

Foglio illustrativo

## **NORAQUIN 20 mg + 12,5 mg compresse rivestite con film**

### **Quinapril cloridrato + Idroclorotiazide**

#### **CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA**

Inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e diuretico.

#### **INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

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

#### **CONTROINDICAZIONI**

NORAQUIN è controindicato nei seguenti casi:

- pazienti con ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti, inclusi pazienti con storia di angioedema associato a precedente terapia con ACE inibitori;
  - donne in gravidanza accertata o presunta e nelle donne in età fertile che non adottano adeguate misure contraccettive (vedere *Precauzioni per l'uso* e *Avvertenze speciali*);
  - donne al secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere *Precauzioni per l'uso* e *Avvertenze speciali*);
  - pazienti con edema angioneurotico ereditario/idiopatico;
  - pazienti con ridotta frazione di eiezione ventricolare;
  - pazienti con anuria o insufficienza renale grave;
  - pazienti con ipersensibilità ad altri medicinali sulfonamidi derivati.
- Se soffre di diabete o la sua funzione renale è compromessa ed è in trattamento con un medicinale che abbassa la pressione del sangue, contenente aliskiren.

#### **PRECAUZIONI PER L'USO**

NORAQUIN deve essere usato con cautela in pazienti con stenosi aortica.

#### **Reazioni allergiche:**

Reazioni allergiche possono verificarsi in pazienti con o senza storia di allergie o asma bronchiale quali ad esempio porpora, fotosensibilità, orticaria, angioite necrotizzante, distress respiratorio inclusi polmonite, edema polmonare e reazioni anafilattiche.

**Ipotensione:**

NORAQUIN può causare ipotensione sintomatica, solitamente non più frequente di quanto si osserva con l'impiego dei due farmaci somministrati in monoterapia.

Ipotensione sintomatica si verifica raramente in pazienti ipertesi non complicati.

Nei pazienti ipertesi in trattamento con quinapril, l'ipotensione si verifica con maggiore probabilità in presenza di ipovolemia/iposodiemia causata ad esempio da terapia con diuretici, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o ipertensione renino-dipendente grave.

NORAQUIN deve essere usato con cautela in pazienti sottoposti a terapia concomitante con altri anti-ipertensivi. La componente tiazidica di NORAQUIN può potenziare l'azione degli altri anti ipertensivi, specialmente dei bloccanti ganglionici o degli antagonisti dei recettori adrenergici periferici. Gli effetti anti-ipertensivi della componente tiazidica possono anche essere potenziati nei pazienti post-simpatectomizzati.

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

Nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio, associato o meno a insufficienza renale, la terapia dell'ipertensione arteriosa con ACE inibitori può causare un'eccessiva riduzione pressoria che può essere associata a oliguria, azotemia e in rari casi a insufficienza renale grave e decesso. La terapia con NORAQUIN deve essere iniziata sotto attento controllo medico e i pazienti devono essere seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che il dosaggio viene aumentato.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere NORAQUIN se sta assumendo uno dei seguenti medicinali usati per trattare la pressione alta del sangue:

- un "antagonista del recettore dell'angiotensina II" (AIIRA) (anche noti come sartani - per esempio valsartan, telmisartan, irbesartan), in particolare se soffre di problemi renali correlati al diabete.
- aliskiren"

Il medico può controllare la sua funzionalità renale, la pressione del sangue, e la quantità di elettroliti (ad esempio il potassio) nel sangue a intervalli regolari.

Vedere anche quanto riportato alla voce "Controindicazioni"

**Insufficienza cardiaca/cardiopatia:**

Nei soggetti sensibili, a causa dell'inibizione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è possibile prevedere alterazioni della funzionalità renale. In pazienti con grave insufficienza cardiaca, la cui funzionalità renale dipende dall'attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone, il trattamento con quinapril, può essere associato a oliguria e/o progressiva azotemia e, raramente, a insufficienza renale acuta e/o decesso.

