

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Акупро 10 mg филмирани таблетки
Accupro 10 mg film-coated tablets

Акупро 20 mg филмирани таблетки
Accupro 20 mg film-coated tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Кат. Ред. № 20010922/23
Патентован № BG/141776-58638-9
13-04-2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10,832 mg квинаприлов хидрохлорид (quinapril hydrochloride), еквивалентен на 10 mg квинаприл.

Всяка таблетка съдържа 21,664 mg квинаприлов хидрохлорид (quinapril hydrochloride), еквивалентен на 20 mg квинаприл.

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка 10 mg съдържа 76 mg лактоза.

Всяка таблетка 20 mg съдържа 33,336 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg филмирани таблетки: бели, триъгълни, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни и гравирани надпис „10” от едната страна.

20 mg филмирани таблетки: бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни и гравирани надпис „20” от едната страна.

Таблетките могат да бъдат разделени на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Квинаприл е показан за лечение на хипертония. Квинаприл е ефективен като монотерапия или съпътстващо лечение с тиазидни диуретици и бета-блокери при пациенти с хипертония (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Застойна сърдечна недостатъчност

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



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хипертония

Монотерапия

Препоръчителната начална дозировка на квинаприл при пациенти, които не са на диуретици, е 10 mg или 20 mg веднъж дневно. В зависимост от клиничния отговор дозата на пациента може да бъде титрирана (чрез удвояване) до поддържаща доза от 20 mg/ден или 40 mg/ден, която обичайно се дава като единична доза или може да се раздели на две дози. Най-общо корекции на дозата могат да се правят на интервали от 4 седмици. При повечето пациенти дългосрочен контрол се поддържа с режим на единична дневна доза. Пациенти са били лекувани с дози квинаприл до 80 mg/ден.

Съпътстващо лечение с диуретици

При пациенти, които трябва да продължат лечение с диуретик, препоръчителната начална доза на квинаприл е 5 mg, която впоследствие трябва да се титрира (както е описано по-горе) до оптимален отговор (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Застойна сърдечна недостатъчност

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

Приложение при пациенти с бъбречно увреждане

Виж точка 4.4.

Фармакокинетичните данни показват, че елиминирането на квинаприл зависи от нивото на бъбречната функция. Препоръчителната начална доза квинаприл 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, квинаприл може да се прилага в следващите дни два пъти 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 при 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 старческа възраст

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



Педиатрична популация

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени. Безопасността и ефикасността на квинаприл при педиатрични пациенти не са установени.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем, свързан с предшестващо лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ)
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Квинаприл не трябва да се използва при пациенти с динамична обструкция на изхода на лявата камера.
- Едновременната употреба на Акупро с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).
- В комбинация със сакубитрил/валсартан поради повишен риск от ангиоедем.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Квинаприл не трябва да се използва при пациенти с аортна стеноза.

Реакции на свръхчувствителност

Реакции на свръхчувствителност могат да възникнат при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, напр. пурпура, фоточувствителност, уртикария, некротичен ангиит, респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, анафилактични реакции.

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с квинаприл, но е възможно последствие от АСЕ инхибиторна терапия при пациенти с нарушено водно-електролитно равновесие напр. вследствие от терапия с диуретици, диета с ниско съдържание на сол, диализа, диария или повръщане или тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8).

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 квинаприл или на съпътстващата терапия с диуретик, ако настъпи такова събитие.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, които са рискови за прекомерна хипотония, терапията с квинаприл трябва да започне с препоръчителната доза под строго медицинско наблюдение; тези пациенти трябва да бъдат стриктно проследявани през първите 2 седмици от лечението и всеки път, когато дозата на квинаприл се повиши.

Подобни предупреждения са приложими и при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които внезапният спад на кръвното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

Нарушена бъбречна функция

При пациенти с бъбречна недостатъчност мониторирането на бъбречната функция по време на терапията трябва да се счита за уместно, въпреки че при по-голяма част от тях бъбречната функция няма да се промени или дори може да се подобри.



Полуживотът на квинаприл се удължава при намаляване на креатининовия клирънс. Пациенти с креатининов клирънс от $<60 \text{ ml/min}$ изискват по-ниска начална дозировка на квинаприл (вж. точка 4.2). Дозировките на такива пациенти трябва да бъдат повишавани в зависимост от терапевтичния отговор и бъбречната функция трябва стриктно да се проследява, въпреки че първоначалните проучвания не показват, че квинаприл предизвиква допълнително влошаване на бъбречната функция.

Като последиствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (РААС), може да се очакват промени в бъбречната функция при предразположени индивиди. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостерон системата, лечението с квинаприл може да е свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и рядко остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

В клинични проучвания при хипертоници с унилатерална или билатерална стеноза на бъбречната артерия е наблюдавано повишение на серумната урея (BUM) 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.

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност без изявено предходно бъбречно заболяване серумната урея (BUM, blood urea nitrogen) и серумният креатинин се повишават ($>1,25$ пъти над горната граница на нормата), обикновено леко и преходно, особено когато квинаприл се прилага едновременно с диуретик. Повишения на серумната урея (BUM) в кръвта и серумния креатинин са наблюдавани при 2% и 2%, съответно при пациенти с хипертония на монотерапия с квинаприл, и при 4% и 3%, съответно при пациенти на квинаприл/хидрохлоротиазид. 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 квинаприл.

Опитът при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс $<10 \text{ ml/min}$) е ограничен. Ето защо не се препоръчва лечение при тези пациенти.

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Ангиоедем

Съобщавано е за ангиоедем при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Ако се появи ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, езика или глотиса, лечението с квинаприл трябва да се прекрати незабавно; пациентът трябва да бъде подходящо лекуван в съответствие със стандартната медицинска практика и внимателно наблюдаван, докато изчезне отокут. В отделни случаи, когато отокут 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 подкожно приложение на разтвор на адреналин (епинефрин) 1:1000 (0,3 до 0,5 ml).



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 (вж. точка 4.3).

Комбинацията на квинаприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишения риск от ангиоедем (вж. точка 4.3).

Не трябва да се започва прием на сакубитрил/валсартан до 36 часа след приема на последната доза от терапията с квинаприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е спряно, терапията с квинаприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на други инхибитори на неприлизин (неутрална ендопептидаза, NEP) (напр. рацекадотрил) и ACE инхибитори може също да повиши риска от ангиоедем (вж. точка 4.5). Поради това е необходима внимателна оценка преди започване на лечение с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) при пациенти на квинаприл.

Пациенти, които приемат квинаприл едновременно с инхибитор на протеин, таргетен за рапамицин при бозайници (mammalian target of rapamycin, mTOR) (напр. темсиролимус), или с инхибитор на дипептидилпептидаза-IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV) (напр. вилдаглиптин), могат да бъдат с повишен риск от ангиоедем. Трябва да се подхожда с внимание, когато се започва лечение с инхибитор на mTOR или на DPP-IV при пациент, който вече приема ACE инхибитор.

Интестинален ангиоедем

Интестинален ангиоедем е съобщаван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. Тези пациенти са имали абдоминална болка (със 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 са изчезнали след спирането на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациенти на ACE инхибитори с абдоминална болка.

Етнически разлики

Съобщавано е, че чернокожи пациенти, получаващи ACE инхибитор, имат по-висока честота на ангиоедем в сравнение с нечернокожи пациенти. Трябва да се отбележи също, че при контролирани клинични проучвания ACE инхибиторите имат ефект върху кръвното налягане, който е по-малък при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти.

Неутропения/агранулоцитоза

ACE 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 квинаприл. Трябва да се има предвид мониториране на броя на белите кръвни клетки при пациенти с колагеноза и/или бъбречно заболяване.

Десенсибилизация

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

Хемодиализа и афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL – афереза)

Пациенти на хемодиализа, при които се използват високопропускливи полиакрилонитрилни мембрани (като AN69) са с повишен риск от възникване на анафилактични реакции, ако са на лечение с ACE инхибитор. Тази комбинация трябва да се избягва, като се използват алтернативни антихипертензивни лекарства или алтернативни мембрани за хемодиализа. Подобни реакции са наблюдавани и при пациенти, подложени на LDL-афереза чрез абсорбция



с декстрансулфат. Ето защо този метод не трябва да се използва при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори.

Нарушена чернодробна функция

Когато се комбинира с диуретик, квинаприл трябва да се прилага с внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като и малки промени на водно-електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома. Метаболизмът на квинаприл до квинаприлат по правило е зависим от чернодробната естераза. Концентрациите на квинаприлат са намалени при пациенти с алкохолна цироза поради нарушената деестерификация на квинаприл.

Рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, започващ като холестатична жълтеница и прогресиращ до фулминантна чернодробна некроза (в някои случаи фатална). Пациенти, при които по време на терапия с АСЕ инхибитор възникне жълтеница или отчетливо повишени чернодробни ензими, трябва да прекратят приема на квинаприл и да получат подходящо наблюдение от лекар.

Кашлица

Съобщавано е за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характерна е непродуктивна, постоянна кашлица, която отзвучава след прекратяване на терапията. Индуцираната от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се има предвид при диференциална диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия

При пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия с лекарства, водещи до хипотония, квинаприл може да блокира образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Ако се появи хипотония, за която се счита, че се дължи на този механизъм, това може да се коригира чрез увеличение на обема на течности в организма (вж. точка 4.5).

Хиперкалиемия

Пациентите, лекувани само с квинаприл, могат да имат повишени нива на серумния калий. Поради риск от допълнително потенциране на повишението на серумния калий е препоръчително комбинираната терапия с калий-съхраняващи диуретици или други лекарства, за които е известно, че повишават нивата на серумния калий, да бъде започната внимателно и нивата на серумния калий на пациентите да бъдат строго мониторирани (вж. точка 4.5). Когато се приема едновременно с тиазидни диуретици, квинаприл може да намали хипокалиемията, индуцирана от тях.

Хипонатриемия и синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) и последваща хипонатриемия са наблюдавани при някои пациенти, лекувани с квинаприл и други АСЕ инхибитори. Препоръчва се редовно проследяване на серумните нива на натрий при пациенти в старческа възраст и при други пациенти в риск от хипонатриемия.

Пациенти с диабет

АСЕ инхибиторите могат да повишат чувствителността към инсулин и се свързват с хипогликемия при пациенти, лекувани с перорални антидиабетни лекарства или инсулин. Гликемичният контрол трябва да се проследява внимателно, особено по време на първия месец на лечението с АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор не е от жизненоважно значение, при пациентки, планиращи бременност, тя трябва да бъде сменена с подходящо алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба при бременност. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде прекратено незабавно и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.5).



Лактоза

Пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетрациклини и други лекарства, които взаимодействат с магнезий

Поради наличието на магнезиев карбонат като помощно вещество в състава на лекарството, приложението на квинаприл при здрави доброволци намалява абсорбцията на тетрациклина с 28%-37%. Това взаимодействие трябва да се има предвид, когато квинаприл и тетрациклин се предписват едновременно.

Съпътстваща терапия с диуретик

При пациентите, лекувани с диуретици, особено при тези, които скоро са започнали диуретична терапия, може понякога да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане след започване на терапия с квинаприл. Хипотензивните ефекти след първата доза квинаприл могат да се намалят чрез спиране на диуретика няколко дни преди започване на лечението. Ако не е възможно да се спре диуретикът, началната доза квинаприл трябва да се намали. При пациенти, при които диуретикът се продължава, трябва да се осигури медицинско наблюдение до 2 часа след началната доза квинаприл (вж. точки 4.2 и 4.4).

Вещества, повишаващи серумния калий

Квинаприл е АСЕ инхибитор, способен да намали нивата на алдостерон, което от своя страна да доведе до повишаване на нивата на серумния калий. Комбинираната терапия на квинаприл с калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калиеви соли или други лекарства, за които е известно, че повишават нивата на серумния калий, трябва да става с внимание и с подходящо мониториране на серумния калий. При пациенти в старческа възраст или с нарушена бъбречна функция едновременното приложение на АСЕ инхибитор със сулфаметоксазол/триметоприм е свързано с тежка хиперкалиемия, за която се смята, че се дължи на триметоприм. Затова трябва да се подхожда с внимание при едновременно приложение на продукти, съдържащи квинаприл и триметоприм, и с подходящо наблюдение на нивата на серумния калий.

Хирургия/анестезия

Въпреки че няма данни, които да установяват наличието на връзка между квинаприл и анестетиците, предизвикващи хипотония, е необходимо повишено внимание при пациенти, подложени на голяма хирургична интервенция или анестезия, тъй като АСЕ инхибиторите блокират образуването на ангиотензин II вследствие на компенсаторно освобождаване на ренин. Това може да доведе до хипотония, която се коригира чрез увеличение на обема на течностите в организма (вж. точка 4.4).

Литий

Повишени серумни нива на литий и симптоми на литиева токсичност са съобщавани при пациенти, получаващи едновременна терапия с литий и АСЕ инхибитор, поради ефекта на загуба на натрий при тези средства. Квинаприл и литий трябва да бъдат предписвани едновременно с повишено внимание, като се препоръчва често мониториране на нивата на серумния литий. Ако се прилага също диуретик, той може да повиши риска от литиева токсичност.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВС)

При някои пациенти приложението на нестероидно противовъзпалително средство може да намали антихипертензивното действие на АСЕ инхибиторите. Освен това има данни, че НСПВС и АСЕ инхибиторите имат допълнителен ефект върху повишението на серумния калий, вследствие на което бъбречната функция може да се влоши. Тези ефекти по принцип са обратими и се проявяват при пациенти с нарушена бъбречна функция.

Други лекарства, за които е известно, че предизвикват ангиоедем



Пациенти, приемащи квинаприл едновременно с инхибитор на mTOR (напр. темсиролимус) или с инхибитор на DPP-IV (напр. вилдаглиптин), може да са изложени на повишен риск от ангиоедем. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато пациент, приемащ ACE инхибитор, започне лечение и с инхибитори на mTOR или DPP-IV.

NEP инхибитори

Едновременната употреба на квинаприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин (NEP) и ACE може да повиши риска от ангиоедем. Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва до 36 часа след последната доза от терапията с квинаприл. Терапия с квинаприл не трябва да се започва до 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4). Едновременната употреба на други NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) и квинаприл може също да повиши риска от ангиоедем (вж. точка 4.4).

Злато

Нитритондни реакции (симптоми, включващи зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) са съобщавани рядко при пациенти на терапия с парентерално приложение на злато (напр. натриев ауротиомалат) и съпътстваща терапия с ACE инхибитор.

Алопуринол, цитостатици и имunosупресори, системни кортикостероиди и прокаинамид

Едновременното приложение с ACE инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения (вж. точка 4.4).

Алкохол, барбитурати и наркотици

Възможно е потенциране на ортостатичната хипотония.

Други антихипертензивни лекарства

Възможен е адитивен ефект или потенциране.

Други лекарства

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато квинаприл се прилага едновременно с пропранолол, хидрохлоротиазид, дигоксин или циметидин.

Антикоагулантният ефект на единична доза варфарин (измерен чрез протромбиново време) не се променя значително след едновременното му приложение с квинаприл два пъти дневно.

Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg аторвастатин с 80 mg квинаприл води до незначителна промяна на фармакокинетичните параметри в равновесно състояние на аторвастатин.

Антиациди

Антиацидите може да понижат бионаличността на квинаприл.

Антидиабетни лекарства (перорални хипогликемични средства и инсулин)

При пациенти с диабет ACE инхибиторите могат да повишат чувствителността към инсулин и са били свързани с хипогликемия при пациенти, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин. Трябва да се извършва редовно гликемичен контрол, особено през първия месец на лечението с ACE инхибитор (вж. точка 4.4).

Двойна блокада на ренин-ангиотензиновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Кръвното налягане, бъбречната функция и електролитите при пациенти на квинаприл и други лекарства, повлияващи РААС, трябва да се проследяват внимателно.



Алискирен не трябва да се прилага едновременно с квинаприл при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречно увреждане със скорост на гломерулна филтрация (GFR) $<60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

От епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не може да се направи заключение, обаче не може да се изключи леко повишаване на риска. Освен ако продължаването на терапията с ACE инхибитор не е от жизненоважно значение, пациентки, планиращи бременност, трябва да преминат на подходящо алтернативно антихипертензивно лечение с установен профил на безопасност за употреба при бременност. Когато се установи бременност, лечението с ACE инхибитори трябва незабавно да се прекрати и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с ACE инхибитор по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако е имало експозиция на ACE инхибитор от втория триместър на бременността, се препоръчва да се направи преглед с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Кърмене

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации нямат клинична значимост, употребата на Акупро по време на кърмене не се препоръчва при недоносени деца и в първите няколко седмици след раждане, поради предполагаемия риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради това, че няма достатъчно клиничен опит.

В случай на кърмаче на по-голяма възраст, употребата на Акупро от кърмещата майка може да се обмисли, ако това лечение е необходимо за майката и детето бъде наблюдавано за поява на нежелани реакции.

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 Акупро.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

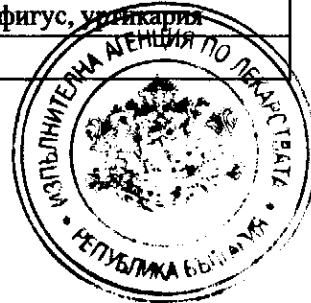
Нежеланите реакции се класифицират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $\leq 1/1\,000$), много редки ($\leq 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в контролирани клинични изпитвания 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%).

Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
------------------------------	---------	------------------



Системо-органична класификация	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Агранулоцитоза, хемолитична анемия, неутропения, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактична реакция
Нарушения на ендокринната система	С неизвестна честота	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия, хипонатриемия
Психични нарушения	Чести	Безсъние
	Нечести	Обърканост, депресия, нервност
Нарушения на нервната система	Чести	Замаяност, главоболие, парестезия
	Нечести	Преходна искемична атака, сомнолентност
	Редки	Нарушено равновесие, синкоп
	С неизвестна честота	Мозъчно-съдов инцидент
Нарушения на очите	Нечести	Амблиопия
	Много редки	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж, тинитус
Сърдечни нарушения	Нечести	Миокарден инфаркт, стенокардия, тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
	Нечести	Вазодилатация
	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Диспнея, кашлица
	Нечести	Сухота в гърлото
	Редки	Еозинофилна пневмония
	С неизвестна честота	Бронхоспазъм В отделни случаи обструкция на горните дихателни пътища при ангиоедем (може да бъде фатално)
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Повръщане, диария, диспепсия, коремна болка, гадене
	Нечести	Флатуленция, сухота в устата
	Редки	Глосит, запек, променен вкус
	Много редки	Илеус, интестинален ангиоедем
	С неизвестна честота	Панкреатит*
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит, холестатична жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Ангиоедем, обрив, пруритус, хиперхидроза
	Редки	Мултиформна еритема, пемфигус, уртикария
	Много редки	Псориазиформен дерматит



Системо-органна класификация	Честота	Нежелани реакции
	С неизвестна честота	Синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, псориазис, обострен псориазис, ексфолиативен дерматит, алоpecia, реакция на фоточувствителност Кожните нарушения може да са свързани с пирексия, мускулна и ставна болка (миалгия, артралгия, артрит), възпаление на съдовете (васкулит), възпаление на серозните тъкани и някои промени в лабораторните показатели (еозинофилия, левкоцитоза и/или повишен титър на антинуклеарни антитела, повишено СУЕ).
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно увреждане, протеинурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора, астения, болка в гърдите
	Нечести	Генерализиран оток, пирексия, периферен оток
Изследвания	Чести	Повишен серумен креатинин, повишена урея в кръвта**
	С неизвестна честота	Понижен хемоглобин, понижен хематокрит, понижаване на хематокрита и левкоцитите, повишени чернодробни ензими, повишен билирубин в кръвта. При пациенти с вродена глюкозо-6-фосфатдехидрогеназна недостатъчност са съобщавани отделни случаи на хемолитична анемия
Инфекции и инфестации	Чести	Фарингит, ринит
	Нечести	Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, инфекция на пикочните пътища, синусит

* Панкреатит е съобщаван рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори; в някои случаи е бил фатален.

** Такива повишени стойности е по-вероятно да възникнат при пациенти, приемащи по същото време диуретик, отколкото при тези на монотерапия с квинаприл. Тези повишения в стойностите често отшумяват в хода на терапията.

Васкулит и гинекомастия са съобщавани при други АСЕ инхибитори и не може да се изключи, че тези нежелани реакции са специфични за класа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране



Пероралната доза LD50 на квинаприл при мишки и плъхове е в граници от 1 440 до 4 280 mg/kg.

Не е налична специфична информация за лечение на предозиране с квинаприл. 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 квинаприл и квинаприлат.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ACE инхибитори
ATC код: C09AA06

Квинаприловият хидрохлорид е сол на квинаприлетиловия естер на несулфхидрилния ACE инхибитор, квинаприлат.

Приложението на 10 mg до 40 mg квинаприл при пациенти с лека до умерена хипертония води до намаление на кръвното налягане, както в седнало, така и в изправено положение с минимален ефект върху сърдечната честота. Антихипертензивната активност започва в рамките на 1 час, като максимални ефекти обикновено се достигат 2 до 4 часа след приложението. Достигането на максималните ефекти на понижаване на кръвното налягане може да налага 2 седмици терапия при някои пациенти. При препоръчителните дози антихипертензивните ефекти се поддържат при повечето пациенти по време на 24-часовия дозов интервал и продължават по време на дългосрочна терапия.

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

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания - Текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – ONTARGET) и Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - VA NEPHRON-D) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокатор. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с моно



Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – ALTITUDE), има за цел да тества ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

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

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

При 149 пациенти, на които е направен елективен коронарен байпас, лечението с квинаприл 40 mg намалява честотата на постоперативните 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, квинаприл подобрява абнормната ендотелна функция, измерена в коронарните и брахиалните артерии.

Квинаприл 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

Квинаприл се деестерифицира бързо до квинаприлат (квинаприл диацид, основния метаболит), който в проучвания при хора и животни е мощен АСЕ инхибитор. АСЕ е пептидилдипептидаза, 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 квинаприл 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, квинаприл има антихипертензивни ефекти дори при пациенти с нискоренинова хипертония. Квинаприл 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 нечернокожи. 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 квинаприл.



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

АСЕ-инхибиторите, включително квинаприл, могат да увеличат инсулиновата чувствителност.

Педиатрична популация

В рандомизирано клинично проучване с целеви дози 2,5, 5, 10 и 20 mg квинаприл при 112 деца и юноши с хипертония или високо нормално кръвно налягане с продължителност 8 седмици (2 седмици двойно-сляпо и 6 седмици разширяване на проучването) не е достигната първичната цел, дефинирана като понижаване на диастолното кръвно налягане за 2 седмици. За систолното кръвно налягане (вторична цел за ефикасност) още на седмица 2 е имало статистически значима линейна доза-ефект зависимост при всички терапии със значима разлика между групите с квинаприл 20 mg дневно и плацебо.

Дългосрочните ефекти на квинаприл върху растежа, съзряването и общото развитие не са проучени.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение плазмените пикови концентрации се наблюдават до 1 час. Въз основа на установените количества на квинаприл и неговите метаболити в урината степента на абсорбция е приблизително 60%. Тридесет и осем процента от перорално приложения квинаприл е в системното кръвообращение, наличен като квинаприлат. Квинаприл има явен полуживот в плазмата от приблизително 1 час. Пикът на плазмените концентрации на квинаприлат се наблюдава приблизително 2 часа след перорална доза квинаприл. Квинаприлат се елиминира основно чрез бъбречна екскреция и има ефективен кумулативен полуживот от приблизително 3 часа. Приблизително 97% и от квинаприл, и от квинаприлат, циркулиращи в плазмата, са свързани с протеините.

При пациенти с бъбречна недостатъчност привидният полуживот на квинаприлат 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 квинаприл и квинаприлат. Има линейна корелация между плазмения клирънс на квинаприлат и креатининовия клирънс. Елиминирането на квинаприлат също е намалено при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) и корелира добре с нивото на тяхната бъбречна функция (вж. точка 4.2 Дозировка и начин на приложение).

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

Кърмене

След единична перорална доза от 20 mg квинаприл при шест кърмещи жени, отношението кърма/плазма за квинаприл е било 0,12. Квинаприл не се открива в кърмата 4 часа след дозата. Нивата на квинаприлат в кърмата са недоловими ($< 5 \mu\text{g/l}$) във всички времеви точки. Изчислено е, че кърмачето би приело около 1,6% от майчината доза квинаприл, адаптирана на база телесно тегло.

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Пациенти в старческа възраст показват повишена AUC и пикови нива на квинаприлат 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 неконтролирани 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.

Педиатрична популация



Фармакокинетиката на квинаприл е проучена в проучване с единична доза (0,2 mg/kg) при 24 деца на възраст 2,5 месеца до 6,8 години и с многократни дози (0,016-0,468 mg/kg) при 38 деца на възраст 5-16 години, със средно тегло 66-98 kg.

Както при възрастните, квинаприл бързо се превръща в квинаприлат. Концентрациите на квинаприлат достигат максимум най-общо 1-2 часа след прилагане на дозата и се понижават със среден полуживот 2,3 часа. При кърмачета и малки деца системната експозиция след единична доза 0,2 mg/kg е сравнима с установената при възрастни след единична доза 10 mg. При проучването с многократни дози при деца в училищна възраст и юноши, се е наблюдавало, че стойностите на AUC и C_{max} на квинаприлат нарастват линейно с повишаване на дозата на квинаприл в mg/kg.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност, мутагенност, нарушение на фертилитета

Квинаприловият хидрохлорид не е карциногенен при мишки или плъхове, когато се дава в дози до 75 или 100 mg/kg дневно (съответно 50-60 пъти максималната дневна доза при хора) за 104 седмици. Нито квинаприл, нито квинаприлат са били мутагенни при бактериалния тест на Ames със или без метаболитна активация. Квинаприл 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 фертилитета 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 квинаприл 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. Квинаприл 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

Сърцевина на таблетката:

магнезиев карбонат

магнезиев стеарат

лактоза

желатин

кросповидон и канделилов восък

Филмово покритие:

хипромелоза

хидроксипропилцелулоза

титанов диоксид

макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Al-PA/Al/PVC блистери.

Опаковка, съдържаща 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PFIZER EUROPE MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17

1050 Bruxelles

Белгия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Акупро 10 mg филмирани таблетки – 20010922

Акупро 20 mg филмирани таблетки – 20010923

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 август 2001 г.

Дата на последно подновяване: 14 март 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

