

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA 20 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Compresse rivestite con film 20 mg/12,5 mg
Una quantità di quinapril cloridrato equivalente a 20 mg di quinapril.
Idroclorotiazide 12,5 mg.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

Compresa ovale, biconvessa, di colore rosa, dotata di linea di frattura su entrambi i lati e con la lettera "I" impressa su un lato. Dimensioni 5,8 x 11,3 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale.

Questa associazione di dose fissa è indicata per i pazienti nei quali la somministrazione del solo quinapril o del solo idroclorotiazide non consente un adeguato controllo della pressione arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Adulti

Nei pazienti non in terapia diuretica, la dose iniziale raccomandata di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA 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 QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA.

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 QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA. Se questo non è possibile, iniziare con bassi dosaggi di quinapril e idroclorotiazide (se inferiori a mezza compressa di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA, occorre utilizzare altri medicinali).

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 QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA può causare ipotensione sintomatica, specialmente dopo la prima somministrazione, nei pazienti ipertesi complicati e non, compresi quelli con deplezione volemica 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

QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA 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 5 mg 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 QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA.

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità a quinapril, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o a qualunque altro ACE-inibitore.
- L'uso concomitante di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da

diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

- Ipersensibilità all'idroclorotiazide o ad altri derivati sulfonamidici.
- Anamnesi di angioedema associato a precedente terapia con ACE-inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario o idiopatico.
- Grave compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina <30 ml/min).
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Quinapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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.

Quinapril

Ipotensione sintomatica

L'ipotensione sintomatica si osserva raramente nei pazienti con ipertensione non complicata. Nei soggetti ipertesi ai quali si somministra quinapril, l'ipotensione sintomatica è più probabile che si verifichi nei pazienti con deplezione volêmica conseguente per esempio a terapia diuretica, dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o che presentano grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). È stata osservata ipotensione sintomatica nei pazienti con insufficienza cardiaca, associata o meno ad insufficienza renale. Questa può insorgere con maggiore probabilità nei pazienti affetti dalle forme più gravi di insufficienza cardiaca, rispecchiate dall'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, dall'iponatremia o dalla compromissione della funzionalità renale. Nei pazienti ad aumentato rischio di ipotensione sintomatica, è necessario uno stretto monitoraggio al momento dell'istituzione della terapia e in occasione degli aggiustamenti posologici. Simili considerazioni si applicano ai pazienti con cardiopatia ischemica o cerebrovasculopatia, nei quali un eccessivo calo della pressione arteriosa può provocare un infarto miocardico o un evento cerebrovascolare.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere posto in posizione supina e, se necessario, deve essergli somministrata soluzione fisiologica tramite infusione endovenosa. Una risposta ipotensiva transitoria non costituisce una

controindicazione a ulteriori somministrazioni, che possono essere riprese senza difficoltà una volta che la pressione arteriosa sia risalita in seguito all'aumento della volemia.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca che presentano valori normali o bassi della pressione arteriosa, il quinapril può provocare un ulteriore calo della pressione sanguigna sistemica. Questo effetto è prevedibile e non richiede solitamente la sospensione del trattamento. Qualora l'ipotensione divenga sintomatica, può rendersi necessaria una riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o del quinapril.

Stenosi mitralica e aortica / cardiomiopatia ipertrofica

Al pari di altri ACE-inibitori, il quinapril deve essere somministrato con cautela ai pazienti che presentano stenosi mitralica e ostruzioni all'efflusso dal ventricolo sinistro quali stenosi aortica o cardiomiopatia ipertrofica.

Compromissione della funzionalità renale

Nei casi di compromissione della funzionalità renale (*clearance* della creatinina < 80 ml/min), il dosaggio iniziale di quinapril deve essere regolato in base alla *clearance* della creatinina che presenta il paziente (vedere paragrafo 4.2), e successivamente in funzione della risposta del paziente al trattamento. In tali pazienti, la normale pratica clinica prevede il monitoraggio di routine del potassio e della creatinina.