### **Tosse**

La tosse è un evento associato all'uso di ACE inibitori. Tipicamente, la tosse è di tipo non-produttivo e persistente e si risolve con l'interruzione del trattamento. Tuttavia, la tosse indotta dagli ACE inibitori deve essere presa in considerazione nell'ambito della diagnosi differenziale di questo sintomo.

### **Nefropatia:**

NORAQUIN deve essere impiegato con cautela in pazienti con nefropatia. Nei casi di nefropatia grave i tiazidici possono indurre aumento dell'azotemia, mentre nei pazienti con nefropatia moderata (clearance della creatinina 10-20ml/min) i tiazidici sono generalmente inefficaci in alcuni pazienti e l'effetto di dosi ripetute può essere cumulativo.

Non esistono dati sufficienti nei pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <10 ml/min).

L'emivita del quinaprilato viene prolungata dalla riduzione della clearance della creatinina. I pazienti con una clearance della creatinina <60 mL/min richiedono un dosaggio iniziale di quinapril più basso (vedere *Dose, modo e tempo di somministrazione*). Il dosaggio in questi pazienti deve essere titolato verso l'alto in funzione della risposta terapeutica, sotto attento monitoraggio della funzionalità renale, sebbene gli studi iniziali non abbiano dimostrato che il quinapril induce un ulteriore peggioramento della funzionalità renale.

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

Alcuni pazienti ipertesi o con insufficienza cardiaca senza apparente patologia nefrovascolare preesistente hanno sviluppato aumenti dell'azotemia e della creatinina sierica (>1,25 volte il limite normale), generalmente di entità minima e transitori, in particolare quando quinapril è stato somministrato assieme ad un diuretico; ciò è stato osservato rispettivamente nel 4% e 3% dei pazienti in monoterapia. Questo può avvenire più probabilmente in pazienti con compromissione renale preesistente. In tal caso può essere richiesta una riduzione del dosaggio e/o l'interruzione del trattamento del diuretico e/o di quinapril.

### **Insufficienza epatica:**

NORAQUIN deve essere usato con cautela nei pazienti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva, in quanto il trattamento con tiazidici può causare minime alterazioni del bilancio idroelettrico che possono indurre coma epatico. Quinapril viene rapidamente deesterificato in quinaprilato (quinapril diacido, il principale metabolita), che negli studi sull'uomo e sugli animali, ha mostrato una potente azione di inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il metabolismo di quinapril dipende normalmente dall'esterasi epatica. Le concentrazioni di quinaprilato sono ridotte nei pazienti con cirrosi alcolica dovuta ad una ridotta deesterificazione del quinapril.

Raramente, gli ACE inibitori sono stati associati ad una sindrome che si presenta inizialmente con ittero colestatico ma che evolve sino a necrosi epatica fulminante (in alcuni casi fatale). I pazienti che durante la terapia con ACE inibitori presentano ittero o livelli evidentemente elevati di enzimi epatici devono interrompere la terapia con NORAQUIN e sottoporsi ad adeguato controllo medico.

*Reazioni immunomediate da farmaco / reazioni anafilattoidi:*

Desensibilizzazione: i pazienti che ricevono ACE inibitori durante il trattamento di desensibilizzazione per *hymenoptera venom* hanno presentato reazioni anafilattoidi tali da costituire pericolo per la vita. In questi pazienti tali reazioni sono state evitate con l'interruzione temporanea dell'assunzione di ACE inibitori, ma sono ricomparse in caso di ri-esposizione involontaria al farmaco.

L'utilizzo dei tiazidici è stato associato a Sindrome di Stevens-Johnson e alla comparsa o esacerbazione di lupus eritematoso sistemico.

**Angioedema:**

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

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

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

I pazienti con storia di angioedema non correlato alla terapia con ACE inibitori possono presentare un maggiore rischio di comparsa di angioedema se sono in trattamento con ACE inibitori (vedere *Controindicazioni*).

