

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Accupro® film-coated tabl. 5mg, 10mg, 20 mg

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Accupro®
Акупро®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 23.11.09
разрешение за употреба № 11-14968-УД

709/07.11.06 *M. M. Y.*

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество: quinapril

Таблетките съдържат quinapril hydrochloride, еквивалентен на 5 mg, 10 mg и 20 mg quinapril.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Хипертония

Quinapril е показан за лечение на хипертония. Quinapril е ефективен като монотерапия или съпътстващо лечение с тиазидни диуретици и бета-блокери при пациенти с хипертония.

Застойна сърдечна недостатъчност

Quinapril е ефективен при лечение на застойна сърдечна недостатъчност, когато се прилага като съпътстващо лечение с диуретик и/или сърдечен гликозид.

4.2 Дозирание и начин на приложение

Хипертония:

Монотерапия: Препоръчителната начална дозировка на quinapril при пациенти, които не са на диуретик, е 10 или 20 mg еднократно дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата на пациента може да бъде титрирана (чрез удвояване на дозата) до поддържащата доза от 20 или 40 mg дневно, която обичайно се дава като еднократна доза или може да се раздели на две дози. Най-общо, корекции на дозата могат да се правят на интервали от четири седмици. Дългосрочен контрол се поддържа при повечето пациенти с режим на еднократна дневна доза. Пациенти са лекувани с дози quinapril до 80 mg дневно.

Съпътстващо лечение с диуретици: При пациенти, които трябва да продължат лечение с диуретик, препоръчителната начална доза на quinapril е 5 mg, която в последствие трябва да се титрира (както е описано по-горе) до оптимален отговор. (Виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Застойна сърдечна недостатъчност:

Quinapril е показан като адювантна терапия с диуретици и/или сърдечни гликозиди. Препоръчителната начална доза при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е 5 mg еднократно или два пъти дневно, след което пациентът трябва да бъде стриктно мониториран за симптоматична хипотония. Ако началната доза quinapril се понася добре, пациентите могат да бъдат титрирани до ефективна доза, обичайно 10 до 40 mg дневно, давани като две еднакви отделни дози със съпътстваща терапия.

Приложение при бъбречно увреждане:



Виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба. Фармакокинетичните данни показват, че елиминирането на quinapril зависи от нивото на бъбречната функция. Препоръчителната начална доза quinapril е 5 mg при пациенти с креатининов клирънс над 30 mL/min и 2.5 mg при пациенти с креатининов клирънс под 30 mL/min. Ако началната доза се понася добре, quinapril може да се прилага в следващите дни двукратно дневно. При липса на прекомерна хипотония или значително влошаване на бъбречната функция, дозата може да се повиши на седмични интервали въз основа на клиничния и хемодинамичния отговор. Препоръчителните начални дози, базирани на клиничните и фармакокинетичните данни от пациенти с бъбречно увреждане, са както следва:

| Креатининов клирънс (mL/min) | Максимална препоръчителна начална доза (mg) |
|---------------------------------|--|
| >60 | 10 |
| 30-60 | 5 |
| 10-30 | 2.5 |
| <10 | * |

* Няма достатъчен опит към настоящия момент, който да позволи препоръки за специфична дозировка при тези пациенти.

Приложение при пациенти в напреднала възраст:

Сама по себе си възрастта изглежда не повлиява ефикасността или профила на безопасност на quinapril. Затова препоръчителната начална доза quinapril при пациенти в напреднала възраст е 10 mg, давани еднократно дневно, последвани от титриране до оптимален отговор.

Приложение при деца:

Безопасността и ефективността на quinapril при деца не е установена.

4.3 Противопоказания

Quinapril е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към някоя от съставките на този продукт и при пациенти с анамнеза за ангиоедем, свързан с предшестващо лечение с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ). Кръстосана чувствителност към други АСЕ-инхибитори не е оценена.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Ангиоедем на глава и шия: Съобщавано е за ангиоедем при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително при 0.1% от пациентите, получаващи quinapril. Ако се появи ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, езика или глотиса, лечението с quinapril трябва да се прекрати незабавно; пациентът трябва да бъде подходящо лекуван в съответствие със стандартната медицинска практика и внимателно наблюдаван, докато изчезне отока. При отделни случаи, при които отокът е ограничен по лицето и устните, състоянието по принцип се подобрява без лечение; антихистаминови лекарства могат да бъдат от полза при облекчаване на симптомите. Ангиоедем със засягане на ларинкса може да бъде фатален. Когато има засягане на езика, глотиса или ларинкса, което може да причини обструкция на въздушните пътища, незабавно трябва да се приложи подходяща спешна терапия, включително, но не само разтвор на адреналин (епинефрин) 1:1000 (0.3 до 0.5 mL) подкожно.