In taluni pazienti con stenosi bilaterale dell'arteria renale, o con stenosi monolaterale nei pazienti con un solo rene funzionante, trattati con ACE-inibitori, sono stati osservati aumenti dell'azotemia e della creatininemia, di solito reversibili con l'interruzione della terapia. Questo effetto è probabile che si verifichi soprattutto nei pazienti con insufficienza renale. La presenza anche di ipertensione nefrovascolare comporta l'aumento del rischio di ipotensione grave e di insufficienza renale. In tali pazienti, il trattamento deve essere istituito sotto stretta sorveglianza medica con dosi ridotte e attentamente valutate. Dal momento che il trattamento con diuretici può contribuire a produrre gli effetti sopra citati, esso deve essere interrotto e durante le prime settimane di terapia con quinapril è necessario monitorare la funzionalità renale.

In alcuni pazienti ipertesi senza apparente nefropatia preesistente si sono osservati aumenti, generalmente lievi e transitori, dell'azotemia e della creatininemia, soprattutto quando quinapril è stato somministrato in concomitanza a un diuretico. Tali episodi sono più probabili nei pazienti con preesistente compromissione della funzionalità renale. Possono rendersi necessari la riduzione della dose e/o la sospensione del diuretico e/o di quinapril.

Trapianto di rene

Non vi sono dati relativi alla somministrazione di quinapril nei pazienti recentemente sottoposti a trapianto renale. Pertanto il trattamento con quinapril non è raccomandato.

Pazienti emodializzati

Sono state riferite reazioni anafilattoidi nei pazienti dializzati con membrane ad alto flusso e in terapia concomitante con ACE-inibitori. In tali pazienti deve essere considerato l'utilizzo di un diverso tipo di membrana dialitica o una diversa classe di agenti antipertensivi.

Ipersensibilità/angioedema

Sono stati raramente riferiti angioedema del viso, delle estremità, delle labbra, della lingua, della glottide e/o della laringe nei pazienti trattati con ACE-inibitori, quinapril compreso. Questi episodi possono verificarsi in qualsiasi momento nel corso della terapia. In tali casi, la somministrazione di quinapril deve essere immediatamente interrotta e devono essere istituiti un trattamento e un monitoraggio adeguati per garantire che i sintomi si risolvano completamente prima di dimettere il paziente. Anche nei casi in cui l'edema interessi esclusivamente la lingua e in assenza di sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un periodo di osservazione prolungato poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Molto raramente, sono stati segnalati casi letali a seguito di angioedema associato ad edema della laringe o della lingua. L'interessamento della lingua, della glottide o della laringe, soprattutto nei pazienti con anamnesi di chirurgia delle vie aeree, può portare all'ostruzione di queste ultime. In tali casi deve essere tempestivamente istituita la terapia di emergenza. Questa può prevedere la somministrazione di adrenalina e/o il mantenimento della pervietà delle vie aeree. Il paziente deve essere tenuto sotto stretta sorveglianza medica fino a completa e duratura risoluzione dei sintomi.

La frequenza di episodi di angioedema causati dagli ACE-inibitori è superiore nei pazienti neri rispetto a quelli non neri.

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

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di quinapril. Il trattamento con quinapril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (ad es., rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE inibitore.

Inibitori di Neprilisina (NEP)

I pazienti che assumono in concomitanza inibitori di neprilisina (NEP) (ad es.

racecadotril) possono essere a maggior rischio di angioedema (ad esempio gonfiore delle vie aeree o della lingua, con o senza compromissione respiratoria).

Reazioni anafilattoidi durante aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL)

Raramente, i pazienti in terapia con ACE-inibitori durante l'aferesi delle lipoproteine a bassa densità (LDL) con destrano solfato hanno sviluppato reazioni anafilattoidi potenzialmente letali. Tali reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia a base di ACE-inibitori prima di ciascuna seduta di aferesi.