**Angioedema dell'intestino**

Angioedema dell'intestino è stato segnalato in pazienti trattati con ACE inibitori. Questi pazienti hanno presentato dolore addominale (con o senza nausea o

vomito); in alcuni casi non si è rilevata storia pregressa di angioedema del viso e i livelli di C-1 esterasi sono risultati normali. L'angioedema è stato diagnosticato attraverso esami, quali la tomografia assiale computerizzata (TAC) addominale o gli ultrasuoni o in occasione di un intervento chirurgico e i sintomi si sono risolti dopo interruzione della terapia con ACE inibitori. L'angioedema intestinale deve essere incluso nella diagnosi differenziale dei pazienti in trattamento con ACE inibitori che presentano dolori addominali.

### **Differenze etniche:**

Nei pazienti di colore in terapia con ACE inibitori è stata riportata una maggiore incidenza di angioedema rispetto a pazienti di razza caucasica. Gli studi clinici controllati hanno evidenziato un minore effetto sulla pressione degli ACE inibitori nei pazienti di colore rispetto ai pazienti bianchi.

### **Emodialisi e LDL aferesi:**

I pazienti emodializzati con membrane ad alto flusso di poliacrilonitrile (AN69) manifestano reazioni anafilattoidi con maggiore probabilità se sono in trattamento con ACE inibitori. Tale combinazione va pertanto evitata utilizzando medicinali anti-ipertensivi alternativi o membrane per emodialisi alternative. Reazioni simili sono state osservate durante l'[aferesi delle LDL con destrano-solfato](#).

Tale metodo non deve essere pertanto usato in pazienti in trattamento con ACE inibitori.

### **Squilibrio degli elettroliti sierici**

I pazienti che ricevono NORAQUIN devono essere monitorati per eventuali segnali clinici di alterazione del bilancio idro-elettrolitico indotto da tiazidici. In tali pazienti deve essere effettuata una verifica periodica degli elettroliti sierici (in particolare sodio e potassio). Poichè il quinapril riduce la produzione di aldosterone, la sua associazione con idroclorotiazide può attenuare la perdita di potassio indotta dal diuretico.

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

### **Ipokaliemia:**

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

### **Iperkaliemia:**

I pazienti devono essere informati di non utilizzare dosi integrative di potassio o di sostituti del sale contenenti potassio senza prima consultare il medico (vedere *Interazioni*).

### **Ipoglicemia e Diabete:**

Nei pazienti diabetici gli ACE inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina; nei pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina il loro impiego è stato associato a ipoglicemia. E' indispensabile un attento monitoraggio della glicemia (vedere *Interazioni*).

### **Neutropenia/Agranulocitosi:**

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

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

### **Chirurgia/Anestesia**

In pazienti sottoposti a interventi chirurgici maggiori o ad anestesia con agenti che inducono ipotensione, il quinapril può bloccare la formazione di angiotensina II conseguente alla liberazione compensatoria di renina. Se si manifesta ipotensione e si ritiene che sia stata indotta da questo meccanismo può essere corretta attraverso l'espansione della volemia.

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

L'idroclorotiazide, un sulfonamide, può causare una reazione idiosincratca che porta ad una miopia transitoria acuta e a un glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi includono un notevole calo dell'acuità visiva o dolore oculare che solitamente si manifesta entro alcune ore o settimane dall'inizio della terapia con idroclorotiazide. Il glaucoma ad angolo chiuso, se non curato, può portare alla perdita permanente della vista. Il trattamento principale consiste nell'interruzione immediata della terapia con idroclorotiazide.

Se l'ipertensione intraoculare persiste, può essere necessario prendere in considerazione il trattamento medico di urgenza o l'intervento chirurgico. I fattori che espongono al rischio di glaucoma acuto ad angolo chiuso possono includere un'anamnesi positiva per allergia alle penicilline o ai sulfonamidi.

