgia, e sintomi si sono risolti dopo l'interruzione dell'ACE-inibitore. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti trattati con ACE-inibitori che si presentano con dolori addominali.

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

Il quinapril quando in combinazione con un diuretico deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o epatopatia progressiva, poiché alterazioni minori dei fluidi e dell'equilibrio elettrolitico possono portare al coma epatico. Il metabolismo di quinapril a quinaprilato è normalmente dipendente dall'esterasi epatica. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica dovuta a un'alterazione della de-esterificazione del quinapril.

Raramente, agli ACE-inibitori è stata associata una sindrome che inizia con ittero colestatico ed evolve in necrosi epatica fulminante (in alcuni casi fatale). Il meccanismo di tale sindrome non è conosciuto. I pazienti che manifestano ittero livelli degli enzimi epatici chiaramente elevati degli enzimi epatici in corso di trattamento con ACE-inibitori devono sospendere quinapril ed essere seguiti in modo adeguato.

#### *Neutropenia / Agranulocitosi*

In corso di trattamento con ACE-inibitori in pazienti con ipertensione non complicata, sono stati riferiti casi di neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia e depressione midollare. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo interruzione del trattamento con ACE-inibitori.

Quinapril deve essere somministrato con estrema cautela in pazienti affetti da malattie vascolari del collagene, in terapia con immunosoppressori, in trattamento con allopurinolo o procainamide, o in caso di combinazione dei suddetti fattori di complicazione, particolarmente in presenza di una compromissione renale preesistente. In alcuni di questi pazienti si sono manifestate infezioni gravi, che in qualche caso non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva. Se quinapril viene somministrato a questi pazienti, si consiglia un controllo periodico della conta leucocitaria e/o di patologie renali, e va data istruzione ai pazienti di riferire qualsiasi segno di infezione.

#### *Differenze etniche*

È stato segnalato che i pazienti di razza nera che ricevono una terapia con ACE-inibitori presentano una maggiore incidenza di angioedema rispetto ai pazienti non neri. Va inoltre notato che in studi clinici controllati, gli ACE inibitori hanno un effetto sulla pressione arteriosa che è minore nei pazienti di razza nera rispetto agli altri.

#### *Tosse*

In corso di trattamento con ACE-inibitori sono stati segnalati casi di tosse. Questa tosse è tipicamente secca persistente e termina con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere considerata come parte della diagnosi differenziale di tosse.

#### *Chirurgia / Anestesia*

In pazienti sottoposti ad interventi chirurgici importanti o anestetizzati con agenti che determinano ipotensione, quinapril può bloccare la formazione di angiotensina Il conseguente al rilascio compensatorio di renina. L'eventuale ipotensione dovuta a tale meccanismo può essere corretta mediante espansione della volemia (vedere paragrafo 4.5).

#### *Iperkaliemia*

In alcuni pazienti trattati con ACE-inibitori, quinapril incluso, è stato osservato innalzamento dei livelli sierici di potassio. I pazienti in cui il rischio di sviluppare iperkaliemia comprendono quelli con insufficienza renale, diabete mellito, o quelli che assumono diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale da cucina contenenti potassio, o quelli che assumono altri medicinali il cui uso si associa ad innalzamento dei livelli sierici di potassio (p.e. eparina). Qualora l'uso concomitante dei suddetti agenti sia ritenuto necessario, si raccomanda un controllo costante del potassio sierico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Pazienti diabetici*

Nei pazienti diabetici, trattati con antidiabetici orali o insulina, gli ACE-inibitori possono accrescere la sensibilità all'insulina e sono stati associati ad ipoglicemia. Il controllo della glicemia deve essere attentamente monitorato in particolare nel corso del primo mese di trattamento con ACE-inibitori (vedi paragrafo 4.5).