Съобщавано е, че чернокожи пациенти, получаващи АСЕ инхибитор, имат по-висока честота на ангиоедем в сравнение с не-чернокожи пациенти. Трябва да се отбележи също, че при контролирани клинични проучвания АСЕ-инхибиторите имат ефект върху кръвното налягане, който е по-малък при чернокожи пациенти, отколкото при не-чернокожи. Честотата на ангиоедем при чернокожи и не-чернокожи пациенти по време на лечение с quinapril е било изчислено в две големи створени клинични проучвания, оценяващи ефективността на quinapril за контрол на хипертония. В едното



проучване, в което са оценявани 1656 чернокожи и 10.538 не-чернокожи пациенти, честотата на ангиоедем, независимо от връзката с лечението с quinapril, е била 0.3% при чернокожи и 0.39% при не-чернокожи. В другото проучване (1443 чернокожи и 9300 не-чернокожи пациенти) честотата на ангиоедем е била 0.55% при чернокожи и 0.17% при не-чернокожи пациенти.

Интестинален ангиоедем: Интестинален ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. Тези пациенти са имали абдоминална болка (с или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваща анамнеза за ангиоедем на лицето и C-1 естеразните нива са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, включващи абдоминален скенер или ултразвук, или при хирургия, като симптомите изчезват след спирането на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациенти на ACE-инхибитори с абдоминална болка.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с ACE инхибитор, може да са с повишен риск за ангиоедем, докато приемат ACE-инхибитор.

Анафилактични реакции:

Десенсибилизация: Пациенти, приемащи ACE-инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова на хименоптера, са имали животозастрашаващи анафилактични реакции. При някои пациенти тези реакции се били избегнати, когато ACE-инхибиторите са временно спрени, но са се появили отново при подновяване на приема по невнимание.

LDL - афереза: Съобщавани са анафилактоидни реакции при пациенти, подложени на афереза на липопротеини с ниска плътност чрез абсорбция с dextransulfate, когато са били на съпътстващо лечение с ACE-инхибитор.

Хемодиализа: Клинични данни показват, че при пациенти на хемодиализа, при които се използват някои високо-пропускливи мембрани (като полиакрилонитрилни мембрани) може да възникнат анафилактоидни реакции при съпътстващо лечение с ACE-инхибитор. Тази комбинация трябва да се избягва, като се използват алтернативни антихипертензивни лекарства или алтернативни мембрани за хемодиализа.

Хипотония: Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с quinapril, но е възможно последствие от терапия с ACE-инхибитори при пациенти с дехидратация като такива на предшестваща терапия с диуретици, които са на диета с ниско съдържание на сол или които са на хемодиализа.

Пациенти, които вече получават диуретик при започване на quinapril, могат да развият симптоматична хипотония. При пациенти, получаващи диуретик, е важно, ако е възможно, да се спре диуретика за два до три дни преди започване на quinapril. Ако кръвното налягане не се контролира само с quinapril, трябва да се възобнови терапия с диуретик. Ако не е възможно да се спре терапията с диуретик, quinapril трябва да се започне с ниска начална доза (виж раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които са рискови за прекомерна хипотония, терапията с quinapril трябва да започне с препоръчителната доза под строго медицинско наблюдение; тези пациенти трябва да бъдат стриктно проследявани през първите две седмици от лечението и всеки път, когато дозата на quinapril се повиши.

Ако се появи симптоматична хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение, и ако е необходимо да се приложи интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходен хипотензивен отговор не е противопоказание на последващи дози, въпреки това трябва да се обмислят по-ниски дози на quinapril или на съпътстващата терапия с диуретик, ако настъпи такова събитие.