### **Gravidanza:**

NORAQUIN è controindicato in gravidanza. NORAQUIN deve essere somministrato a donne in età fertile solo se la probabilità di concepimento è remota e le pazienti sono state informate dei potenziali rischi per il feto (vedere *Controindicazioni e Avvertenze speciali*).

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere *Controindicazioni e Avvertenze speciali*).

## **INTERAZIONI**

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

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

La somministrazione contemporanea con un prodotto medicinale avente la stessa composizione quali-quantitativa (in termini di principi attivi) di NORAQUIN ha dimostrato di ridurre l'assorbimento delle tetracicline in volontari sani del 28-37% a causa della presenza di magnesio carbonato nella formulazione. Si raccomanda di evitare l'uso concomitante di tetracicline. Questa interazione deve essere presa in considerazione in caso di prescrizione sia di NORAQUIN che di tetracicline.

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

NORAQUIN contiene un diuretico tiazidico che tende ad aumentare l'escrezione di potassio nelle urine ma contiene anche un ACE inibitore che tende a conservare il potassio abbassando i livelli di aldosterone. Non è pertanto consigliabile aggiungere regolarmente diuretici risparmiatori di potassio o integratori di potassio in quanto ciò potrebbe causare un aumento della potassiemia.

### **Altri diuretici:**

NORAQUIN contiene un diuretico. L'impiego concomitante di un altro diuretico può avere un effetto additivo; inoltre, i pazienti in trattamento con diuretici, specialmente i pazienti con deplezione volemica e/o di sali, possono manifestare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa all'inizio della terapia o quando la posologia dell'ACE-inibitore viene aumentata.

### **Altri antiipertensivi:**

Possono verificarsi effetti additivi o di potenziamento se NORAQUIN viene somministrato insieme ad altri farmaci antiipertensivi quali nitrati o vasodilatatori.

Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose e/o prendere altre precauzioni:

Se sta assumendo un antagonista del recettore dell'angiotensina II (AIIIRA) o aliskiren (vedere anche quanto riportato alla voce "Controindicazioni" e "Precauzioni per l'uso")

### **Chirurgia/Anestesia:**

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

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

### **Litio:**

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

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

### **Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) inclusi inibitori selettivi della COX-2:**

L'effetto antiipertensivo degli ACE inibitori, incluso il quinapril, può essere attenuato dai FANS. In alcuni pazienti la somministrazione di un FANS può ridurre gli effetti diuretici, natriuretici ed antiipertensivi dei diuretici dell'ansa, dei diuretici risparmiatori di potassio e diuretici tiazidici, e può ridurre gli effetti anti-ipertensivi degli ACE inibitori. E' stato inoltre descritto che i FANS e gli ACE inibitori hanno un effetto additivo nell'aumentare il potassio sierico.

Nei pazienti anziani, con deplezione volêmica (inclusi pazienti in terapia con diuretici) o con compromissione della funzionalità renale, la somministrazione di FANS, inclusi inibitori selettivi della COX-2, in associazione con ACE inibitori, compreso il quinapril, può portare al peggioramento della funzionalità renale, con possibile sviluppo di insufficienza renale acuta.

Tutti questi effetti sono generalmente reversibili e si verificano con maggiore probabilità in pazienti con funzionalità renale compromessa.

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



### **Corticosteroidi, ACTH:**

E' stata osservata una marcata riduzione degli elettroliti, in particolare ipokaliemia.

### **Simpaticomimetici:**

I simpaticomimetici possono ridurre l'effetto anti-ipertensivo degli ACE-inibitori; i pazienti devono pertanto essere attentamente monitorati per avere conferma che l'effetto desiderato sia stato raggiunto.

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

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

La somministrazione concomitante di questi farmaci con ACE-inibitori può aumentare il rischio di leucopenia.

### **Alcool, barbiturici o narcotici:**

Può verificarsi un potenziamento dell'ipotensione ortostatica.

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

A causa del potenziale rischio di ipokaliemia, occorre cautela quando idrocloritiacide viene somministrata insieme a medicinali come i glicosidi digitalici o agenti associati a torsione di punta.