#### *Litio*

Di norma, l'associazione di litio e quinapril non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

#### *Gravidanza*

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antiipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene accertata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### *Iperaldosteronismo primario*

Generalmente, i pazienti con iperaldosteronismo primario non rispondono agli agenti antiipertensivi che agiscono tramite il sistema renina-angiotensina. Pertanto, in tali pazienti, il trattamento con ACE-inibitori non è raccomandato.

#### *Lattosio*

Quinapril compresse rivestite con film contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit Lapp lattasi o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*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. Quest'interazione deve essere tenuta in considerazione se vengono prescritti insieme quinapril e tetracicline.



*Terapia diuretica concomitante:* pazienti trattati con diuretici, specialmente quelli in terapia diuretica iniziata di recente, 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 efficacemente minimizzati sia interrompendo il diuretico sia aumentando l'assunzione di sale prima della dose iniziale di quinapril. Se l'interruzione del diuretico non è possibile il paziente deve essere mantenuto sotto supervisione medica fino a due ore dopo la somministrazione della dose iniziale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

*Agenti che aumentano il potassio sierico:* quinapril è un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina in grado di ridurre i livelli di aldosterone, e ciò può determinare un lieve aumento del potassio sierico. Trattamenti concomitanti con diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sali di potassio devono essere usati con cautela e predisponendo un adeguato controllo della potassiemia, particolarmente in pazienti con compromissione della funzionalità renale, poiché spesso, riducendo la produzione di aldosterone, quinapril determina un aumento del potassio sierico.

*Chirurgia/anestesia:* benché non siano disponibili dati che dimostrano un'interazione tra quinapril ed agenti anestetici che inducono ipotensione, si deve usare 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).

*Litio:* aumenti dei livelli sierici del litio e sintomi di tossicità da litio sono stati segnalati in pazienti in terapia concomitante con litio ed ACE-inibitori, a causa dell'effetto iponatremico di questi agenti. Quinapril e litio devono essere 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.

*Farmaci anti-infiammatori non steroidei compreso acido acetilsalicilico  $\geq 3$  g/die:* in alcuni pazienti la somministrazione di agenti anti-infiammatori non steroidei 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 generalmente reversibili e compaiono specialmente in pazienti con funzione renale compromessa.

Oro

Reazioni nitritoidi (i sintomi includono arrossamento del volto, nausea, vomito e ipotensione) sono stati segnalati raramente in pazienti in terapia con oro iniettabile (aurotiomalato di sodio) e in concomitante terapia con ACE inibitori.

*Allopurinolo, agenti citostatici ed immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainamide:* la somministrazione concomitante di ACE-inibitori può portare ad un maggior rischio di leucopenia (vedere paragrafo 4.4).

*Alcool, barbiturici e narcotici:* può comparire potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

*Altri agenti anti-ipertensivi:* Ci può essere un effetto additivo o di potenziamento.  $\beta$ -bloccanti, metildopa e diuretici possono potenziare l'effetto ipotensivo di quinapril e devono essere usati solo sotto stretto controllo. In uno studio condotto in dose singola, la somministrazione concomitante di propranololo non ha influenzato la farmacocinetica di quinapril.

#### *Simpaticomimetici*

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto antiipertensivo degli ACE-inibitori.

*Antiacidi:* possono diminuire la biodisponibilità del Quinapril Mylan Generics 5 mg compresse rivestite con film.

*Medicinali antidiabetici (agenti ipoglicemizzanti orali ed insulina):* la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e medicinali antidiabetici (insulina, agenti ipoglicemizzanti orali) può potenziare l'effetto di riduzione della glicemia con rischio di ipoglicemia. Gli ACE-inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina. Tale evento è più probabile durante le prime settimane di trattamento concomitante e soprattutto in pazienti con compromissione renale. Può essere richiesto un aggiustamento del dosaggio dei medicinali antidiabetici. Il controllo glicemico deve essere attentamente monitorato in particolare durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altri agenti:*

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

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

### *Gravidanza.*

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

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

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

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

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

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

### *Allattamento*

Limitati dati di farmacocinetica dimostrano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di quinapril durante l'allattamento al seno non è raccomandato per i neonati pretermine e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è abbastanza esperienza clinica.

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, quinapril può essere assunto durante l'allattamento al seno, ma in questo caso il neonato deve essere seguito per la possibile comparsa di effetti indesiderati.

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

La capacità di impegnarsi in attività come l'uso di macchinari o di un veicolo a motore può essere compromessa, soprattutto quando si inizia la terapia con quinapril..

Quando si è alla guida di veicoli o si utilizzano macchinari, si deve tener presente che occasionalmente possono verificarsi capogiri o stanchezza, particolarmente all'inizio del trattamento o in caso di associazione con alcool.

### **4.8. Effetti indesiderati**

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati durante il trattamento con quinapril ed altri ACE-inibitori e le seguenti frequenze: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), comune ( $\geq 1/1,000$ ,  $<1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ) molto raro ( $\leq 1/10000$ ). Non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati più frequentemente segnalati rilevati in studi clinici controllati sono stati: 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%).

#### Infezioni e Infestazioni

Comune:	Faringite, rinite
Non comune:	Bronchite, infezione del prime vie respiratorie, infezioni delle vie urinarie, sinusite

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non nota: Agranulocitosi, anemia emolitica, neutropenia, trombocitopenia

### Patologie del sistema immunitario

<u>No n not a</u>	<u>Reazione anafilattoide</u>
-------------------------------	-------------------------------

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<u>Comu ne</u>	<u>Ipermagnesemia</u>
---------------------------------------------	--------------------	-----------------------

### Disturbi psichiatrici

Comune: Insonnia  
Non comune: Stato confusionale, depressione, nervosismo

### Patologie del sistema nervoso

Comune: Vertigini, cefalea, parestesie  
Non comune: Attacco ischemico transitorio, sonnolenza.  
Raro: Disturbi dell'equilibrio, sincope  
Non nota: Emorragia cerebrale

### Patologie dell'occhio:

Non comune: Ambliopia  
Molto raro: Vista annebbiata, ambliopia

### Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: Vertigini, tinnito.

### Patologie cardiache:

Non comune: Palpitazioni, angina pectoris, infarto del miocardio, tachicardia

### Patologie vascolari

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

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune:	Dispnea, tosse
Non comune:	Gola secca
Raro	Polmonite eosinofilica
Non nota:	Broncospasmo. In singoli casi, ostruzione delle vie aeree superiori da angioedema (che può essere fatale).

Patologie gastrointestinali:

Comune:	Nausea, vomito, diarrea, dispepsia, dolore addominale
Non comune:	Flatulenza. secchezza della bocca
Raro	Glossite, stipsi, digeusia.
Molto raro	Ileo, angioedema del piccolo intestino
Non nota	Pancreatite - segnalata raramente nei pazienti trattati con ACE-inibitori; in alcuni casi ciò si è rivelato fatale

Patologie epatobiliari:

Non nota	Epatite, ittero colestatico,
----------	------------------------------

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune:	Angioedema, prurito, eruzione cutanea, iperidrosi
Raro:	Eritema multiforme, pemfigo, orticaria.
Molto raro	Dermatite psoriasiforme
Non nota	Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa, alopecia, reazioni di fotosensibilità. Le patologie della cute possono essere associate a febbre, dolori muscolari e articolari (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), infiammazione dei tessuti sierosi e alcuni cambiamenti nei parametri di laboratorio (eosinofilia, leucocitosi e/o anticorpi antinucleo aumentati, velocità di eritrosedimentazione aumentata).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: Mialgia, mal di schiena

Patologie renali ed urinari:

Non comune: Proteinuria (talvolta accompagnata da deterioramento della funzione renale), compromissione renale.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: Disfunzione erettile, impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione:

Comune: Affaticamento, astenia, dolore toracico

Non comune: Edema generalizzato, febbre, edema periferico

Analisi di laboratorio

Comune: Aumento della creatininemia, aumento dell'uricemia\*

Non comune: Diminuzione dell'emoglobina, diminuzione dell'ematocrito, diminuzione dell'ematocrito e WCXC, aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina nel sangue. Nei pazienti affetti da una deficienza congenita da G-6-PDH sono stati segnalati, singoli casi di anemia emolitica.