Desensibilizzazione

Alcuni pazienti in terapia con ACE-inibitori durante il trattamento desensibilizzante (es. veleno di imenotteri) hanno sviluppato reazioni anafilattoidi intense. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate con la temporanea sospensione degli ACE-inibitori, ma si ripresentavano se la somministrazione di tali medicinali veniva inavvertitamente ripresa.

Insufficienza epatica

In rari casi, gli ACE-inibitori sono stati associati ad una sindrome che esordisce con ittero olestatico ed evolve in necrosi epatica fulminante e (talvolta) morte. Il meccanismo alla base di tale sindrome non è chiaro. I pazienti in terapia con ACE-inibitori che sviluppino ittero o marcati innalzamenti degli enzimi epatici devono interrompere l'assunzione dell'ACE-inibitore e ricevere un'appropriate assistenza medica.

Neutropenia/agranulocitosi

Nei pazienti in terapia con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Nei pazienti con funzionalità renale nella norma e privi di altri fattori di complicazione, la neutropenia si verifica raramente. La neutropenia e l'agranulocitosi sono reversibili dopo sospensione dell'ACE-inibitore. Quinapril deve essere somministrato con estrema cautela nei pazienti con collagenopatie vascolari, in terapia immunosoppressiva, trattati con allopurinolo o procainamide, o che presentano una combinazione dei suddetti fattori di complicazione, specialmente in caso di preesistente compromissione della funzionalità renale. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi, che in qualche caso non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se il quinapril viene somministrato a tali pazienti, si consiglia un monitoraggio periodico della conta dei leucociti e va data istruzione ai pazienti di riferire qualsiasi segno di infezione.

Differenze etniche

Al pari di altri ACE-inibitori, il quinapril può avere efficacia antipertensiva minore nei soggetti neri rispetto a quelli di non neri, forse a causa di una maggiore prevalenza di bassi livelli di renina nella popolazione ipertesa nera.

Tosse

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

Chirurgia/anestesia

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

Iperkaliemia

Gli ACE inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto solitamente non è significativo nei pazienti con una funzionalità renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzionalità renale compromessa, diabete mellito, e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori di potassio, altri medicinali associati all' aumento del potassio nel siero (per es. eparina, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo) e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori, si devono monitorare il potassio sierico e la funzionalità renale (vedere paragrafo 4.5).

Iponatremia e sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

In alcuni pazienti trattati con quinapril e altri ACE-inibitori è stata osservata sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) con conseguente iponatremia. Si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli sierici di sodio negli anziani e in altri pazienti a rischio di iponatremia.

Pazienti diabetici

Nei pazienti diabetici trattati con agenti antidiabetici orali o con insulina, durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore è necessario un attento monitoraggio del controllo della glicemia (vedere paragrafo 4.5).

Litio

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 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 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).

Idroclorotiazide

Compromissione della funzionalità renale

In pazienti nefropatici l'assunzione di tiazidici può indurre un aumento dell'azotemia. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale il farmaco può dare luogo ad effetti cumulativi. Se l'aumento dell'azoto non proteico dovesse evidenziare una progressiva compromissione della funzionalità renale, occorre riconsiderare attentamente la terapia, valutando l'opportunità di interrompere la somministrazione del diuretico (vedere paragrafo 4.3).

Compromissione della funzionalità epatica

I tiazidici devono essere somministrati con cautela nei soggetti con funzionalità epatica compromessa o con epatopatia progressiva, in quanto alterazioni lievi dell'equilibrio idro-elettrolitico possono indurre coma epatico (vedere paragrafo 4.3).

Effetti endocrini e metabolici

La terapia con diuretici tiazidici può compromettere la tolleranza al glucosio. Per i soggetti diabetici può rendersi necessario modificare i dosaggi dell'insulina o degli agenti ipoglicemizzanti orali. La terapia tiazidica può rendere manifesto un diabete mellito latente.

La terapia a base di diuretici tiazidici è stata messa in relazione con un aumento della colesterolemia e della trigliceridemia.