Неутропения/агранулоцитоза: АСЕ инхибиторите рядко се свързват с агранулоцитоза и потискане на костния мозък при пациенти с неусложнена хипертония, но по-често при пациенти с бъбречно увреждане особено ако имат и колагеноза. Агранулоцитоза е съобщавана рядко по време на лечение с quinapril. Както при другите АСЕ-инхибитори, трябва да се има предвид мониториране на броя на белите кръвни клетки при пациенти с колагеноза и/или бъбречна болест.

Фетална/неонатална заболяемост и смъртност: Виж раздел 4.6 Бременност и кърмене.

Нарушена бъбречна функция: Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, може да се очакват промени в бъбречната функция при податливи индивиди. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АСЕ-инхибитори, включително quinapril, може да бъде свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и рядко остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Полуживотът на quinaprilat се удължава при намаляване на креатининовия клирънс. Пациенти с креатининов клирънс от <60mL/min изискват по-ниска начална дозировка на quinapril (виж раздел 4.2 Дозирание и начин на приложение). Дозировките на такива пациенти трябва да бъдат повишавани в зависимост от терапевтичния отговор и бъбречната функция трябва строго да се мониторира, въпреки че първоначалните проучвания не показват, че quinapril води до допълнително влошаване на бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност без видима предходна бъбречно-съдова болест уреята и серумният креатинин се повишават, обикновено леко и преходно, особено когато quinapril се прилага едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се случи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или quinapril.

В клинични проучвания при хипертоници с унилатерална или билатерална стеноза на бъбречната артерия е наблюдавано повишение на уреята и серумния креатинин при някои пациенти след терапия с АСЕ-инхибитори. Тези повишения са почти винаги обратими при спиране на терапията с АСЕ-инхибитор и/или диуретик. При такива пациенти бъбречната функция трябва да се мониторира през първите няколко седмици от лечението.

Нарушена чернодробна функция: Когато се комбинира с диуретик, quinapril трябва да се прилага с внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивна чернодробна болест, тъй като и малки промени на водно-електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома. Метаболизмът на quinapril до quinaprilat нормално е зависим от чернодробната естераза. Концентрациите на quinaprilat са намалени при пациенти с алкохолна цироза поради нарушената деестерификация на quinapril.

Хиперкалемия и калий-съхраняващи диуретици: Както при другите АСЕ-инхибитори, пациентите, лекувани само с quinapril, могат да имат повишени серумни нива на калий. Когато се прилага едновременно, quinapril може да намали хипокалемията, индуцирана от тиазидните диуретици. Quinapril не е проучван като съпътстваща терапия с калий - съхраняващи диуретици. Поради риска от допълнително потенциране на повишението на серумния калий е препоръчително комбинираната терапия с калий-съхраняващи диуретици да бъде започната внимателно и нивата на серумния калий на пациентите да бъдат строго мониторираны (виж Хипотония по-горе и раздел 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

Хипогликемия и диабет: АСЕ-инхибиторите се свързват с хипогликемия при диабетици на инсулин или перорални хипогликемични агенти; може да се изисква строго мониториране на пациентите с диабет.



Кашлица: Съобщавано е за кашлица при употребата на АСЕ-инхибитори, включително quinapril. Характерна е непродуктивна кашлицата, която персистира и отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ-инхибитори кашлица трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия: Необходимо е внимание, когато пациентите се подлагат на голяма хирургична интервенция или обща анестезия, тъй като инхибиторите на ангиотензин - конвертирация ензим блокират образуването ангиотензин II вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Това може да доведе до хипотония, която може да се коригира чрез увеличение на обема на течностите в организма.

Информация за пациента

Бременност: Пациентките в детородна възраст трябва да бъдат информирани за последствията от експозицията на АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър. Тези пациентки трябва да бъдат помолени да съобщят незабавно на техния лекар за настъпила бременност.

Ангиоедем: Ангиоедем, включително оток на ларинкса, може да настъпи особено след първата доза quinapril. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, ако се появи някакъв признак или симптом, предполагащ ангиоедем (напр. подуване на лицето, крайниците, очите, устните, езика; затруднения при преглъщане или дишане), незабавно да спрат приема на quinapril и да се консултират с техния лекар.

Хипотония: Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават за замайване, особено през първите няколко дни от лечението с quinapril. Ако настъпи синкоп, пациентите трябва да бъдат информирани да не приемат лекарството, докато не се консултират с техния лекар.