### **Antacidi:**

Gli antiacidi possono ridurre la biodisponibilità di NORAQUIN.

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

Nei pazienti diabetici gli ACE inibitori possono aumentare la sensibilità all'insulina e sono stati associati a ipoglicemia in pazienti trattati con antidiabetici orali o insulina. La glicemia deve essere attentamente monitorata (vedere *Avvertenze Speciali*).

## **AVVERTENZE SPECIALI**

### **Gravidanza e allattamento**

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

### **Gravidanza:**

NORAQUIN è controindicato durante la gravidanza (vedere *Controindicazioni*). Gli ACE inibitori possono causare morbilità e mortalità fetale e neonatale quando somministrati a donne in gravidanza. Se durante il trattamento con NORAQUIN viene accertato uno stato di gravidanza, la terapia deve essere interrotta.

### **ACE inibitori:**

L'uso di ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere *Precauzioni per l'uso*). L'uso di ACE inibitori è controindicato durante il

secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere *Controindicazioni e Precauzioni per l'uso*).

I dati epidemiologici relativi al rischio teratogeno a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non forniscono risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere ad un trattamento antiipertensivo alternativo, con comprovato profilo di sicurezza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

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

L'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo e terzo trimestre induce tossicità fetale nell'uomo (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia). 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 *Controindicazioni e Precauzioni per l'uso*).

I bambini esposti agli ACE-inibitori durante la gravidanza possono presentare maggior rischio di malformazioni del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale. Ci sono state anche segnalazioni di nascita prematura, ipotensione, alterazioni della funzionalità renale (inclusa insufficienza renale), ipoplasia cranica, oligoidramnios, contratture degli arti, deformazioni cranio-facciali, ipoplasia polmonare, crescita intrauterina ritardata, pervietà del dotto arterioso, morte fetale e/o morte neonatale, associate all'utilizzo materno di ACE-inibitori.

I pazienti e i medici devono essere consapevoli che l'oligodramnios può non manifestarsi fino a che il feto non abbia subito un danno irreversibile.

I neonati esposti ad ACE-inibitori *in utero* devono essere tenuti sotto osservazione per ipotensione, oliguria e iperkaliemia. In caso di oliguria, devono essere attuate misure di supporto della pressione arteriosa e della perfusione renale.

### **Idroclorotiazide:**

L'esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, soprattutto durante il primo trimestre, è limitata. Gli studi sugli animali sono insufficienti. Idroclorotiazide passa attraverso la placenta. Sulla base del meccanismo di azione farmacologico di idroclorotiazide, il suo uso durante il secondo e terzo trimestre può compromettere la perfusione feto-placentare e può avere effetti sul feto e sul neonato come ittero, alterazioni dell'equilibrio elettrolitico e trombocitopenia. Idroclorotiazide non deve essere usato per l'edema gestazionale, ipertensione gestazionale o preeclampsia a causa del rischio di abbassamento del volume plasmatico e ipoperfusione placentare, senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usato per l'ipertensione essenziale nelle donne in gravidanza ad eccezione di rare situazioni in cui nessun altro trattamento può essere utilizzato.

I tiazidici attraversano la barriera placentare e sono ritrovati nel cordone ombelicale. Gli effetti non teratogeni per il feto includono l'ittero fetale o neonatale, la trombocitopenia ed eventuali altri effetti avversi che compaiono nell'adulto.

Non sono stati condotti studi ben controllati e adeguati sull'utilizzo di quinapril/idroclorotiazide nelle donne in gravidanza.

### **Allattamento:**

Informare il medico se si sta allattando al seno o sta per iniziare ad allattare al seno. NORAQUIN non è raccomandato per madri che stanno allattando.

Gli ACE-inibitori, incluso quinapril, sono escreti nel latte materno in quantità limitata. I tiazidici passano nel latte materno.