In taluni pazienti in terapia con tiazidici si possono osservare iperuricemia o un peggioramento delle manifestazioni gottose.

Cancro della pelle non melanoma

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

Effetti sull'equilibrio elettrolitico

Il controllo periodico degli elettroliti sierici deve avvenire ad intervalli appropriati, come per tutti i pazienti in terapia diuretica.

I diuretici tiazidici, idroclorotiazide inclusa, possono dare origine a squilibri idro-elettrolitici (ipopotassiemia, iponatriemia, ed alcalosi ipocloremica). I segni di allarme di uno squilibrio idro-elettrolitico comprendono secchezza della bocca, sete, astenia, letargia, sonnolenza, irrequietezza, dolori o crampi e

affaticamento muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia e disturbi gastrointestinali quali nausea o vomito.

Sebbene con l'uso dei diuretici tiazidici possa svilupparsi ipopotassiemia, la terapia concomitante con quinapril può ridurre l'ipopotassiemia indotta dal diuretico. Il rischio di ipopotassiemia è superiore nei pazienti affetti da cirrosi epatica, in quelli che presentano diuresi abbondante, che ingeriscono una quantità insufficiente di elettroliti e che assumono una terapia concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

In presenza di temperature esterne elevate, i pazienti edematosi possono manifestare iponatremia da diluizione. Il deficit di cloro è generalmente di lieve entità e di solito non richiede trattamento.

I diuretici tiazidici possono ridurre l'escrezione urinaria del calcio e causare, pur in assenza di disturbi noti del metabolismo del medesimo, un intermittente e lieve aumento del calcio sierico. Una spiccata ipercalcemia può essere indicativa di un iperparatiroidismo latente. La terapia tiazidica deve essere sospesa prima di effettuare prove di funzionalità paratiroidea.

È stato dimostrato che i diuretici tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio e che possono provocare ipomagnesiemia.

Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincratca che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria acuta e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono una diminuzione dell'acutezza visiva a insorgenza acuta o dolore oculare e in genere si manifestano entro ore fino a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso non trattato può portare a perdita permanente della vista. Il trattamento primario consiste nel sospendere la somministrazione del farmaco il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Un'anamnesi di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline può considerarsi fattore di rischio per lo sviluppo del glaucoma ad angolo acuto.

Test anti-doping

L'idroclorotiazide contenuta in questo medicinale può dare positività ai test anti-doping.

Tossicità respiratoria acuta

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (acute distress respiratory syndrome, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide. All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

Altro

Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, sia nei pazienti con anamnesi positiva che negativa per allergie o asma bronchiale. È stata segnalata la possibilità di riacutizzazione o attivazione del lupus eritematoso sistemico.

Associazione quinapril/ idroclorotiazide

Rischio di ipopotassiemia

L'associazione di un ACE-inibitore e di un diuretico tiazidico non esclude la possibilità che si manifesti un'ipopotassiemia. Devono essere effettuati regolari controlli dei livelli di potassio.

Litio

Associazione con litio: non è raccomandata l'associazione di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA con litio, dal momento che la tossicità di quest'ultimo ne risulta potenziata (vedere paragrafo 4.5).

Avvertenze sugli eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Quinapril

Sacubitril/valsartan

L'uso concomitante di ACE-inibitori con sacubitril/valsartan è controindicato in quanto aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento con ramipril non deve essere iniziato prima di 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan. Sacubitril/valsartan non deve essere usato prima di 36 ore dall'ultima dose di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA.

Tetracicline

QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA contiene magnesio, il quale forma un complesso chelato con le tetracicline, riducendone l'assorbimento. Questa associazione deve essere evitata.

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio

Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con quinapril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori di potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono

determinare aumenti significativi del potassio sierico. Pertanto, l'associazione di quinapril con i medicinali sopra riportati non è raccomandata. In caso di ipopotassiemia accertata che ne richieda l'impiego concomitante, essi vanno somministrati con cautela, monitorando frequentemente la potassiemia (vedere paragrafo 4.4).