Всички пациенти трябва да бъдат предупредени, че неадекватният прием на течности, обичното потене или дехидратация могат да доведат до прекомерно понижаване на кръвното налягане поради намаляване на обема на течности. Други причини за намаление на обема като повръщане или диария могат също да доведат до спад на кръвното налягане; пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с техния лекар.

Хиперкалиемия: Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, без да се консултират с техния лекар.

Неутропения: Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщят незабавно за всякакъв признак на инфекция (напр. болки в гърлото, треска), тъй като това може да са признаци на неутропения.

Хирургия/анестезия: Пациентите, планиращи да се подложат на хирургия и/или анестезия, трябва да бъдат предупредени да информират своя лекар, че приемат АСЕ-инхибитор.

ЗАБЕЛЕЖКА: Както много други лекарства, определен съвет към пациентите, лекувани с quinapril, е задължителен. Тази информация има за цел да подпомогне безопасната и ефективна употреба на това лекарство. Това не е описание на всички възможни нежелани или очаквани ефекти.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Тетрациклини и други лекарства, които взаимодействат с магнезий: Приложението на тетрациклин с quinapril намалява абсорбцията на тетрациклина с приблизително 28% до 37% при пациентите. Намалената абсорбция се дължи на наличието на магнезиев карбонат като помощно вещество в лекарствената форма на quinapril. Тези взаимодействия трябва да се имат предвид, когато се предписват едновременно quinapril и тетрациклин.



Литий: Повишени серумни нива на литий и симптоми на литиева токсичност са съобщавани при пациенти, получаващи едновременно терапия с литий и АСЕ-инхибитори поради ефекта на загуба на натрий на тези агенти. Тези лекарства трябва да бъдат предписвани едновременно с внимание и е препоръчително често да се мониторира нивата на серумния литий. Ако се прилага и диуретик, той може да повиши риска от литиева токсичност.

Други агенти: Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато quinapril се използва едновременно с propranolol, hydrochlorothiazide, digoxin или cimetidine.

Антикоагулантният ефект на единична доза warfarin (измерен чрез протромбиново време) не е бил значимо променен от едновременното приложение на quinapril два пъти дневно.

Едновременното приложение на многократни дози 10 mg atorvastatin с 80 mg quinapril не води до значима промяна в равновесните фармакокинетични параметри на atorvastatin.

Съпътстваща терапия с диуретик: Както при другите АСЕ-инхибитори, пациентите, лекувани с диуретик, особено тези, които скоро са започнали диуретична терапия, могат понякога да получат прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на терапия с quinapril. Хипотензивните ефекти след първата доза quinapril могат да се минимизират чрез спиране на диуретика няколко дни преди започване на лечението. Ако не е възможно да се спре диуретика, началната доза quinapril трябва да се намали. При пациенти, при които диуретикът се продължава, трябва да се проведе медицинско наблюдение до два часа след началната доза quinapril (виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба и раздел 4.2 Дозирание и начин на приложение).

Агенти, повишаващи серумния калий: Quinapril е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, способен да намали нивата на алдостерон, в следствие на което може да доведе до задържане на калий. Затова едновременното приложение на quinapril с калий-съхраняващи диуретици (напр. spironolactone, triamterene или amiloride), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта трябва да бъдат използвани внимателно и с подходящо мониториране на серумния калий. (Виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални мерки при употреба.)

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

АСЕ-инхибиторите могат причинят фетална и неонатална заболеваемост и смъртност, когато се прилагат при бременни жени. Преди да се използва quinapril по време на бременност трябва да се обмислят възможните нежелани ефекти върху плода. Ако жената забременее, докато приема quinapril, лекарството трябва да бъде спряно.

Има съобщения за хипотония, бъбречна недостатъчност, хипоплазия на черепа и/или смърт на новороденото, когато АСЕ-инхибиторите се използват по време на втория или третия триместър от бременността. Съобщавано е също за олигохидрамнион, вероятно поради намалена бъбречна функция на плода; съобщавани са контрактури на крайници, лицево-черепни деформации, развитие на хипопластичен бял дроб и втрематочна забавяне на растежа във връзка с олигохидрамнион. Макар че тези ефекти изглеждат не са в резултат от експозиция, ограничена само до първия триместър, майките, чиито ембриони и плодове са били изложени само по време на първия триместър, трябва също да бъдат информирани. Въпреки всичко, ако жена забременее, докато получава АСЕ-инхибитор, лекарството трябва да се спре възможно най-скоро.