\* Tali aumenti sono più probabili in pazienti sottoposti a terapia concomitante con diuretici rispetto a quelli in monoterapia con quinapril. Questi aumenti rilevati si invertono spesso con il proseguire della terapia.

Raramente, è stata segnalata una sindrome con febbre, sierosite, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, positività alla titolazione ANA, SR-elevazione, eosinofilia e leucocitosi.

Ginecomastia e vasculite sono state segnalate con altri ACE-inibitori e non si può escludere che tali effetti indesiderati siano classe specifici.

#### **4.9. Sovradosaggio**

La LD50 orale di quinapril nei topi e nei ratti varia da 1440 al 4280 mg/kg.

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio con quinapril. Le manifestazioni cliniche più probabili sono sintomi attribuibili a grave ipotensione, che devono normalmente essere trattati con l'espansione di volume per via endovenosa.

### *Sintomi*

I sintomi di sovradosaggio consistono in ipotensione grave, shock, torpore, bradicardia, disturbi elettrolitici ed insufficienza renale.

### *Trattamento*

Il trattamento è sintomatico e di supporto, consistente in un trattamento medico stabilito.

In caso di ingestione recente, si devono adottare misure atte ad impedire l'assorbimento (p.e. lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e solfato di sodio entro 30 minuti dall'assunzione) e ad accelerare l'eliminazione.

L'emodialisi e la dialisi peritoneale hanno scarso effetto sull'eliminazione di quinapril e quinaprilato. In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione anti-shock, e occorre prontamente procedere ad un'integrazione salina e volemica. Occorre considerare la possibilità di trattamento con angiotensina-II. Bradicardia o estese reazioni vagali devono essere trattate con atropina. Considerare la possibilità di usare un pacemaker.

## **5 Proprietà farmacologiche**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Classe farmacoterapeutica: ACE inibitori  
Codice ATC: C09AA06

In uno studio clinico randomizzato con dosi target di 2.5, 5, 10 e 20 mg di quinapril, in 112 bambini e adolescenti con ipertensione o con normale pressione sanguigna alta, per 8 settimane (2 settimane in doppio cieco ed un prolungamento di 6 settimane), è stata notata solamente una riduzione della pressione sistolica sanguigna in tutti i gruppi di trattamento al termine di sole 2 settimane. Per la pressione arteriosa sistolica (obiettivo di efficacia secondario), solo alla settimana 2 c'è stata una risposta dose lineare statisticamente significativa a seguito dei trattamenti con una differenza significativa tra il quinapril 20 mg QD e gruppi di trattamento con placebo.

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

Quinapril è un profarmaco che viene idrolizzato a quinaprilato, il metabolita attivo, che è un inibitore potente e ad azione prolungata dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) in plasma e tessuti. L'ACE catalizza la conversione di angiotensina I in angiotensina II, un potente vasocostrittore. L'inibizione dell'ACE determina una riduzione delle concentrazioni di angiotensina-II e della secrezione di aldosterone; è probabile che sia inibito anche il metabolismo della bradichinina. Nel corso di studi clinici, quinapril ha dimostrato di avere un effetto neutro sui lipidi e nessun effetto significativo sul metabolismo del glucosio. Quinapril riduce le resistenze vascolari totali periferiche e quelle arteriose renali.

In generale, nel flusso ematico renale o nella frazione di filtrazione glomerulare non vi sono variazioni cliniche significative. Il quinaprilato determina riduzione della pressione sanguigna in posizione prona, seduta e ortostatica. Alle dosi raccomandate, l'effetto massimo è raggiunto entro 2-4 ore. L'ottenimento del massimo effetto ipotensivo può richiedere, in alcuni pazienti, 2-4 settimane di terapia. In modelli animali sperimentali di ipertensione è stata osservata una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Non esistono dati di morbilità/mortalità.

Se necessario, quinapril può essere somministrato insieme ad altri ipotensivi. Il trattamento concomitante con diuretici tiazidici aumenta l'effetto ipotensivo di quinapril.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La biodisponibilità del quinaprilato, il metabolita attivo, è pari al 30-40% della dose di quinapril somministrata oralmente. La concentrazione plasmatica massima è raggiunta dopo circa 2 ore. L'assorbimento di quinapril non è influenzato dall'assunzione contemporanea di alimenti, ma cibi ad alto contenuto di grassi possono ridurre la capacità di assorbimento. Circa il 97% della sostanza attiva è legato alle proteine plasmatiche. A dosi ripetute, il quinaprilato ha un'emivita di 3 ore. Lo steady-state è raggiunto in 2-3 giorni. Il quinaprilato è eliminato principalmente per via renale, immodificato. La clearance è di 220 ml/min. La dialisi non influenza significativamente l'eliminazione di quinapril. In pazienti con insufficienza renale, quinapril non è stato rilevato nel dializzato e per quanto riguarda il metabolita quinaprilato, dopo dialisi peritoneale è stato rilevato il 2,5% circa della dose e dopo emodialisi il 5,4%.

In pazienti con insufficienza renale, l'emivita del quinaprilato è più lunga e la concentrazione plasmatica risulta aumentata (vedere paragrafo 4.2). In pazienti con insufficienza epatica grave, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni di quinaprilato, conseguente a riduzione dell'idrolisi di quinapril.

La farmacocinetica del quinapril è stata studiata in uno studio a dose singola (0,2 mg/kg) in 24 bambini di età compresa tra 2.5 mesi a 6.8 anni e uno studio a dose multipla (0,016-0,468 mg/kg) in 38 bambini di età compresa tra 5-16 anni, peso di 66-98 kg in media.



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

#### *Allattamento*

Dopo una singola dose orale di 20 mg di quinapril in sei donne che allattavano, il L/P (rapporto latte/plasma) per quinapril era 0,12. Quinapril non era riscontrato nel latte 4 ore dopo la somministrazione della dose. Livelli nel latte di quinaprilato erano irrilevabili (<5 µg/L) in tutto il periodo esaminato. E' stimato che un neonato allattato al seno riceverebbe circa 1,6 % della dose materna di quinapril aggiustata per il peso.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, i dati preclinici non evidenziano particolari rischi per l'uomo. Studi di tossicità riproduttiva indicano che nel ratto il quinapril non ha alcun effetto negativo su fertilità e riproduzione e non si dimostra teratogeno. La classe degli ACE-inibitori si è dimostrata fetotossica (determinando lesioni e/o morte del feto) se tali farmaci sono somministrati nel corso del secondo e del terzo trimestre di gravidanza.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo delle compresse

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Ossido di magnesio  
Crospovidone di Tipo A  
Magnesio stearato

#### Rivestimento

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Polisorbato 80

Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Diossido di titanio (E171)

## **6.2. Incompatibilità**

Non applicabile

## **6.3. Validità**

36 mesi

## **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25° C. Conservare nel contenitore originale.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in poliammide/alluminio/PVC contenente 10, 14, 28, 30, 50, 60 o 100 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6. Istruzioni per l'uso**

Nessuna speciale istruzione

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 - 20124 Milano, Italia

## **8. Numero di autorizzazione all'immissione in commercio**

5 mg compresse rivestite con film 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401015/M

5 mg compresse rivestite con film 14 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401027/M

5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401039/M

5 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401041/M

5 mg compresse rivestite con film 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401054/M

5 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401066/M

5 mg compresse rivestite con film 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL AIC n. 037401078/M

## **9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Maggio 2007

## **10. Data di revisione del testo**

25 Ottobre 2012