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)

L'istituzione della terapia con quinapril in pazienti precedentemente trattati con dosi elevate di diuretici può provocare deplezione volemica e rischio di ipotensione (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti interrompendo la somministrazione del diuretico, espandendo la volemia, aumentando l'assunzione di sale o cominciando la terapia con bassi dosaggi di quinapril.

Altri antipertensivi

L'impiego concomitante di questi agenti può potenziare l'effetto ipotensivo del quinapril. La somministrazione concomitante di nitroglicerina e di altri nitrati, o di altri vasodilatatori, può ridurre ulteriormente la pressione arteriosa.

Litio

Sono stati segnalati incrementi reversibili delle concentrazioni sieriche di litio ed episodi di tossicità durante la somministrazione concomitante di litio ed ACE-inibitori. L'assunzione concomitante di diuretici tiazidici può ulteriormente incrementare il rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di quinapril e litio, ma se essa dovesse essere necessaria, le concentrazioni sieriche di litio devono essere attentamente monitorate (vedere paragrafo 4.4).

Antidepressivi triciclici/antipsicotici/anestetici/narcotici

La somministrazione concomitante di alcuni medicinali anestetici, di antidepressivi triciclici e di antipsicotici con ACE-inibitori può incrementare ulteriormente l'effetto ipotensivo (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori.

I FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, e possono provocare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono di solito reversibili. Raramente può insorgere insufficienza renale acuta, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, quali soggetti anziani o disidratati.

Simpaticomimetici

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

Antidiabetici

Studi epidemiologici hanno dimostrato che la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e di medicinali antidiabetici (insuline, agenti ipoglicemizzanti orali) può incrementare l'azione ipoglicemizzante con conseguente rischio di ipoglicemia. Tale fenomeno sembra presentarsi con maggiore probabilità

durante le prime settimane di trattamento concomitante e nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.

Racecadotril, inibitori di mTOR (ad esempio sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin

L'uso concomitante di ACE inibitori e racecadotril, inibitori mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori di neprilisina (NEP)

Un potenziale maggior rischio di angioedema è stato rilevato con l'uso concomitante di ACE-inibitori e NEP inibitori (come racecadotril) (vedere paragrafo 4.4).

Trimetoprim, cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo)

Occorre esercitare la debita cautela nel somministrare quinapril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore di potassio come l'amiloride. Pertanto, la combinazione di quinapril con i medicinali sopra menzionati non è raccomandata. Se l'uso concomitante è indicato, considerata l'ipokaliemia, devono essere usati con cautela e con un frequente monitoraggio del potassio sierico (vedere paragrafo 4.4).

Ciclosporina

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

Eparina

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

Idroclorotiazide

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

Squilibri elettrolitici, specialmente l'ipopotassiemia, possono venire amplificati dall'idroclorotiazide.

Sali di calcio

La somministrazione concomitante di diuretici tiazidici può determinare un aumento dei livelli sierici di calcio in quanto ne riduce l'escrezione.

Glicosidi cardioattivi

All'ipopotassiemia indotta dai diuretici tiazidici è associato un incremento del rischio di tossicità digitalica.

Resina di colestiramina e colestipolo

In caso di somministrazione concomitante di colestiramina e di colestipolo, l'assorbimento dell'idroclorotiazide viene ridotto rispettivamente dell'85% e del 43%. Gli agenti devono essere assunti a distanza di diverse ore.

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

Miorilassanti non depolarizzanti (p.e. tubocurarina cloruro)
L'idroclorotiazide può potenziare l'effetto di questi agenti.

Farmaci associati a torsione di punta

In considerazione del rischio di ipopotassiemia, occorre esercitare cautela quando l'idroclorotiazide viene somministrata in concomitanza a farmaci che sono stati messi in relazione con la torsione di punta, quali alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici ed altri farmaci che notoriamente inducono torsione di punta.