A causa dei potenziali gravi rischi sui lattanti, occorre valutare se la madre debba interrompere la terapia con quinapril/idroclorotiazide oppure l'allattamento al seno, tenendo in considerazione l'importanza della terapia per la madre.

### **Quinapril:**

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

Nei neonati più grandi, se ritenuto necessario per la madre, NORAQUIN può essere assunto durante l'allattamento, ma in questo caso il neonato deve essere controllato per la possibile comparsa di effetti avversi.

### **Idroclorotiazide:**

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

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

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

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questi medicinali.

**Per chi svolge attività sportiva:** l'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

## **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

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

### **Adulti**

**Nei pazienti non in terapia diuretica**, la dose iniziale raccomandata di NORAQUIN è di mezza compressa al giorno.

La dose normale di mantenimento è di una compressa al giorno.

Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 2 compresse 1 volta al giorno.

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

I pazienti già in trattamento con un diuretico possono sviluppare ipotensione sintomatica dopo la prima somministrazione di quinapril da solo o in associazione. Nei pazienti in trattamento diuretico è importante, se possibile, sospendere il diuretico almeno 2-3 giorni prima di assumere NORAQUIN. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di NORAQUIN.

Nei pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale, la terapia con ACE-inibitori può causare una eccessiva riduzione della pressione arteriosa.

In generale, dal momento che NORAQUIN può causare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima somministrazione, nei pazienti ipertesi complicati e non, compresi quelli con deplezione volêmica ed elettrolitica, la terapia deve essere iniziata sotto controllo medico e i pazienti vanno seguiti accuratamente per le prime due settimane di trattamento e ogni volta che venga aumentato il dosaggio.

### **Pazienti anziani**

Negli anziani la dose iniziale non deve essere superiore a più di 5 mg di quinapril e deve essere attentamente stabilita dal medico.

La dose dovrebbe essere tenuta più bassa possibile compatibilmente con l'ottenimento di un controllo adeguato della pressione arteriosa.

### **Pazienti con insufficienza renale o sottoposti a dialisi**

NORAQUIN non deve essere usato come terapia iniziale in pazienti con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 30-60 ml/min.), ma solo dopo titolazioni dei singoli componenti, impiegando come dose iniziale 5mg di quinapril.

Quando è richiesta una terapia con quinapril associato al diuretico in pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min.) un diuretico dell'ansa è preferibile ad un tiazidico e pertanto in questi pazienti non è raccomandato NORAQUIN.

### **Uso nei bambini**

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

### **Modo di somministrazione**

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

## **SOVRADOSAGGIO**

Non sono disponibili dati riguardanti sovradosaggio di NORAQUIN nell'uomo.

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

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

Non sono disponibili informazioni specifiche sul trattamento del sovradosaggio di NORAQUIN.

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

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di NORAQUIN, si rivolga al medico o al farmacista.  
In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di NORAQUIN avvertite immediatamente il medico o rivolgetevi al più vicino ospedale.

### **EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, NORAQUIN può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati e segnalati durante il trattamento con quinapril/idroclorotiazide con le seguenti frequenze: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Agranulocitosi**, anemia emolitica*, neutropenia**, trombocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni anafilattoidi*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperkalemia**
Disturbi psichiatrici	Comune	Insonnia*
	Non comune	Confusione*, depressione*, nervosismo*

