

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accupro 5 mg comprimate filmate.

Accupro 10 mg comprimate filmate.

Accupro 20 mg comprimate filmate.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Accupro 5 mg comprimate filmate.

Fiecare comprimat filmat conține quinapril 5 mg sub formă de clorhidrat de quinapril 5,416 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 38 mg

Accupro 10 mg comprimate filmate.

Fiecare comprimat filmat conține quinapril 10 mg sub formă de clorhidrat de quinapril 10,832 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 76 mg

Accupro 20 mg comprimate filmate.

Fiecare comprimat filmat conține quinapril 20 mg sub formă de clorhidrat de quinapril 21,664 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 33,336 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Accupro 5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, albe, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe și inscripționate „5” pe ambele fețe, așezate în diagonală. Comprimatul filmat poate fi divizat în doze egale.

Accupro 10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate triunghiulare, biconvexe, albe, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe și inscripționate „10” pe una dintre fețe. Comprimatul filmat poate fi divizat în doze egale.

Accupro 20 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, albe prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe și inscripționate „20” pe una dintre fețe. Comprimatul filmat poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială

Quinaprilul este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale. Quinaprilul este eficace la pacienții cu hipertensiune arterială atât ca monoterapie cât și dacă este administrat concomitent cu diuretice tiazidice și blocante beta-adrenergice (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Insuficiență cardiacă congestivă

Quinaprilul este eficace în tratamentul insuficienței cardiace congestive, atunci când este administrat concomitent cu un diuretic și/sau un digitalic (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Hipertensiune arterială

Monoterapie: Doza inițială recomandată la pacienții care nu sunt în tratament cu diuretice este de 10 sau 20 mg quinapril, administrată o dată pe zi. În funcție de răspunsul terapeutic, doza poate fi crescută treptat (prin dublarea dozelor) până la doza de întreținere de 20 sau 40 mg quinapril pe zi, de obicei, administrată ca doză unică sau divizată în două prize. În general, ajustarea dozei trebuie făcută la intervale de patru săptămâni. La majoritatea pacienților beneficiul terapeutic pe termen lung se poate obține cu ajutorul dozei administrate într-o singură priză pe zi. Doza terapeutică maximă administrată poate ajunge la 80 mg quinapril pe zi.

Asocierea cu diuretice: La pacienții care trebuie să continue tratamentul inițial cu un diuretic, doza inițială recomandată este de 5 mg quinapril, care trebuie în continuare crescută treptat (ca mai sus), până la obținerea răspunsului terapeutic optim (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

Insuficiență cardiacă congestivă

Quinaprilul este indicat în tratamentul asociat cu diuretice și/sau digitalice (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă este de 5 mg quinapril, administrată o dată sau de două ori pe zi, cu monitorizarea atentă a pacientului în ceea ce privește posibilitatea hipotensiunii arteriale simptomatice. Dacă doza inițială de quinapril este bine tolerată, doza poate fi crescută până la un nivel eficace, de obicei de 10 - 40 mg quinapril pe zi, divizată în două prize egale, concomitent cu terapia asociată.

Insuficiență renală

Vezi pct. 4.4. Datele de farmacocinetică demonstrează că eliminarea quinaprilului este dependentă de funcția renală. Doza inițială recomandată este de 5 mg quinapril la pacienții cu clearance-ul creatininei >30 ml/min și de 2,5 mg quinapril la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min. Dacă doza inițială este bine tolerată, quinaprilul poate fi administrat din următoarea zi în două prize zilnice. Dacă nu se instalează o hipotensiune arterială marcată sau dacă nu există o alterare importantă a funcției renale, doza poate fi crescută la intervale de o săptămână, în funcție de răspunsul clinic și hemodinamic. Dozele inițiale recomandate pe baza datelor clinice și farmacologice obținute de la pacienți cu insuficiență renală sunt următoarele:

<u>Clearance-ul creatininei (ml/min)</u>	<u>Doza inițială maximă (mg)</u>
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*

* Experiența acumulată până în prezent nu este suficientă pentru a permite recomandarea unei doze specifice

acestor pacienți.

Vârstnici

Vârsta ca atare nu pare a fi un factor care să afecteze profilul de siguranță al quinaprilului. De aceea, doza inițială recomandată la pacienții vârstnici este de 10 mg quinapril, administrată o dată pe zi, care se crește apoi treptat până la obținerea răspunsului terapeutic optim.

Copii și adolescenți

Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 5.1 și 5.2 (proprietăți farmacodinamice și proprietăți farmacocinetice), dar nu se poate face nicio recomandare privind doza. La copii nu au fost evaluate siguranța și eficacitatea quinaprilului.

4.3 Contraindicații

Accupro este contraindicat la pacienții cu:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1;
- antecedente de angioedem (de exemplu apărut în urma unor tratamente anterioare cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei). Nu a fost evaluată sensibilitatea încrucișată cu alți inhibitori ai enzimei de conversie;
- angioedem ereditar sau idiopatic ;
- cărora li se administrează concomitent Accupro cu sacubitril/valsartan, din cauza riscului crescut de angioedem
- trimestrul al doilea și al treilea de sarcină (vezi punctele 4.4 și 4.6);
- obstrucție dinamică a fluxului sanguin din ventriculul stâng.

Administrarea concomitentă a Accupro cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de sensibilitate: Reacții de sensibilitate precum: purpură, fotosensibilitate, urticarie, aneită necrozantă, detresă respiratorie incluzând pneumonită sau edem pulmonar, reacții anafilactice, pot apărea la pacienți cu sau fără antecedente de alergii sau astm bronșic.