Associazione quinapril/idroclorotiazide

Litio

I diuretici possono aumentare il rischio di tossicità da litio ed incrementare ulteriormente il rischio di tossicità da litio con ACE-inibitori. Dunque l'associazione di quinapril e idroclorotiazide con litio non è raccomandata, ma se essa dovesse essere necessaria, le concentrazioni sieriche di litio devono essere attentamente monitorate.

Farmaci antinfiammatori non steroidei

È stato riportato che, se somministrati in concomitanza, i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico e possono provocare un deterioramento della funzionalità renale. Questi effetti sono, in linea di principio, reversibili. Raramente può insorgere insufficienza renale acuta, in particolare nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, quali soggetti anziani o disidratati. La somministrazione cronica di FANS può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE-inibitori. La somministrazione di FANS può ridurre l'effetto diuretico, natriuretico e antipertensivo dei diuretici tiazidici.

Alcol

L'alcol potenzia gli effetti ipotensivi degli ACE-inibitori.

Allopurinolo, agenti citostatici e immunosoppressori, corticosteroidi per via sistemica o procainamide: la somministrazione concomitante con ACE-inibitori può indurre un aumento del rischio di leucopenia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

ACE-inibitori

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

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

Idroclorotiazide

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre. Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

Allattamento

Sia il quinapril, sia l'idroclorotiazide vengono escreti nel latte materno. Possono insorgere ipersensibilità ai derivati sulfonamidici, ipopotassiemia ed ittero nucleare.

Quinapril

Limitati dati di farmacocinetica evidenziano concentrazioni molto basse nel latte materno (vedere paragrafo 5.2). Sebbene queste concentrazioni sembrano essere clinicamente irrilevanti, l'uso di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA in allattamento non è raccomandato per i neonati prematuri e nelle prime settimane dopo il parto, a causa del rischio ipotetico di effetti cardiovascolari e renali e perché non vi è sufficiente esperienza clinica.

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

Idroclorotiazide

Idroclortiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA durante l'allattamento al seno non è raccomandato. Se QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

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

Quando si è alla guida di un veicolo o si usano macchinari, occorre tenere presente che possono occasionalmente presentarsi capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Durante il trattamento con quinapril e con altri ACE-inibitori sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con le seguenti frequenze: comune ($\geq 1/100$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) comprese le segnalazioni isolate.

Quinapril

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: Trombocitopenia.

Patologie endocrine:

Non nota: Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: Iponatremia

Disturbi psichiatrici:

Comune: Insonnia, affaticamento, sonnolenza, umore depresso.

Non comune: Disturbi del sonno, nervosismo.

Raro: Depressione, confusione mentale.

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Capogiri, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza.

Non comune: Parestesia, sincope.

Raro: Neuropatia.

Patologie dell'occhio:

Raro: Ambliopia, disturbi della vista.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Raro: Tinnito.

Patologie cardiache:

Non comune: Palpitazioni, tachicardia, angina pectoris, asistolia.
Molto raro: Alterazioni del ritmo.

Patologie vascolari:

Comune: Ipotensione.
Non comune: Vasodilazione.
Molto Raro: Infarto del miocardio o eventi cerebrovascolari come possibile conseguenza dell'eccessiva ipotensione in pazienti ad alto rischio, Fenomeno di Raynaud.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune: Tosse.
Raro: Broncospasmo, peggioramento dell'asma, rinite.

Patologie gastrointestinali:

Comune: Nausea, vomito, diarrea.
Non comune: Dispepsia, dolore addominale, anoressia, secchezza della bocca, flatulenza, disturbi nella digestione.
Raro: Alterazioni del gusto, costipazione, pancreatite.
Molto raro: Ileo.

Patologie epatobiliari:

Raro: Alterazioni della funzionalità epatica.
Molto raro: Epatite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Non comune: Esantema, prurito, orticaria, dermatite esfoliativa, diaforesi, alopecia, fotosensibilità.
Raro: Pemfigo, esantemi di tipo psoriasico.
Molto raro: Eritema multiforme, onicolisi.
Non nota: Psoriasi, psoriasi aggravata

In caso di reazioni cutanee gravi la terapia deve essere immediatamente sospesa ed è indispensabile la supervisione di un medico.