Пациентките, при които се налага приложението на АСЕ-инхибитори по време на втория или третия триместър от бременността, трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за плода; трябва да се провеждат чести ултразвукови изследвания, за да се открие олигохидрамнион. Пациентите и лекарите трябва да са наясно все пак, че олигохидрамнион може да се появи едва след



като плодът е необратимо увреден. Ако се наблюдава олигохидрамнион, quinapril трябва да се спре освен ако не се приема като животоспасяващ за майката.

Други потенциални рискове за плода/новороденото, изложено на АСЕ-инхибитори, включват вътрематочно забавяне на растежа, недоносеност и отворен ductus arteriosus; съобщавано е също и за фетална смърт. Въпреки това не е ясно дали тези съобщени събития са свързани с АСЕ-инхибирането или с подлежащото заболяване на майката. Не е известно дали експозицията, ограничена до първия триместър, може да повлияе неблагоприятно плода.

Кърмачета, изложени на АСЕ-инхибитори *in utero*, трябва да бъдат строго наблюдавани за хипотония, олигурия и хиперкалемия. Ако настъпи олигурия, вниманието трябва да бъде насочено към подпомагане на кръвното налягане и бъбречната перфузия.

Кърмещи майки

АСЕ-инхибиторите, включително quinapril, се екскретират в кърмата в ограничени количества. Поради това е необходимо повишено внимание, когато quinapril се дава на кърмеща майка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за ангажиране в активности като работа с машини или работа с моторни превозни средства може да бъде нарушена особено при започване на терапия с quinapril.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на quinapril е била оценена при 4960 лица и пациенти и той е бил добре поносим. От тези пациенти 3203, включително 655 пациента в напреднала възраст, са участвали в контролирани клинични проучвания. Дългосрочната безопасност на quinapril е била оценена при над 1400 пациента, лекувани една година или повече.

Нежеланите лекарствени реакции обикновено са били леки и преходни. Най-честите клинични нежелани лекарствени реакции в контролирани проучвания са главоболие (7.2%), замаяване (5.5%), кашлица (3.9%), умора (3.5%), ринит (3.2%), гадене и/или повръщане (2.8%) и миалгия (2.2%). Трябва да се отбележи, че характерно за кашлицата е, че е непродуктивна, персистираща и отзвучава след спиране на терапията.

Спиране на терапията поради нежелани събития се е наложило при 5.3% от пациентите, лекувани с quinapril в контролирани клинични проучвания.

Нежеланите събития, появявали се при 1% или повече от 3203^{те} пациента в контролирани клинични проучвания, които са били лекувани с quinapril с или без съпътстващ диуретик, са показани по-долу. Честотата на нежеланите събития в подгрупата от 655 пациента на ≥65 години е дадена за сравнение. Подгрупата от 2005 пациента в контролирани клинични проучвания, които са били на монотерапия с quinapril за хипертония, също е представена.

Процент на пациентите в контролирани проучвания

| | Quinapril ± % | Диуретик | Монотерапия | Плацебо |
|------------------|------------------|---------------------|---------------|--------------|
| Нежелано събитие | Общо N=3202* | ≥65 години N=655 | % N=2005** | % N=579** |
| Главоболие | 7.2 | 4.0 | 8.1 | 16.9 |
| Замаяване | 5.5 | 6.6 | 4.1 | 14.3 |
| Кашлица | 3.9 | 4.1 | 3.2 | 14 |
| Умора | 3.5 | 3.5 | 3.2 | 2.4 |



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА
Accupro® film-coated tabl. 5, 10, 20 mg

| | | | | |
|------------------------|---------------|------------------|-------------|-----------|
| Гадене и/или повръщане | 2.8 | 3.8 | 2.3 | 2.6 |
| Миалгия | 2.2 | 1.2 | 1.7 | 3.3 |
| | Quinapril ± % | Диуретик | Монотерапия | Плацебо |
| Нежелано събитие | Общо N=3202* | ≥65 години N=655 | % N=2005** | % N=579** |
| Диария | 2.0 | 2.4 | 1.9 | 1.0 |
| Болка в гърдите | 2.0 | 1.8 | 1.2 | 1.9 |
| Абдоминална болка | 1.9 | 1.8 | 2.0 | 2.2 |
| Диспепсия | 1.6 | 1.2 | 1.9 | 1.2 |
| Диспнея | 1.5 | 2.3 | 0.9 | 0.5 |
| Болка в гърба | 1.4 | 1.7 | 1.3 | 1.0 |
| Фарингит | 1.3 | 0.5 | 1.5 | 1.9 |
| Безсъние | 1.3 | 0.8 | 1.3 | 0.7 |
| Хипотония | 1.1 | 1.8 | 1.0 | 0.0 |
| Парестезия | 1.1 | 0.9 | 1.0 | 0.9 |

* Включва 454 пациента, лекувани за застойна сърдечна недостатъчност

** Включва пациенти, лекувани само за хипертония

Клиничните нежелани събития с вероятно, възможно или определено свързани или с неустановена причинно-следствена връзка с терапията, възникнали при 0.5% до <1.0% (освен както е отбелязано) при пациентите, лекувани с quinapril (с или без съпътстващ диуретик) в контролирани или неконтролирани проучвания и събитията с по-малка честота, наблюдавани в клинични проучвания или пост-маркетингов опит (отбелязани с *), включват:

Нарушения на кръвта и лимфната система: хемолитична анемия*, тромбоцитопения*

Нарушения на имунната система: анафилактична реакция*

Психиатрични нарушения: депресия, нервност

Нарушения на нервната система: сънливост, световъртеж

Очни нарушения: амблиопия

Сърдечни нарушения: ангина пекторис, палпитации, тахикардия

Съдови нарушения: постурална хипотония*, синкоп *, вазодилатация

Гастроинтестинални нарушения: сухота в устата или гърлото, флатуленция, панкреатит*

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: алоpecia*, ексфолиативен дерматит, повишено потене, пемфигус*, реакция на фоточувствителност*, сърбеж, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан: артралгия

Бъбречни и пикочни нарушения: инфекция на пикочните пътища

Нарушения на репродуктивната система и гърдите: импотенция

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение: оток (периферен или генерализиран)

Редки събития: Съобщавано е за ангиоедем* (0.1%) при пациенти, получаващи quinapril (виж раздел 4.3 Противопоказания и раздел 4.4 Специални противопоказания и специални мерки при



употреба). Въпреки че са наблюдавани рядко при quinapril, еозинофилен пневмонит и хепатит са съобщавани при другите АСЕ-инхибитори.

Резултати от лабораторни изследвания:

Рядко е съобщавано за агранулоцитоза и неутропения, като причинно-следствената връзка с quinapril е неясна. (Виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални мерки при употреба.)

Хиперкалемия: (Виж раздел 4.4 Специални противопоказания и специални мерки при употреба.)

Креатинин и урея: Повишения (>1.25 пъти над горната граница на нормата) в серумния креатинин и уреята са наблюдавани при 2% и 2%, съответно при пациентите, лекувани само с quinapril. Повишенията е по-вероятно да се появят при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с диуретик, отколкото при тези, лекувани само с quinapril. Тези повишения често са обратими при продължаване на терапията.

4.9 Предозиране

Пероралната доза LD₅₀ на quinapril при мишки и плъхове е в граници от 1440 до 4280 mg/kg.

Не е налична специфична информация за лечение на предозиране с quinapril. Най-вероятните клинични прояви ще бъдат симптоми, съответстващи на тежка хипотония, която обичайно трябва да се лекува чрез интравенозна рехидратация.

Лечението е симптоматично и поддържащо в съответствие със стандартната медицинска практика.

Хемодиализата и перитонеалната диализа имат малък ефект върху елиминирането на quinapril и quinaprilat.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

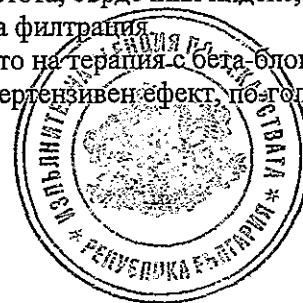
5.1 Фармакодинамични свойства

Quinapril hydrochloride е сол на quinapril, етиловият естер на несулфхидрилни инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), quinaprilat.

Приложението на 10 до 40 mg quinapril при пациенти с лека до умерена хипертония води до намаление на кръвното налягане както в седнало, така в изправено положение с минимален ефект върху сърдечната честота. Антихипертензивната активност започва в рамките на един час, като максимални ефекти обикновено се достигат до два до четири часа след дозирането. Достигането на максималните ефекти на понижаване на кръвното налягане може да налага две седмици терапия при някои пациенти. При препоръчаните дози антихипертензивните ефекти се поддържат при повечето пациенти по време на 24-часовия дозов интервал и продължават по време дългосрочна терапия.

Хемодинамичните оценки при пациенти с хипертония показват, че понижението на кръвното налягане от quinapril се придружава от намаление на общата периферна резистентност и бъбречно-съдова резистентност с малки или без промени на сърдечната честота, сърдечния индекс, бъбречния кръвоток, степента на гломерулната филтрация или фракцията на филтрация.

Съпътстващото лечение с тиазиден диуретик и/или добавянето на терапия с бета-блокатор усилва антихипертензивните ефекти на quinapril, което води до антихипертензивен ефект, по-голям от този, наблюдаван при всеки от тези агенти самостоятелно.



Терапевтичните ефекти изглеждат са еднакви при хора в напреднала възраст (≥ 65 години) и при по-младите пациенти, получаващи еднакви дневни дози без повишение на честотата на нежелани събития при пациентите в напреднала възраст.

Приложението на quinapril при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност намалява периферната съдова резистентност, средното артериално налягане, систолното и диастолното кръвно налягане, пулмо-капилярното налягане и повишава сърдечния обем.

При 149 пациента, на които е направен елективен коронарен байпас, лечението с quinapril 40 mg намалява честотата на пост-оперативните исхемични събития в сравнение с плацебо по време на едногодишно проследяване.

При пациенти с документирана исхемична болест на сърцето (ИБС), но без изявена хипертония или сърдечна недостатъчност, quinapril подобрява абнормалната ендотелна функция, измерена в коронарните и брахиалните артерии.

Quinapril подобрява ендотелната функция чрез механизми, водещи до увеличение на азотен оксид. Ендотелната дисфункция се счита за важен подлежащ патофизиологичен механизъм при ИБС. Клиничната значимост на подобряването на ендотелната функция не е установена.

Механизъм на действие

Quinapril се деестерифицира бързо до quinaprilat (quinapril diacid, основния метаболит), който в проучвания при хора и животни е мощен АСЕ-инхибитор. АСЕ е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I до вазоконстриктора ангиотензин II, който участва в съдовия контрол и функция чрез много различни механизми, включително чрез стимулацията на секрецията на алдостерон от надбъбречната кора. Начинът на действие на quinapril при хора и животни е да инхибира циркулиращата и тъканната АСЕ-активност, като по този начин намалява вазопресорната активност и секрецията на алдостерон. Премахването на негативната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин води до повишена плазмена ренинова активност.

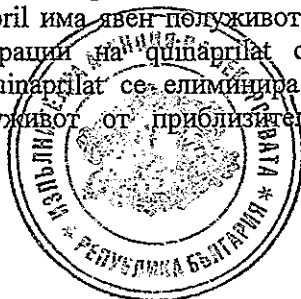
Макар че се предполага, че основният механизъм на антихипертензивен ефект е чрез системата ренин-ангиотензин-алдостерон, quinapril има антихипертензивни ефекти дори при пациенти с нискоренинова хипертония. Quinapril като монотерапия е ефективно антихипертензивно лекарство при всички проучвани раси, въпреки че до известна степен е по-малко ефективен при чернокожи (обикновено предимно нискоренинова група), отколкото при не-чернокожи. АСЕ е идентичен с кининаза II - ензим, който разгражда брадикинина - силен пептиден вазодилатор; остава да бъде изяснено дали повишените нива на брадикинин играят роля при терапевтичния ефект на quinapril.

В проучвания при животни антихипертензивният ефект на quinapril надхвърля неговия инхибиторен ефект върху циркулиращия АСЕ, докато тъканната АСЕ - инхибиция корелира по-добре с продължителността на неговите антихипертензивни ефекти.