Patologie del sistema nervoso	Comune	Capogiri* cefalea*, sonnolenza*
	Non comune	Parestesia*, attacco ischemico transitorio*
	Raro	Disturbi dell'equilibrio
	Non nota	Emorragia cerebrale*
Patologie dell'occhio	Non comune	Ambliopia*
	Molto raro	Visione offuscata*
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito*, vertigini*
Patologie cardiache	Non comune	Angina pectoris**, tachicardia*, palpitazioni*
	Comune	Infarto del miocardio*
	Non nota	Aritmia
Patologie vascolari	Comune	Vasodilazione*
	Non comune	Ipotensione*, sincope*
	Non nota	Ipotensione posturale*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Bronchite, tosse*, faringite*, rinite*, infezione delle alte vie respiratorie
	Non comune	Dispnea*, sinusite
	Raro	Polmonite eosinofila**, edema angioneurotico
	Non nota	Broncospasmo*
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale*, diarrea*, dispepsia*, nausea*, vomito*
	Non comune	Flatulenza*, secchezza della bocca o della gola*, alterazione del gusto*
	Raro	Costipazione, glossite
	Molto raro	Ileo*, angioedema intestinale
	Non nota	Pancreatite*
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite*, ittero colestatico*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Alopecia*, fotosensibilità* prurito*, rash*, angioedema**, aumento della traspirazione**

	Raro	Modificazioni cutanee che possono essere associate a febbre, dolore muscolare e delle articolazioni (mialgia, artralgia, artrite), infiammazione vascolare (vasculite), eruzione simile a psoriasi*
	Molto raro	Orticaria*
	Non nota	Necrolisi epidermica tossica*, eritema multiforme*, dermatite esfoliativa*, pemfigo*, porpora, sindrome di Stevens Johnson*, infiammazioni dei tessuti sierosi e alcune variazioni nei valori di laboratorio (eosinofilia* e/o elevati titoli anticorpi antinucleari (ANA)*, elevata velocità di eritrosedimentazione (VES)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alla schiena*, mialgia*, iperuricemia*, gotta*
	Non comune	Artralgia*
Patologie renali e urinarie	Non comune	Disfunzione renale*, proteinuria, infezioni del tratto urinario
	Non nota	Nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Impotenza*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Astenia*, dolore al petto*, affaticamento*
	Non comune	Febbre*, edema generalizzato*, edema periferico*
Esami diagnostici	Comune	Aumento della creatininemia*, aumento dell'azotemia*#
	Non nota	Aumento del colesterolo* e dei livelli dei trigliceridi* Diminuzione dell'ematocrito* e della conta dei globuli bianchi (WCC)*così come un aumento degli enzimi epatici e della bilirubina sierica. Nei pazienti con deficit congenito di Glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G-6-PDH), sono stati riportati casi di anemia emolitica*

Infezioni e infestazioni	Non comune	Infezioni virali
Patologia endocrina	Non comune	Il fabbisogno di insulina nei pazienti diabetici può essere alterato dai tiazidici e può diventare manifesto un diabete mellito latente*

# Tali aumenti sono più probabili nei pazienti che ricevono terapia concomitante con diuretici rispetto a quelli in monoterapia con quinapril. Tali aumenti osservati spesso regrediscono con il proseguo della terapia.

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

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

Risultati di test clinici di laboratorio:

Elettrolitici sierici: (vedere Avvertenze Speciali).

Uricemia, glicemia, magnesemia, PBI analisi della funzione paratiroidea e calcemia: (vedere Avvertenze Speciali).

Analisi ematologiche: (vedere Avvertenze Speciali).

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

## **SCADENZA E CONSERVAZIONE**

**Scadenza:** vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza del prodotto indicata sulla confezione si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

**Attenzione:** non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici.

Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.



TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.

### **COMPOSIZIONE**

**Una compressa divisibile contiene:**

**Principi attivi:** quinapril cloridrato 21,66 mg (pari a 20 mg di quinapril) + idroclorotiazide 12,5 mg

**Eccipienti:** magnesio carbonato, lattosio, povidone, crospovidone, magnesio stearato. Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido, idrossipropilcellulosa, macrogol 400, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

### **FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compresse rivestite con film

Scatole da 14 compresse divisibili, in blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Benedetti & Co. S.p.A., Via Bolognese, 250 - 51020 Pistoia

### **PRODUTTORE E CONTROLLORE FINALE**

APL Swift Services (Malta) Limited

HF26, Hal Far Industrial Estate, Hal Far, Birzebbugia, BBG 3000, Malta

### **REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO**

16 gennaio 2013