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:

Raro: Mialgia, artralgia, dorsalgia.

Patologie renali e urinarie:

Raro: Compromissione della funzionalità renale, iperpotassiemia.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Non comune: Impotenza.

Patologie sistemiche:

Comune: Cefalea, stanchezza, dolore toracico.
Non comune: Astenia.
Raro: Angioedema (con tumefazione di viso, labbra, lingua, faringe).

L'incidenza di edema angioneurotico è superiore nei pazienti neri.

Sono stati segnalati rari casi di agranulocitosi, così come di una sindrome contraddistinta da febbre, sierosite, vasculite, mialgia, artralgia/artrite, titolo ANA positivo, VES elevata, eosinofilia, e leucocitosi. Con altri ACE-inibitori sono state segnalate ginecomastia e vasculite e non è possibile escludere che tali effetti indesiderati siano gruppo-specifici.

Parametri di laboratorio: Sono stati riferiti aumenti transitori dei valori di creatinemia e azotemia, in particolare in caso di terapia concomitante con diuretici. Per altri ACE-inibitori sono stati segnalati casi di lieve diminuzione dei valori di emoglobina ed ematocrito. Non è possibile escludere che tali effetti siano gruppo-specifici.

Idroclorotiazide

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

Infezioni ed infestazioni:

Non comune: Scialoadenite.

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi):

Non nota: Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose).

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Non comune: Trombocitopenia.

Raro: Leucopenia, depressione del midollo osseo.

Molto raro: Neutropenia/agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune: Squilibrio elettrolitico (comprese iponatriemia e ipopotassiemia), iperuricemia, iperglicemia, glicosuria, aumento di colesterolemia e trigliceridemia.

Non comune: Anoressia.

Disturbi psichiatrici:

Non comune: Disturbi del sonno, depressione.

Raro: Irrequietezza.

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: Parestesia, inappetenza.

Raro: Stordimento mentale.

Patologie dell'occhio:

Raro: Xantopsia, visione offuscata transitoria.

Non nota: Glaucoma secondario acuto ad angolo chiuso, miopia acuta e effusione coroidale.

Patologie dell'orecchio e del labirinto:

Non comune: Vertigini.

Patologie cardiache:

Non comune: Ipotensione ortostatica, aritmie cardiache.

Patologie vascolari:

Raro: Angioite necrotizzante (vasculite, vasculite con interessamento cutaneo).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Raro: Difficoltà respiratoria (compresi polmonite ed edema polmonare).

Molto raro: Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie gastrointestinali:

Non comune: Irritazione gastrica, diarrea, costipazione.

Raro: Pancreatite.

Patologie epatobiliari:

Raro: Ittero (ittero colestatico intraepatico).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Raro: Reazioni da fotosensibilità, eruzione cutanea, orticaria, reazioni anafilattiche, necrolisi epidermica tossica.

Molto raro: Reazioni cutanee simili a quelle del lupus eritematoso, riacutizzazioni del lupus eritematoso cutaneo.

Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo e delle ossa:

Non comune: Spasmi muscolari.

Patologie renali e urinarie:

Raro: Nefrite interstiziale, disfunzioni renali.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: Astenia.

Raro: Febbre.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da

studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi del sovradosaggio sono: aumento della diuresi, squilibri elettrolitici, grave ipotensione, alterazioni dello stato di coscienza (fino al coma), convulsioni, paresi, aritmie cardiache, bradicardia, insufficienza renale.