АСЕ-инхибиторите, включително quinapril, може да увеличат инсулиновата чувствителност.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение плазмените пикови концентрации се наблюдават до един час. Въз основа на установените количества на quinapril и неговите метаболити в урината степента на абсорбция е приблизително 60%. Тридесет и осем процента от перорално приложения quinapril е в системното кръвообращение наличен като quinaprilat. Quinapril има явен полуживот в плазмата от приблизително един час. Пикът на плазмените концентрации на quinaprilat се наблюдават приблизително два часа след перорална доза quinapril. Quinaprilat се елиминира основно чрез бъбречна екскреция и има ефективен кумулативен полуживот от приблизително три часа.



Приблизително 97% и от quinapril, и от quinaprilat, циркулиращи в плазмата, са свързани с протеините.

При пациенти с бъбречна недостатъчност явният полуживот на quinaprilat се повишава с намаляване на креатининовия клирънс. Фармакокинетичните проучвания при пациенти с бъбречно заболяване в последна фаза на хронична хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа показват, че диализата има малък ефект върху елиминирането на quinapril и quinaprilat. Има линейна корелация между плазмения клирънс на quinaprilat и креатининовия клирънс. Елиминирането на quinaprilat също е намалено при пациенти в напреднала възраст (≥ 65 години) и корелира добре с нивото на тяхната бъбречна функция (виж раздел 4.2 Дозиране и начин на приложение).

Проучванията при плъхове показват, че quinapril и неговите метаболити не преминават кръвно-мозъчната бариера.

Фармакокинетика при пациенти в напреднала възраст:

Пациенти в напреднала възраст показват повишена AUC и пикови нива на quinaprilat в сравнение със стойностите при по-млади пациенти; това изглежда е свързано по-скоро с намалената бъбречната функция, отколкото със самата възраст. В контролирани и не-контролирани проучвания, в които 21% от пациентите са 65-годишни или по-възрастни, не са наблюдавани различия в ефективността или безопасността между по-възрастни и по-млади пациенти. Въпреки това не може да се изключи по-голяма чувствителност при някои по-възрастни индивиди.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Канцерогенност, мутагенност, нарушение на фертилността

Quinapril hydrochloride не е канцерогенен при мишки или плъхове, когато се дава в дози до 75 или 100 mg/kg дневно (съответно 50 до 60 пъти максималната дневна доза при хора) за 104 седмици. Нито quinapril, нито quinaprilat са били мутагенни при бактериалния тест на Ames с или без метаболитна активация. Quinapril е също негативен при следните генетични токсикологични проучвания: *in vitro* точкова мутация при клетки на бозайници, хроматиден обмен между сестрински хромозоми при култивирани клетки на бозайници, микронуклеарен тест при мишки, *in vitro* хромозомна аберация с V79 култивирани белодробни клетки и *in vivo* цитогенетично проучване върху костен мозък на плъхове. Не са наблюдавани нежелани ефекти върху фертилността и репродуктивността при плъхове при дозови нива до 100 mg/kg дневно (60 пъти максималната дневна доза за хора).

Не са наблюдавани фетотоксични или тератогенни ефекти при плъхове при quinapril в дози до 300 mg/kg дневно (180 пъти максималната дневна доза за хора), независимо от токсичността за майката при 150 mg/kg дневно. Телесното тегло на потомството е било намалено при плъхове, лекувани в късните етапи на бременността и по време на кърменето с дози от 25 mg/kg дневно или повече. Quinapril не е тератогенен при зайци; въпреки това, както е забелязано при други ACE-инхибитори, токсичност при майката и ембриотоксичност са наблюдавани при някои зайци при ниски дози от 0.5 mg/kg дневно и 1 mg/kg дневно съответно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Magnesium carbonate, magnesium stearate, lactose, gelatin, crospovidone

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност



3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Вид на опаковката и съдържание

PVC/PVDC блистери по 30 таблетки в опаковка

6.6 Препоръки при употреба

Няма.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG
Ramsgate Road Sandwich, Kent
England CT13 9NJ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

ACCUPRO tabl. film 5 mg – 20010921
ACCUPRO tabl. film 10 mg – 20010922
ACCUPRO tabl. film 20 mg – 20010923

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

02.11. 1993

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