Angioedem: Angioedemul a fost raportat la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IEC). Dacă se instalează stridorul laringean sau angioedemul feței, limbii sau glotei, tratamentul cu quinapril trebuie întrerupt imediat, pacientul trebuie tratat corespunzător, în concordanță cu recomandările medicale acceptate cu urmărirea atentă a evoluției edemului până la dispariția acestuia. Dacă edemul este prezent la nivelul feței sau buzelor, acesta dispare de obicei fără tratament; pentru ameliorarea simptomatologiei pot fi administrate antihistaminice H₁. Angioedemul instalat la nivelul laringelui are potențial letal. Dacă sunt implicate limba, glota sau laringele, este posibilă obstrucția căilor aeriene și se aplică măsurile adecvate, incluzând, dar fără a fi limitate la aceasta, administrarea subcutanată și rapidă de adrenalină (epinefrină) în soluție 1:1000 (0,3-0,5 ml).

Pacienții cu antecedente de angioedem neasociat terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie pot prezenta, totuși, un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie (vezi pct. 4.3).

Asocierea quinaprilului cu sacubitril / valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie să fie inițiat înainte de 36 de ore de la administrarea ultimei doze din terapia cu quinapril. Dacă tratamentul cu sacubitril / valsartan este oprit, terapia cu quinapril nu trebuie inițiată timp de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) și inhibitorii ECA pot crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.5). Prin urmare, este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) la pacienții tratați cu quinapril.

Inhibitori ai mTOR: Pacienții aflați în tratament concomitent cu inhibitori de mTOR (de ex. temsirolimus) sau cu inhibitori de DPP-IV (de ex. vildagliptin) pot prezenta un risc crescut de angioedem. Inițierea terapiei cu inhibitori de mTOR sau de DPP-IV la un pacient aflat deja în tratament cu inhibitori ai ECA trebuie făcută cu precauție.

Angioedemul intestinal: La pacienți tratați cu IECA a fost raportat angioedem intestinal. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață și vărsături); în anumite situații nu au existat antecedente de angioedem facial, iar concentrațiile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie computerizată abdominală, ultrasonografie abdominală sau cu ocazia intervențiilor chirurgicale, iar simptomele s-au remis la oprirea administrării de IECA. Angioedemul intestinal trebuie avut în vedere în diagnosticul diferențial la pacienții în tratament cu IECA care prezintă dureri abdominale.

Diferențe etnice: La pacienții de culoare tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie s-a raportat o incidență mai mare a angioedemului față de restul populației. Mai trebuie notat că în cadrul studiilor clinice controlate, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei au influențat într-o proporție mai mică tensiunea arterială la populația de culoare, față de restul populației. Incidența angioedemului la persoanele de culoare și la restul populației în cursul tratamentului cu quinapril a fost calculată în două studii clinice deschise, extinse, și care au evaluat eficacitatea quinaprilului în tratamentul hipertensiunii arteriale. Într-unul din studii, cuprinzând 1656 pacienți de culoare și 10.583 pacienți de alte rase, incidența angioedemului, indiferent de asocierea cu quinapril, a fost de 0,3 % la pacienții de culoare și de 0,39 % la ceilalți pacienți. În celălalt studiu (1443 pacienți de culoare și 9300 pacienți de alte rase) incidența angioedemului a fost de 0,55% la cei de culoare și de 0,17% la ceilalți.

Neutropenie/Agranulocitoză: Inhibitorii enzimei de conversie au fost rar asociați cu agranulocitoză și deprimarea măduvei la pacienții cu hipertensiunea arterială necomplicată, dar mult mai frecvent la pacienții cu insuficiență renală, îndeosebi la cei cu boli de colagen.

Agranulocitoza a fost rareori raportată în cursul tratamentului cu quinapril. Trebuie luată în considerare monitorizarea numărului de leucocite la pacienții cu boli de colagen și/sau afecțiuni renale.

Desensibilizare: Pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie în cursul unei cure de desensibilizare cu venin de himenoptere au prezentat reacții anafilactoide grave. La aceiași pacienți, reacțiile au putut fi evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie, dar au reapărut la reluarea inadecvată a tratamentului în cursul curei respective.

Hemodializa și afereza LDL: Pacienții hemodializați cu ajutorul unor membrane pentru flux crescut din poli(acrilonitril) (AN69) au o probabilitate crescută pentru a prezenta reacții anafilactoide dacă sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie. Astfel, această terapie asociată trebuie evitată, fie prin folosirea altor medicamente antihipertensive, fie a altor membrane pentru hemodializă. Reacții similare au fost observate în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică cu dextransulfat. Prin urmare, această metodă nu trebuie utilizată la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Quinaprilul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu stenoză aortică.

Quinaprilul nu trebuie utilizat la pacienții cu obstrucție a fluxului sanguin.

Hipotensiune arterială manifestă: Hipotensiunea arterială manifestă a fost rareori observată la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. La pacienții cu hipertensiune arterială tratați cu quinapril, hipotensiunea arterială este mai probabil să apară dacă pacientul prezintă depleție volemică, de exemplu ca urmare a tratamentului cu diuretice, dietei hiposodate, dializei, diareei sau vărsăturilor, sau dacă prezintă hipertensiune severă și renin-dependență (vezi punctele 4.5 și 4.8).

Dacă apare hipotensiunea arterială simptomatică, pacientul se așează în supinație și dacă este necesar, se administrează intravenos ser fiziologic. Un răspuns hipotensiv tranzitoriu nu constituie o contraindicație pentru administrarea în continuare a produsului medicamentos; totuși, reducerea dozelor de quinapril sau orice tratament concomitent cu diuretice trebuie luate în considerare în aceste situații.

Pacienții deja tratați cu diuretice în momentul inițierii terapiei cu quinapril pot dezvolta o hipotensiune arterială simptomatică. La pacienții deja aflați în tratament cu un diuretic este important, dacă este posibil, să se oprească tratamentul diuretic cu 2-3 zile înaintea introducerii quinaprilului. Dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată doar cu ajutorul quinaprilului, terapia cu diuretic trebuie reluată. Dacă nu este posibilă întreruperea terapiei cu diuretice, tratamentul cu quinapril se începe cu o doză mai mică (vezi pct. 4.5).

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și cu risc de hipotensiune arterială marcată, tratamentul cu quinapril în doza recomandată trebuie să se facă sub strictă supraveghere medicală; acești pacienți trebuie supravegheați atent în primele două săptămâni de tratament și ori de câte ori doza de quinapril este crescută.

Recomandări asemănătoare se aplică la pacienții cu boală cardiacă ischemică sau boală cerebrovasculară pentru care o scădere a tensiunii arteriale poate determina un infarct miocardic sau un accident cerebrovascular.

Morbiditate și mortalitate fetală/neonatală: (vezi pct. 4.6).

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală, monitorizarea funcției renale în timpul tratamentului trebuie realizată după cum se consideră adecvat, deși la majoritatea pacienților funcția renală nu va fi alterată sau se poate îmbunătăți.

Timpul de înjumătățire plasmatică al quinaprilului crește pe măsură ce scade clearance-ul creatininei. Pacienții cu clearance-ul creatininei < 60 ml/min necesită o doză inițială mai mică de quinapril (vezi pct. 4.2). La acești pacienți creșterea treptată a dozelor se face pe baza răspunsului terapeutic, iar funcția renală trebuie supravegheată atent, deși studiile efectuate până în prezent nu au demonstrat contribuția quinaprilului la afectarea progresivă a funcției renale.

La pacienții susceptibili, ca urmare a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron pot fi anticipate modificări ale funcției renale. La pacienții cu insuficiență cardiacă severă a căror funcție renală poate depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu quinapril poate fi asociat cu oligurie și/sau azotemie progresivă și mai rar cu insuficiență renală severă și/sau deces.

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu hipertensiune arterială și cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală, la unii pacienți tratați cu IECA a fost observată creșterea concentrațiilor plasmatice ale ureei și creatininei. Aceste creșteri au fost aproape întotdeauna reversibile după întreruperea terapiei cu IECA și/sau diuretice. La acești pacienți, funcția renală trebuie monitorizată în primele săptămâni de tratament.

La unii pacienți cu hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, fără afectare vasculară renală preexistentă manifestă, concentrațiile plasmatice ale ureei și creatininei au crescut (>1,25 ori față de limita superioară a valorilor normale) de obicei, ușor și tranzitoriu, mai ales dacă tratamentul cu quinapril a fost asociat cu un diuretic. Creșteri ale ureei și creatininei au fost observate la 2% și respectiv 2% din pacienții hipertensivi aflați sub monoterapie cu quinapril și la 4% și respectiv 3% dintre pacienții hipertensivi urmând tratament cu quinapril/HCTZ. Este mai probabil ca aceste creșteri să apară la pacienții cu afecțiuni renale preexistente. În aceste situații, poate fi necesară reducerea dozelor și/sau întreruperea tratamentului cu diuretic și/sau quinapril.

Experiența utilizării la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min) este limitată. Ca urmare, tratamentul nu se recomandă la această categorie de pacienți.

Insuficiență hepatică: Asocierea quinaprilului cu un diuretic trebuie făcută cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică progresivă, deoarece dezechilibrele hidro-electrolitice minore pot favoriza apariția icterului hepatic. Transformarea quinaprilului în quinaprilat este, în mod normal, dependentă de esteraza hepatică. Concentrația de quinaprilat este redusă la pacienții cu ciroză alcoolică din cauza afectării dezesterificării quinaprilului.

În cazuri rare, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează sub forma unui icter colestatic și care progresează la necroză hepatică fulminantă (în unele cazuri fatală). Pacienții care, în timpul tratamentului cu inhibitori ECA, prezintă icter sau valori ale enzimelor hepatice crescute în mod evident, trebuie să

întrerupă tratamentul cu quinapril și să primească îngrijire medicală corespunzătoare.

Tuse: Tusea a fost raportată în cazul utilizării inhibitorilor enzimei de conversie. În mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de inhibitorii enzimei de conversie trebuie luată în considerare atunci când se face diagnosticul diferențial al tusei.

Intervenție chirurgicală/Anestezie: La pacienții supuși intervențiilor chirurgicale majore sau în timpul anesteziei cu agenți care induc hipotensiune, quinaprilul poate bloca formarea angiotensinei II, secundară eliberării compensatorii de renină. Dacă apare hipotensiune și se consideră că este datorită acestui mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică (vezi pct. 4.5).

Hiperkaliemie: În cazul monoterapiei cu quinapril kaliemia poate fi crescută. Din cauza riscului de creștere a kaliemiei, se recomandă prudență la inițierea terapiei asociate cu quinapril și diuretice care economisesc potasiul sau cu alte medicamente cunoscute pentru creșterea kaliemiei, iar kaliemia pacienților să fie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.5). În cazul terapiei asociate, quinaprilul poate reduce hipokaliemia indusă de diureticele tiazidice.

Hiponatremia și sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH) și hiponatremia ulterioară au fost observate la unii pacienți tratați cu quinapril și alți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA). Se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor serice ale sodiului la vârstnici și la alți pacienți cu risc de hiponatremie.

Pacienți diabetici: La pacienții diabetici, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) pot crește sensibilitatea la insulină și au fost asociați cu hipoglicemie la pacienții tratați cu hipoglicemiante orale sau insulină. Se recomandă monitorizarea atentă a controlului glicemic pe parcursul primei luni de tratament cu un inhibitor al enzimei de conversie (vezi pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Informații pentru pacienți

Sarcină: Terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie nu trebuie inițiată în timpul sarcinii. Dacă nu este esențială continuarea terapiei cu inhibitori ai ECA, pacientele care își planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță bine cunoscut privind utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie încetați imediat și, în funcție de necesitate, se pot iniția terapii alternative (vezi punctele 4.3 Contraindicații și 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea).

Angioedemul: Angioedemul, inclusiv edemul laringean, poate să apară mai ales după prima doză de quinapril. Pacienții trebuie preveniți că în cazul apariției oricărui semn și simptom care sugerează angioedemul (edemul facial, al extremităților, la nivelul ochilor, buzelor sau limbii; dificultăți în deglutiție sau respirație), să oprească imediat tratamentul cu quinapril și să se adreseze medicului.

Hipotensiune arterială: Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze amețelile care apar în special în primele zile de tratament cu quinapril. Dacă apare sincopă, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul până la consultarea medicului.

Toți pacienții trebuie preveniți că un consum scăzut de lichide, transpirațiile excesive sau deshidratarea pot duce la o scădere marcată a tensiunii arteriale, din cauza reducerii volemiei. Alte cauze care produc pierderea de lichide, cum sunt vărsăturile sau diareea, pot, de asemenea, duce la scăderea tensiunii arteriale; pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului.

Hiperkaliemie: Pacienții trebuie sfătuiți să nu folosească suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu potasiu, fără să informeze medicul.

Neutropenie: Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice semne de infecție (de exemplu, dureri în gât, febră), deoarece acestea pot constitui complicații ale neutropeniei.

Intervenții chirurgicale/Anestezie: Pacienții planificați pentru intervenții chirurgicale și/sau anestezie trebuie sfătuiți să informeze medicul dacă se află în tratament cu un IECA.

Lactoză: Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament, datorită conținutului său în lactoză.

NOTĂ: Ca și în cazul altor medicamente, unele sfaturi pentru pacienți sunt utile. Aceste informații sunt destinate utilizării în siguranță și cu eficacitate a medicamentului și nu constituie o expunere a tuturor reacțiilor adverse sau efectelor terapeutice posibile.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tetraciclina și alte medicamente care interacționează cu magneziul: Datorită existenței carbonatului de magneziu în compoziție, s-a demonstrat reducerea absorbției tetracilinei cu aproximativ 28% la 37% la administrarea concomitentă de quinapril, la voluntari sănătoși. Această interacțiune trebuie luată în considerare atunci când se prescrie un tratament concomitent cu quinapril și tetraciclina.

Tratament diuretic concomitent: Pacienții tratați cu diuretice, în special la începutul tratamentului cu diuretice, pot prezenta, în cazuri izolate, scăderea semnificativă a tensiunii arteriale la inițierea tratamentului cu quinapril. Efectul hipotensiv marcat după prima doză de quinapril poate fi diminuat prin întreruperea timp de câteva zile a terapiei cu diuretic, înainte de inițierea tratamentului. Dacă nu este posibilă întreruperea diureticului, doza inițială de quinapril trebuie redusă. Pacienții la care terapia cu diuretic este continuată trebuie supravegheați timp de două ore de la administrarea primei doze de quinapril (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4).

Medicamente care stimulează creșterea kaliemiei: Quinaprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei cu potențial de scădere a nivelului plasmatic de aldosteron, ceea ce duce la retenție de potasiu. De aceea, tratamentul concomitent cu quinapril și diuretice care economisesc potasiul (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), suplimente de potasiu, substituenți de sare care conțin potasiu sau alte medicamente cunoscute pentru creșterea kaliemiei trebuie efectuat cu atenție, cu monitorizarea adecvată a kaliemiei (vezi pct. 4.4). La pacienții vârstnici sau cu funcție renală afectată, administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA cu sulfametoxazol/trimetoprim a fost asociată cu hiperkaliemie severă, considerată a fi cauzată de trimetoprim. Prin urmare, medicamentele care conțin quinapril și trimetoprim trebuie administrate concomitent cu prudență și în condițiile unei monitorizări corespunzătoare a kaliemiei.

Intervenții chirurgicale/Anestezie: Deși nu sunt disponibile date care să indice faptul că există o interacțiune între quinapril și agenții anestezici care produc hipotensiune, se recomandă precauție atunci când pacienții sunt supuși unor intervenții chirurgicale majore sau anesteziei, deoarece s-a arătat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei blochează formarea angiotensinei II secundar eliberării compensatorii de renină. Aceasta poate conduce la hipotensiune care poate fi corectată prin expansiune volemică (vezi pct. 4.4).

Antiinflamatoare nesteroidiene: La unii pacienți administrarea unui medicament antiinflamator nesteroidian poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor enzimei de conversie. De asemenea, s-a arătat că antiinflamatoarele nesteroidiene și inhibitorii enzimei de conversie exercită un efect aditiv asupra creșterii concentrației serice de potasiu, în timp ce funcția renală poate să scadă. În principiu aceste efecte sunt

reversibile și apar în special la pacienții cu funcție renală compromisă.

Litiu: La pacienții tratați concomitent cu litiu și inhibitori ai enzimei de conversie a fost raportată creșterea litemiei și simptome de intoxicație cu litiu, datorită efectului de depleție a sodiului indus de aceste medicamente. Tratamentul concomitent cu litiu și quinapril trebuie efectuat cu prudență, recomandându-se monitorizarea frecventă a litemiei. Dacă se utilizează și un diuretic, riscul intoxicației cu litiu crește.

Aur: Reacții nitritoide (simptomele includ hiperemie facială, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții în tratament cu aur injectabil (exemplu: aurotiomalat de sodiu) în asocieri cu inhibitori ai ECA.

Allopurinol, citostatice și imunopresoare, corticosteroizi sau procainamidă: Administrarea concomitentă cu inhibitori ECA poate conduce la un risc crescut de leucopenie (vezi pct. 4.4).

Alcool, barbiturice, narcotice: Poate avea loc potențarea hipotensiunii ortostatice.

Alte antihipertensive: Poate apărea un efect de adiție sau de potențare.

Alte medicamente cunoscute ca determinând angioedem: Pacienții aflați în tratament concomitent cu inhibitori de mTOR (de ex. temsirolimus) sau cu inhibitori de DPP-IV (de ex. vildagliptin) pot prezenta un risc crescut de angioedem. Inițierea terapiei cu inhibitori de mTOR sau de DPP-IV la un pacient aflat deja în tratament cu inhibitori ai ECA trebuie făcută cu precauție.

Inhibitori NEP

Utilizarea concomitentă a quinaprilului cu combinația sacubitril / valsartan este contraindicată, deoarece inhibarea concomitentă a neprilysin (NEP) și ACE poate crește riscul de angioedem. Administrarea combinației sacubitril / valsartan trebuie începută după 36 de ore de la administrarea ultimei doze din terapia cu quinapril. Terapia cu quinapril nu trebuie începută înainte de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct 4.3 și 4.4). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) și quinapril poate crește, de asemenea, riscul de angioedem (vezi pct 4.4).

Alți agenți: Tratamentul concomitent cu quinapril și propranolol, hidroclorotiazidă sau digoxină nu produce interacțiuni farmacocinetice semnificative clinic.

Efectul anticoagulant al warfarinei (măsurat prin timpul de protrombină) administrată în doze unice, concomitent cu quinapril de două ori pe zi, nu a fost influențat în mod semnificativ.

Administrarea de atorvastatină în doze multiple de 10 mg, concomitent cu 80 mg de quinapril nu a dus la modificarea semnificativă a parametrilor farmacocinetici ai atorvastatinei la starea de echilibru.

Antiacide: Antiacidele pot să scadă biodisponibilitatea quinaprilului.

Antidiabetice (hipoglicemiante orale și insulină): La pacienți diabetici, inhibitorii ECA pot crește sensibilitatea la insulină și au fost asociați cu hipoglicemie la pacienții tratați cu antidiabetice orale sau insulină. Controlul glicemiei trebuie monitorizat cu atenție, în special pe parcursul primei luni de tratament cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.4).

Dubla blocare a sistemului renină-angiotensină (SRA): Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în trimestrele 2 și 3 de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice referitoare la riscul de teratogenitate după expunerea la inhibitori ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; totuși, o mică creștere a riscului nu poate fi exclusă. Dacă nu este esențială continuarea terapiei cu inhibitori ECA, pacientele care își planifică o sarcină trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative, care au un profil de siguranță bine cunoscut privind utilizarea în timpul sarcinii. Atunci când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie încetat imediat și în funcție de necesitate, se pot iniția terapii alternative.

S-a dovedit că expunerea la terapia cu inhibitori ECA în timpul trimestrelor 2 și 3 de sarcină induce fetotoxicitate (scăderea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitatea neonatală (insuficiență renală, hipotensiune, hiperpotasemie) (vezi pct. 5.3). Dacă a avut expunere la inhibitori ECA începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă controlarea ecografică a funcției renale și a craniului. Nou născuții ale căror mame au luat inhibitori ECA trebuie monitorizați cu atenție pentru hipotensiune (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Pacientele care necesită tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie în timpul trimestrului doi și trei de sarcină trebuie prevenite în ceea ce privește riscurile posibile asupra fătului; ultrasonografia trebuie efectuată frecvent, pentru a evidenția oligohidramniosul. Atât pacientele, cât și medicul, trebuie să știe că, totuși, oligohidramniosul nu poate apare decât atunci când leziunile fetale sunt ireversibile. La apariția oligohidramniosului, tratamentul cu quinapril trebuie întrerupt dacă nu este absolut necesar pentru supraviețuirea mamei.

Alte riscuri posibile la fătul/nou-născutul expus la inhibitori ai enzimei de conversie includ întârzierea dezvoltării intrauterine, prematuritatea și persistența canalului arterial; au fost raportate și decese fetale. Totuși, nu este clar dacă aceste fenomene se datorează inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei sau afecțiunii materne pentru care s-a instituit tratamentul. De asemenea, nu se cunoaște dacă expunerea limitată în primul trimestru de sarcină poate afecta dezvoltarea ulterioară a fătului.

Sugarii care au fost expuși în timpul vieții intrauterine la IECA trebuie supravegheați atent pentru evidențierea hipotensiunii arteriale, oliguriei și hiperkaliemiei. La apariția oliguriei, trebuie instituite măsuri de susținere a tensiunii arteriale și a perfuziei renale.

Alăptarea:

Date farmacocinetice limitate demonstrează existența unor concentrații foarte scăzute în laptele matern (vezi pct. 5.2). Deși aceste concentrații par a fi lipsite de relevanță clinică, utilizarea quinapril în timpul alăptării nu este recomandată la prematuri și pe parcursul primelor săptămâni după naștere datorită riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale și datorită faptului că nu există suficientă experiență clinică.

În cazul unui sugar, administrarea de quinapril mamei care alăptează poate fi luată în considerare dacă tratamentul este necesar pentru mamă iar copilul este monitorizat pentru orice efect advers. IECA, printre care și quinaprilul, se excretă în laptele matern în proporție mică. De aceea, tratamentul cu quinapril la femeile care alăptează trebuie efectuat cu prudență.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Quinaprilul poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, îndeosebi la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Siguranța tratamentului cu quinapril a fost evaluată la 4960 subiecți și pacienți, constantându-se o toleranță bună a medicamentului. Dintre aceștia, 3203 pacienți, dintre care 655 vârstnici, au fost incluși în studii clinice controlate. Siguranța tratamentului pe termen lung cu quinapril a fost evaluată la peste 1400 pacienți tratați timp de cel puțin un an.

Reacțiile adverse înregistrate au fost, de regulă, ușoare și tranzitorii. Cele mai frecvente reacții adverse clinice au fost: cefalee (7,2%), amețeli (5,5%), tuse (3,9%), oboseală (3,5%), rinită (3,2%), greață și/sau vărsături (2,8%) și mialgii (2,2%). Trebuie menționat că, în mod caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispare odată cu încetarea tratamentului.

În cadrul studiilor clinice controlate, întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost necesară la 5,3% dintre pacienții tratați cu quinapril.

Mai jos sunt prezentate reacțiile adverse cu frecvență $\geq 1\%$ înregistrate la 3203 pacienți înrolați în studii clinice controlate și tratați cu quinapril ca monoterapie sau asociat cu diuretice. Pentru comparație, este prezentată incidența reacțiilor adverse la subgrupul de 655 pacienți cu vârsta minimă de 65 ani. De asemenea, este prezentată incidența reacțiilor adverse la un subgrup de 2005 pacienți înrolați în studii clinice și tratați cu quinapril sub formă de monoterapie antihipertensivă.

Procentul pacienților din studiile clinice controlate

	Quinapril \pm %	Diuretic	Monoterapie	Placebo
Reacția adversă	Total N = 3203 ^{*)}	≥ 65 ani N = 655	% N = 2005 ^{**)}	% N = 579 ^{**)}
Cefalee	7,2	4,0	8,1	16,9
Amețeli	5,5	6,6	4,1	4,3
Tuse	3,9	4,1	3,2	1,4
Oboseală	3,5	3,5	3,2	2,1
Greață și/sau vărsături	2,8	3,8	2,3	2,6
Mialgii	2,2	1,2	1,7	3,3
Diaree	2,0	2,4	1,9	1,0
Durere toracică	2,0	1,8	1,2	1,9
Dureri abdominale	1,9	1,8	2,0	2,2
Dispepsie	1,6	1,2	1,9	1,2
Dispnee	1,5	2,3	0,9	0,5
Dorsalgii	1,4	1,7	1,3	1,0
Faringită	1,3	0,5	1,5	1,9
Insomnie	1,3	0,8	1,3	0,7
Hipotensiune arterială	1,1	1,8	1,0	0,0
Parestezii	1,1	0,9	1,0	0,9

^{*)} Include 454 pacienți tratați pentru insuficiență cardiacă congestivă

^{**)} Include pacienți tratați doar pentru hipertensiune arterială

Următoarele reacții adverse au fost observate și raportate cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În studii clinice, cele mai frecvent întâlnite reacții adverse au fost: cefalee (7,2%), amețeli (5,5%), tuse (3,9%), oboseală (3,5%), rinită (3,2%), greață și/sau vărsături (2,8%) și mialgie (2,2%).

Aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvență necunoscută	Neutropenie, agranulocitoză. anemie hemolitică, trombocitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvență necunoscută	Reacție anafilactoidă
Tulburări endocrine	
Frecvență necunoscută	Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hiperkaliemie, hiponatremie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvență necunoscută	Reacție anafilactoidă
Tulburări metabolice și de nutriție	
Frecvente	Hiperkaliemie
Frecvență necunoscută	Hiponatremie (vezi pct.4.4)
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Mai puțin frecvente	Nervozitate, depresie, stare confuzională
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Amețeală, cefalee, parestezie
Mai puțin frecvente	Somnolență, atacuri ischemice tranzitorii
Rare	Tulburări de echilibru, sincopă
Frecvență necunoscută	Accident cerebrovascular
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	Ambliopie
Foarte rare	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Tinitus, vertij
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Palpitații, angină pectorală, tachicardie, infarct miocardic
Tulburări vasculare	
Frecvente	Hipotensiune
Mai puțin frecvente	Vasodilatație
Frecvență necunoscută	Hipotensiune posturală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Tuse, dispnee
Mai puțin frecvente	Uscăciunea gâtului
Rare	Pneumonie eozinofilică
Frecvență necunoscută	Bronhospasm În cazuri individuale, angioedemul care a afectat căile respiratorii superioare a determinat obstrucția letală a căilor respiratorii.
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață, vărsături, diaree, dispepsie, dureri abdominale
Mai puțin frecvente	Uscăciunea gurii, flatulență
Rare	Disgeuzie, constipație, glosită
Foarte rare	Ileus, angioedem al intestinului subțire
Frecvență necunoscută	Pancreatită*

Tulburări hepatobiliare	
Frecvență necunoscută	Icter colestatic, hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	Prurit, erupție cutanată tranzitorie, hiperhidroză, angioedem
Rare	Urticarie, eritem polimorf, pemfigus
Foarte rare	Dermatită psoriaziformă
Frecvență necunoscută	Sindrom Stevens Johnson, dermatită exfoliativă, alopecie, necroliză epidermică toxică, reacție de fotosensibilitate. Modificări ale pielii pot fi asociate cu febră, dureri musculare și ale încheieturilor (mialgie, artralgie, artrită), inflamație vasculară (vasculită), inflamația țesuturilor seroase și anumite modificări ale valorilor analizelor de laborator (eozinofilie, leucocitoză și/sau titruri crescute ale anticorpilor antinucleari, rata de sedimentare a eritrocitelor crescută) Psoriazis, psoriazis agravat
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente	Dorsalgie, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Disfuncție renală, proteinurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente	Disfuncții erectile
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	Durere toracică, oboseală, astenie
Mai puțin frecvente	Febră, edem generalizat, edem periferic
Investigații diagnostice	
Frecvente	Creatinemie crescută, uremie crescută**
Frecvență necunoscută	Hemoglobină scăzută, hematocrit scăzut Scăderea hematocritului și numărului de celule albe cât și creșteri ale enzimelor hepatice și a bilirubinemiei. La pacienții cu deficiență congenitală de G-6-PDH, au fost raportate cazuri individuale de anemie hemolitică.
Infecții și infestări	
Frecvente	Faringită, rinită
Mai puțin frecvente	Bronșită, infecția tractului respirator superior, infecția tractului urinar, sinuzită

* La pacienții tratați cu inhibitori ECA a fost raportată pancreatită, în unele cazuri aceasta fiind letală.

**Este mai probabil ca astfel de creșteri să apară la pacienții care urmează un tratament concomitent cu diuretice decât la pacienți care urmează tratament doar cu quinapril. Adesea, aceste creșteri observate scad la continuarea terapiei.

Vasculita și ginecomastia au fost raportate la alți inhibitori ECA și nu poate fi exclus ca aceste reacții să fie specifice clasei.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

DL₅₀ orală de quinapril la șoareci și șobolani este cuprinsă în intervalul 1440 - 4280 mg/kg.

Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu quinapril. Cele mai posibile manifestări clinice sunt simptomele datorate hipotensiunii arteriale severe care, de obicei, se tratează prin perfuzii de substituție intravenoase.

Tratamentul este simptomatic și de susținere uzual.

Hemodializa și dializa peritoneală contribuie doar în mică măsură la eliminarea quinaprilului și a quinaprilatului.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei.
Cod ATC: C09A A06

Clorhidratul de quinapril este o sare a quinaprilului, estilesterul quinaprilatului, un inhibitor nonsulfhidric al enzimei de conversie a angiotensinei.

Administrarea a 10 - 40 mg quinapril la pacienții cu hipertensiune arterială ușoară sau moderată duce la scăderea tensiunii arteriale atât în ortostatism, cât și în clinostatism, cu efecte minime asupra frecvenței cardiace. Efectul antihipertensiv începe după o oră, cu intensitate maximă de obicei după 2 - 4 ore de la administrare. La unii pacienți, efectul maxim de scădere a valorilor tensiunii arteriale se poate instala după 2 săptămâni de tratament. La dozele recomandate, efectul antihipertensiv se menține, la majoritatea pacienților, pe parcursul intervalului de administrare de 24 ore și se păstrează în cazul terapiei de lungă durată.

Evaluarea parametrilor hemodinamici la pacienții hipertensivi a demonstrat că reducerea tensiunii arteriale indusă de quinapril se însoțește de reducerea rezistenței periferice totale și a celei renale, cu efecte minime sau fără efect asupra frecvenței cardiace, indicelui cardiac, fluxului sanguin renal, ratei filtrării glomerulare sau fracției de filtrare.

Tratamentul concomitent cu diuretice tiazidice și/sau blocante beta-adrenergice crește efectele antihipertensive ale quinaprilului, iar scăderea tensiunii arteriale este mai mare decât în cazul monoterapiei cu oricare dintre aceste medicamente.

Efectul terapeutic la vârstnici (≥ 65 ani) pare a fi similar cu cel de la adulții tineri la aceleași doze, fără creșterea incidenței reacțiilor adverse la pacienții vârstnici.

Administrarea quinaprilului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă duce la scăderea rezistenței vasculare periferice, tensiunii arteriale medii, tensiunii arteriale sistolice și diastolice, presiunii pulmonare intravenoase măsurată cateterial și la creșterea debitului cardiac.

La 149 pacienți cu by-pass coronarian electiv, tratamentul cu 40 mg quinapril a redus incidența evenimentelor ischemice postoperatorii comparativ cu placebo pe parcursul unui an de supraveghere.

La pacienții cu diagnostic de coronaropatie fără manifestări hipertensive sau de insuficiență cardiacă, quinaprilul ameliorează funcția endotelială afectată, măsurată la nivel coronarian sau al arterelor brahiale.

Quinaprilul crește funcția endotelială prin creșterea disponibilului de oxid nitric. Se consideră că disfuncția endotelială constituie un mecanism fiziopatologic esențial pentru coronaropatii. Nu a fost încă stabilită semnificația clinică a ameliorării funcției endoteliale.

Mecanism de acțiune

Quinaprilul este rapid dezesterificat în quinaprilat (quinapril diacid, principalul metabolit) care, în cadrul studiilor efectuate la om și la animale a inhibat puternic enzima de conversie a angiotensinei. Enzima de conversie a angiotensinei este o peptidil-dipeptidază care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina II, cu proprietăți vasoconstrictoare, fiind implicată în controlul vascular prin diferite mecanisme, inclusiv stimularea secreției de aldosteron în cortexul adrenal. Quinaprilul acționează la om și la animale prin inhibarea activității enzimei de conversie la nivel sanguin și tisular, diminuând activitatea vasopresoare și secreția de aldosteron. Abolirea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină duce la creșterea activității reninei plasmatică.

Chiar dacă se consideră că principalul efect antihipertensiv se realizează prin intermediul sistemului renină-angiotensină-aldosteron, quinaprilul are un efect antihipertensiv chiar și la pacienții hipertensivi cu nivel scăzut de renină. Monoterapia cu quinapril are efecte antihipertensive la toate rasele studiate, deși, într-o mică măsură, mai diminuate la rasa neagră (grup populațional la care predomină un nivel scăzut de renină) față de celelalte rase. Enzima de conversie a angiotensinei este identică cu kininaza II, o enzimă care metabolizează bradikina, care este un peptid puternic vasodilatator; rolul jucat de nivelul crescut de bradikinină în efectul terapeutic al quinaprilului nu este încă elucidat.

În cadrul studiilor efectuate la animale, efectul antihipertensiv al quinaprilului persistă și după inhibarea în plasmă a enzimei de conversie a angiotensinei, pe când inhibarea enzimei tisulare de conversie a angiotensinei este strâns corelată cu durata efectului său antihipertensiv.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), inclusiv quinaprilul, pot crește pragul sensibilității la insulină.

Într-un studiu randomizat în care s-au utilizat doze țintă de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg și 20 mg de quinapril la 112 copii și adolescenți cu hipertensiune sau cu tensiunea arterială la limita superioară a normalului, timp de 8 săptămâni (2 săptămâni dublu orb și 6 săptămâni extensie), nu s-a atins obiectivul primar de reducere a tensiunii arteriale diastolice după 2 săptămâni. Pentru tensiunea arterială sistolică (obiectivul secundar de eficacitate) doar în săptămâna 2 s-a obținut un răspuns liniar al dozelor statistic semnificativ între tratamente, cu o diferență semnificativă între quinapril 20 mg o dată pe zi și grupurile placebo.

Nu au fost studiate efectele pe termen lung asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale ale quinaprilului.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea orală, concentrația plasmatică maximă de quinapril apare după o oră. Datele privind recuperarea urinară a quinaprilului și metaboliților săi demonstrează că absorbția produsului este de 60%. 38% din doza administrată pe cale orală este disponibilă sub formă de quinaprilat circulant. Quinaprilul are un timp aparent de înjumătățire plasmatică de aproximativ o oră. Concentrațiile plasmatice maxime de quinaprilat apar după aproximativ 2 ore de la administrarea orală de quinapril. Quinaprilatul este eliminat în primul rând pe cale renală și are un timp de înjumătățire plasmatică prin acumulare de aproximativ 3 ore. Aproximativ 97% din quinaprilul sau quinaprilatul circulant se leagă de proteinele plasmatice.

Lactația:

După administrarea unei singure doze orale de quinapril 20 mg la șase femei care alăptau, raportul lapte/plasmă pentru quinapril a fost 0,12. Nu s-a detectat quinapril în lapte după 4 ore de la administrarea dozei. Concentrațiile de quinaprilat în lapte au fost detectabile (<5 μg/L) în toate momentele. Se estimează că un sugar primește aproximativ 1,6% din doza de quinapril ajustată la greutatea corporală a mamei.

La pacienții cu insuficiență renală timpul aparent de înjumătățire plasmatică al quinaprilului crește pe măsură ce clearance-ul creatininei scade. Studiile de farmacocinetică efectuate la pacienți cu boală renală terminală, necesitând hemodializă cronică sau dializă peritoneală continuă în ambulator, arată că dializa nu afectează semnificativ eliminarea quinaprilului sau a quinaprilatului. Corelația dintre clearance-ul quinaprilatului plasmatic și clearance-ul creatininei este lineară. Eliminarea quinaprilatului este, de asemenea, redusă la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani), corelându-se în mod corespunzător cu nivelul funcției renale (a se vedea pct. 4.2 Doze și mod de administrare).

Studiile efectuate la șobolani au demonstrat că quinaprilul și metaboliții săi nu traversează bariera hematoencefalică.

Farmacocinetica la vârstnici

La pacienții vârstnici, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și concentrația plasmatică maximă ale quinaprilatului sunt mai mari decât la pacienții tineri; acest fapt pare a fi corelat mai mult cu diminuarea funcției renale decât cu vârsta în sine. În studiile clinice controlate și necontrolate în care 21% dintre pacienți au avut vârste minime de 65 ani, nu au fost observate, în general, diferențe în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța între pacienții vârstnici și cei mai tineri. Totuși, o sensibilitate mai mare a unor pacienți vârstnici nu poate fi exclusă.

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Farmacocinetica quinaprilului a fost studiată într-un studiu cu doză unică (0,2 mg/kg) la 24 de copii cu vârsta cuprinsă între 2,5 luni și 6,8 ani și într-un studiu cu doze multiple (0,016-0,468 mg/kg) la 38 de copii cu vârsta cuprinsă între 5 și 16 ani, cu o greutate medie de 66-98 kg.

Ca și la adulți, quinaprilul a fost transformat rapid în quinaprilat. Concentrațiile de quinaprilat au atins valorile maxime după 1 până la 2 ore după administrarea dozei și au scăzut după un timp de înjumătățire mediu de 2,3 ore. La sugari și copii mici expunerea după o doză unică de 0,2 mg/kg este comparabilă cu expunerea observată la adulți după o doză unică de 10 mg. Într-un studiu utilizând doze multiple la școlari și adolescenți, s-a observat că valorile ASC și C_{max} pentru quinaprilat au crescut liniar, o dată cu creșterea

dozei de quinapril exprimate în mg/kg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Carcinogenitate, mutagenitate, afectarea funcției de reproducere

Administrat la șoareci sau șobolani în doze de 75 sau 100 mg/kg și zi (de 50 de ori, respectiv de 60 de ori doza terapeutică maximă la om) timp de 104 săptămâni, clorhidratul de quinapril nu a prezentat potențial carcinogen. De asemenea, testul Ames, cu sau fără activare metabolică, nu a relevat mutagenitate indusă nici de quinapril, nici de quinaprilat. Studiile de genotoxicitate ale quinaprilului au relevat la rândul lor rezultate negative: mutații punctiforme ale celulelor de mamifere *in vitro*, schimburile de cromatide-surori în culturile celulare de mamifere, testul micronucleilor la șoareci, aberațiile cromozomiale *in vitro* în culturile celulare pulmonare V79 și studiile de citogenetică *in vivo* pe măduva șobolanilor. La doze de până la 100 mg/kg și zi (de 60 de ori doza terapeutică maximă la om), nu au relevat efecte asupra fertilității sau reproducerii la șobolani.

La doze de quinapril de până la 300 mg/kg și zi (de 180 de ori doza terapeutică maximă la om) nu au fost observate efecte fetotoxice sau teratogene la șobolani, deși există toxicitate maternă la doza de 150 mg/kg și zi. Greutatea puilor a fost redusă la șobolanii tratați în ultima perioadă de gestație sau în cursul alăptării, la doze de minimum 25 mg/kg și zi. Quinaprilul nu a manifestat efecte teratogene la iepuri; totuși, ca și în cazul altor inhibitori ai enzimei de conversie, la doze mici, de 0,5 mg/kg și zi și de 1 mg/kg și zi, au fost observate fenomene de toxicitate, respectiv de embriotoxicitate la iepuri.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Carbonat de magneziu greu,
Gelatină,
Lactoză,
Crospovidonă,
Stearat de magneziu.

Film

Opadry white OY-S-7331:
Hidroxiopropilmetilceluloză,
Hidroxiopropilceluloză,
Dioxid de titan (E 171),
Macrogol 400,
Ceară Candelilla.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din Al/PA/Al/PVC a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9376/2016/01
9377/2016/01
9378/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.