Gestione

In caso di ingestione recente devono essere praticate misure volte a prevenire l'assorbimento (quali lavanda gastrica, somministrazione di adsorbenti e di solfato di sodio entro 30 minuti dall'assunzione) e ad affrettare l'eliminazione. In caso di ipotensione, bisogna porre il paziente in posizione antishock e provvedere rapidamente all'integrazione salina e volemica. Deve essere considerato il trattamento con angiotensina II. Bradicardia o reazioni vagali estese devono essere trattate somministrando atropina. Può essere preso in considerazione l'uso di un pacemaker. È essenziale il continuo monitoraggio dell'equilibrio idro-elettrolitico e di quello acido-base nonché dei livelli glicemici. In caso di ipopotassiemia, è necessario somministrare potassio.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici, codice ATC: C09BA06
QUINAPRIL IDROCLOROTIAZIDE ZENTIVA è un'associazione fissa costituita da un ACE-inibitore, il quinapril, e da un diuretico, l'idroclorotiazide. La somministrazione concomitante di questi agenti determina un effetto ipotensivo superiore a quello dei singoli componenti assunti in monoterapia. Al pari di altri ACE-inibitori, il quinapril può contrastare la perdita di potassio caratteristica dell'idroclorotiazide.

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

In generale non si osservano cambiamenti clinicamente significativi della perfusione renale o della velocità di filtrazione glomerulare. Il quinaprilato induce una riduzione della pressione arteriosa in clinostatismo, ortostatismo e in posizione seduta. L'effetto di picco alle dosi raccomandate viene raggiunto dopo 2-4 ore. In taluni pazienti l'ottenimento del massimo effetto ipotensivo può richiedere 2-4 settimane di terapia. Nei modelli sperimentali dell'ipertensione nell'animale, si è assistito, con il quinapril, ad una riduzione dell'ipertrofia ventricolare sinistra. Non sono disponibili dati relativi alla morbilità/mortalità.

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

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica. Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

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

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

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

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

Cancro cutaneo non melanoma

Sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa

assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa $\geq 50\ 000$ mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95 % CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95 % CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25 000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100 000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quinapril

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

Nei pazienti affetti da disfunzioni renali si rilevano un prolungamento dell'emivita e un aumento della concentrazione plasmatica del quinaprilato. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si osserva una riduzione della concentrazione del quinaprilato causata da una ridotta idrolisi di quinapril.

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. I livelli nel latte di quinaprilato erano irrilevabili ($< 5\ \mu\text{g/l}$) durante 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.

Idroclorotiazide

La biodisponibilità è pari al 60-80%. L'effetto diuretico diviene evidente entro 2 ore dalla somministrazione, ed è massimo dopo 4 ore circa, mantenendosi per 6-12 ore. L'idroclorotiazide viene escreta per via renale in forma immodificata. L'emivita plasmatica media è pari a 10 ore.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi di genotossicità o di cancerogenesi con l'associazione (quinapril/idroclorotiazide). Gli studi di tossicità riproduttiva condotti sul ratto suggeriscono che il quinapril e/o l'idroclorotiazide non abbiano effetti negativi sulla fertilità e sulla riproduzione, e che non siano teratogeni. La classe dei farmaci ACE-inibitori ha dimostrato di avere effetti fetotossici (causa di lesioni e/o morte fetali) se l'assunzione avviene durante il secondo o terzo trimestre di gravidanza.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

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

Rivestimento della compressa

Idrossipropilcellulosa
Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ferro ossido giallo (E 172)
Ferro ossido rosso (E 172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (Alluminio/poliammide/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 e 500 (5x100) compresse.

Contenitore per compresse (polipropilene): 250 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. Via P. Paleocapa 7, 20121 Milano

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

10 compresse in blister	AIC n. 037369131
14 compresse in blister	AIC n. 037369143
20 compresse in blister	AIC n. 037369156
28 compresse in blister	AIC n. 037369168
30 compresse in blister	AIC n. 037369170
42 compresse in blister	AIC n. 037369182
50 compresse in blister	AIC n. 037369194
56 compresse in blister	AIC n. 037369206
98 compresse in blister	AIC n. 037369218
100 compresse in blister	AIC n. 037369220
500 (5x100) compresse in blister	AIC n. 037369232
250 compresse in flacone	AIC n. 037369244

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31/05/2007/ Rinnovo dell'autorizzazione: Aprile 2009

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO: