

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

QUINAPRIL HASCO, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera 5,416 mg chinaprylu chlorowodoru, co odpowiada 5 mg chinaprylu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 47,584 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę owalne, obustronnie wypukłe, gładkie, o barwie białej, z linią podziału.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Chinapryl jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Chinapryl jest skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym zarówno jeżeli jest stosowany w monoterapii, jak również w skojarzeniu z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów i lekami beta-adrenolitycznymi.

Zastoinowa niewydolność serca

Chinapryl jest skuteczny w leczeniu zastoinowej niewydolności serca, jeżeli jest podawany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W zależności od schematu dawkowania, można zastosować jeden z dostępnych produktów Quinapril HASCO o odpowiedniej mocy.

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Monoterapia:

Zalecana dawka początkowa chinaprylu u pacjentów nie przyjmujących leków moczopędnych wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od reakcji klinicznej dawka może być zwiększana (dwukrotnie) do dawki podtrzymującej wynoszącej od 20 mg lub 40 mg na dobę, podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych. U większości pacjentów w leczeniu przewlekłym stosuje się pojedynczą dawkę produktu raz na dobę. Maksymalne stosowane dawki u pacjentów to 80 mg chinaprylu na dobę.

Leczenie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi:

U pacjentów, którzy kontynuują leczenie lekami moczopędnymi, w celu oceny ryzyka wystąpienia znaczącego niedociśnienia tętniczego, zalecana dawka początkowa chinaprylu wynosi 2,5 mg.

Następnie należy stopniowo zwiększać dawkę produktu (w sposób opisany powyżej), aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie (patrz punkt 4.5).

Zastoinowa niewydolność serca

W celu oceny ryzyka wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego, zalecana dawka początkowa chinaprylu wynosi 5 mg. Następnie należy zwiększać dawkę do dawki skutecznej (do 40 mg/dobę), podawanej jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych wraz z lekiem moczopędnym i (lub) glikozydem nasercowym. Skuteczna dawka chinaprylu w leczeniu skojarzonym wynosi zwykle od 10 mg do 20 mg na dobę.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem leczenie należy rozpoczynać w szpitalu (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny zwiększa się stężenie chinaprylu w osoczu. W związku z powyższym u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zastosować mniejszą dawkę początkową chinaprylu. Dawka ta może być zwiększana aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

Zaleca się stosowanie następujących dawek początkowych:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Maksymalna zalecana dawka początkowa (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	Niewystarczające dane

Pacjenci w podeszłym wieku

Czynność nerek ulega pogorszeniu wraz z wiekiem. Zalecana dawka początkowa chinaprylu u pacjentów w wieku podeszłym z nadciśnieniem samoistnym wynosi 5 mg raz na dobę. Dawka ta może być zwiększana aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

Dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chinaprylu u dzieci.

Sposób podawania

Podanie doustne. Chinapryl należy przyjmować codziennie o tej samej porze, niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na chinapryl lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6),
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, spowodowany wcześniejszym leczeniem inhibitorami ACE,
- zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca;
- stosowanie u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 min/min/1,73m²), jednocześnie przyjmujących aliskiren;
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, takie jak: płamica, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, martwicze zapalenie naczyń krwionośnych, niewydolność oddechowa, w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc, reakcje anafilaktyczne.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym chinapryl, obserwowano występowanie obrzęku naczynioruchowego. W razie wystąpienia objawów, takich jak świst krtaniowy, obrzęk twarzy, języka i (lub) głośni, produkt należy natychmiast odstawić. Pacjenta należy leczyć zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi w warunkach szpitalnych aż do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. Obrzęk naczynioruchowy krtani może zakończyć się zgonem. Jeżeli wystąpi obrzęk języka, głośni lub krtani, może dojść do niedrożności dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast wdrożyć postępowanie ratunkowe, polegające między innymi na podaniu podskórnym 0,3-0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryny) 1:1000 i przywróceniu drożności dróg oddechowych. W przypadkach ograniczenia obrzęku do twarzy i warg, stan taki ustępuje zwykle bez leczenia, lecz w celu łagodzenia objawów zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych.

U pacjentów stosujących jednocześnie inhibitory ACE i inhibitory mTOR (np. temsyrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. wildagliptyna) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił bez związku ze stosowaniem inhibitorów ACE, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Różnice etniczne

U pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE częściej opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów innych ras. Należy również zauważyć, że w kontrolowanych badaniach klinicznych inhibitory ACE miały mniejszy wpływ na obniżenie ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit. U tych osób odnotowano następujące objawy kliniczne: ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez). W niektórych przypadkach nie opisywano u tych pacjentów obrzęku naczyniowego twarzy, a stężenia esterazy C1 w surowicy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano przy użyciu takich metod jak tomograficzne badanie jamy brzusznej (TK) lub badanie ultrasonograficzne albo podczas zabiegu operacyjnego, a objawy kliniczne przemijały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne

Odczulanie: u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, którzy poddawani byli odczulaniu jadem owadów błonkoskrzydłych sporadycznie występowały ciężkie, zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć dzięki odstawieniu inhibitora ACE na czas odczulania, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania leku.

Afereza LDL: u pacjentów poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z zastosowaniem siarczanu dekstranu i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny przed każdym zabiegiem aferezy.

Hemodializa: doświadczenia kliniczne wykazały, że u pacjentów hemodializowanych za pomocą błon o dużej przepuszczalności (typu high-flux, takich jak błony poliakrylonitrylowe), podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej. Ryzyko to można zmniejszyć stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub inny rodzaj błon do hemodializy.

Niedociśnienie tętnicze

Objawowe niedociśnienie podczas terapii chinaprylem u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym było rzadko obserwowane, może jednak ono wystąpić po podaniu inhibitorów ACE u pacjentów z odwodnieniem i hiponatremią, spowodowanymi np. stosowaniem leków moczopędnych, dietą z ograniczeniem soli, dializoterapią, biegunką lub wymiotami.

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne mogą występować objawy niedociśnienia na początku leczenia chinaprylem. U pacjentów tych, jeśli jest to możliwe, należy odstawić lek moczopędny na

dwa do trzech dni przed rozpoczęciem leczenia chinaprylem. Jeśli nie uda się osiągnąć zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego w monoterapii chinaprylem należy ponownie zacząć podawanie diuretyków. Jeśli nie można odstawić leków moczopędnych, należy zastosować niższą początkową dawkę chinaprylu.

U pacjentów z niewydolnością serca, u których istnieje zwiększone ryzyko nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, leczenie produktem Quinapril HASCO należy rozpocząć od zalecanej dawki pod ścisłą kontrolą lekarską. Należy odpowiednio często kontrolować czynność układu krążenia, szczególnie przez pierwsze 2 tygodnie od rozpoczęcia leczenia i po każdym zwiększeniu dawki. W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy ułożyć pacjenta na plecach i, jeśli jest to wskazane, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu. Przemijające niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego stosowania produktu, jednak w razie jego wystąpienia należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki chinaprylu, leku moczopędnego lub odstawienia leku moczopędnego.

Neutropenia/Agranulocytoza

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z wystąpieniem agranulocytozy i supresji szpiku kostnego u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Zaburzenia te jednak występowały częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza, jeśli towarzyszyła mu choroba tkanki łącznej dotycząca naczyń krwionośnych. Agranulocytozę rzadko opisywano podczas leczenia chinaprylem. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy kontrolować liczbę krwinek białych, szczególnie u pacjentów z chorobą tkanki łącznej dotyczącej naczyń krwionośnych i (lub) zaburzeniem czynności nerek i poinformować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów podatnych, wskutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można spodziewać się wystąpienia zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE, w tym także chinaprylem, może wiązać się z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej mocznicy, rzadko z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem.

Okres półtrwania chinaprylatu wydłuża się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. Pacjenci, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 60 ml/min wymagają zastosowania mniejszej dawki początkowej chinaprylu (patrz punkt 4.2). U pacjentów tych dawkę należy zwiększać dostosowując ją do wartości ciśnienia tętniczego i jednocześnie monitorując czynności nerek. Wstępne badania nie wskazują, aby chinapryl nasilał zaburzenia czynności nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca bez stwierdzonej wcześniej choroby nerek, dochodziło do zwiększenia stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza, jeśli chinapryl był podawany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z uprzednio zaburzoną czynnością nerek. Stan taki może wymagać zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania leków moczopędnych i (lub) chinaprylu. Podczas badań klinicznych stosowanie inhibitorów ACE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki wiązało się niekiedy ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te przemijały bez specjalnego leczenia po odstawieniu inhibitorów ACE i (lub) leku moczopędnego. U pacjentów tych należy monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni terapii. Doświadczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) jest niewystarczające. Nie zaleca się zatem stosowania produktu u tych pacjentów.

Przeszczepienie nerki

Doświadczenie dotyczące stosowania chinaprylu u pacjentów po niedawno przebyłym przeszczepieniu nerki jest niewielkie.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby lub postępującą chorobą tego narządu należy ostrożnie stosować chinapryl w skojarzeniu z lekami moczopędnymi. Nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą doprowadzić do śpiączki wątrobowej. Metabolizm chinaprylu i chinaprylatu jest zależny od esterazy wątrobowej. Stężenia chinaprylatu są mniejsze u pacjentów z marskością wątroby, a związane jest to z nieprawidłową deestryfikacją chinaprylu.

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE powodowało wystąpienie zespołu objawów, rozpoczynającego się żółtaczką zastoinową i przechodzącego w piorunującą martwicę wątroby (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem). U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których wystąpiła żółtaczka lub znaczące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy zaprzestać stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Hiperkaliemia i leki moczopędne oszczędzające potas

Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, u pacjentów przyjmujących chinapryl w monoterapii może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Chinapryl podawany jednocześnie z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów może ograniczać hipokaliemię wywoływaną przez te leki. Nie prowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem chinaprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas. Ze względu na zwiększone ryzyko znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, terapię taką należy rozpoczynać bardzo ostrożnie a stężenie potasu w surowicy należy odpowiednio często kontrolować (patrz punkt 4.5). Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli zawierające potas, a także u pacjentów stosujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych leków uznane jest za konieczne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Hipoglikemia i cukrzyca

W trakcie stosowania inhibitorów ACE obserwowano przypadki hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe, dlatego należy odpowiednio często kontrolować stężenie glukozy we krwi, a w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego.

Kaszel

Obserwowano przypadki występowania kaszlu w trakcie leczenia inhibitorami ACE, w tym chinaprylem. Zwykle kaszel ten jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel związany z podawaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi operacyjne/Znieczulenie

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym i znieczuleniu, ponieważ inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę blokują syntezę angiotensyny II, a w wyniku tego do wyrównawczego wyrzutu reniny. Może to doprowadzić do znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego, czemu można zapobiec uzupełniając objętość płynu znajdującego się we wnętrzu naczyń krwionośnych.

Pierwotny hiperaldosteronizm

U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających poprzez układ renina-angiotensyna jest nieskuteczne.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE w okresie ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać stosowanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Produkt Quinapril HASCO zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetracyklina i inne leki wchodzące w interakcje z magnezem

Jednoczesne przyjmowanie tetracykliny i chinaprylu zmniejsza wchłanianie tetracykliny o około 28% do 37%. Zmniejszone wchłanianie jest związane z użyciem węgla magnezu jako substancji pomocniczej leku Quinapril HASCO. Występowanie tej interakcji należy brać pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania produktu Quinapril HASCO i tetracykliny.

Związki litu

W trakcie jednoczesnego stosowania chinaprylu i preparatów zawierających lit obserwowano zwiększenie stężenia litu w osoczu i występowanie objawów jego przedawkowania. Jest to wynikiem zwiększonego wydalania sodu wywołanego przez podanie soli litu i chinaprylu. Dlatego podczas jednoczesnego podawania obu tych substancji należy zachować ostrożność i często kontrolować stężenia litu w surowicy krwi. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych wraz z chinaprylem i solami litu może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia objawów przedawkowania litu.

Terapia skojarzona z lekami moczopędnymi

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie, gdy leczenie to rozpoczęto niedawno, po zastosowaniu chinaprylu może występować objawowe niedociśnienie. Taki efekt podania pierwszej dawki chinaprylu może być zmniejszony poprzez zaprzestanie terapii lekami moczopędnymi lub zwiększenie podaży soli przed rozpoczęciem stosowania chinaprylu. Jeśli odstawienie leków moczopędnych nie jest możliwe, przez 2 godziny po podaniu dawki początkowej chinaprylu należy ściśle obserwować pacjenta (patrz punkty 4.2. i 4.4).

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy

Chinapryl będąc inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę może powodować zmniejszenie stężenia aldosteronu, co z kolei powoduje niewielkie zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Dlatego w trakcie jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolaktonem, triamterenem czy amiloridem) oraz preparatami uzupełniającymi niedobory potasu czy zamiennikami soli zawierającymi potas, należy zachować szczególną ostrożność i odpowiednio często kontrolować stężenie potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Brak jest danych wskazujących na występowanie interakcji pomiędzy chinaprylem i lekami stosowanymi podczas znieczulenia, które powodują niedociśnienie tętnicze. Niemniej jednak należy zachować ostrożność u chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu, pamiętając, iż inhibitory konwertazy angiotensyny hamują wtórnie, do kompensacyjnego uwolnienia reniny, tworzenie angiotensyny II. Taka sytuacja może powodować niedociśnienie tętnicze, które może być skorygowane poprzez zwiększenie objętości wewnątrznaczyniowej (patrz punkt 4.4)

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy-2 (inhibitory COX-2)

U pacjentów w podeszłym wieku, ze zmniejszoną objętością wewnątrznaczyniową (w tym leczonych diuretykami) albo z zaburzeniami czynności nerek, jednoczesne podawanie leków z grupy NLPZ, w tym selektywnych inhibitorów COX-2, z inhibitorami ACE, w tym chinaprylem, może powodować pogorszenie czynności nerek, prowadząc do ostrej niewydolności nerek. Działania te są zwykle odwracalne. Okresowo należy monitorować czynność nerek u pacjentów otrzymujących chinapryl wraz z lekami z grupy NLPZ.

Inhibitory mTOR lub DPP-IV

U pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory mTOR (np. temsyrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. wildagliptyna) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. W przypadku rozpoczęcia terapii z zastosowaniem inhibitora mTOR lub DPP-IV u pacjentów stosujących inhibitory ACE należy zachować ostrożność.

Allopurynol, cytostatyki, leki immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid
Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia leukopenii.

Alkohol, barbiturany, opioidy

Nasilają ortostatyczne niedociśnienie tętnicze.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Mogą nasilać działanie hipotensyjne chinaprylu.

Leki zobojętniające

Mogą zmniejszać dostępność biologiczną produktu Quinapril HASCO.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki hipoglikemizujące i insulina)

U pacjentów z cukrzycą inhibitory ACE mogą zwiększyć wrażliwość na insulinę, co jest związane z występowaniem hipoglikemii u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. Należy monitorować glikemię.

Złoto

U pacjentów jednocześnie stosujących preparaty złota do wstrzykiwań (np. aurotiojabłczan sodu) z inhibitorami ACE rzadko obserwowano występowanie reakcji podobnych do objawów występujących po podaniu azotanów (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RAAS)

W porównaniu z monoterapią, podwójna blokada układu RAAS za pomocą antagonistów receptorów angiotensyny, inhibitorów ACE lub aliskirenu jest związana ze zwiększonym ryzykiem niedociśnienia, hiperkaliemii i zmian czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie elektrolitów u pacjentów leczonych produktem Quinapril HASCO oraz innymi produktami leczniczymi, które wpływają na układ RAAS.

Nie należy jednocześnie podawać aliskirenu z produktem Quinapril HASCO pacjentom z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze stosowanie terapii inhibitorami ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki płodu.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Nieliczne dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie chinaprylu w mleku kobiet karmiących piersią (patrz punkt 5.2). Mimo że to stężenie nie wydaje się klinicznie istotne, nie zaleca się stosowania leku Quinapril HASCO podczas karmienia piersią wcześniaków i noworodków (do kilku tygodni po urodzeniu), ze względu na potencjalne działanie na układ sercowo – naczyniowy i nerki oraz niewystarczające dane kliniczne.

W przypadku starszych noworodków można rozważyć stosowanie leku Quinapril HASCO podczas karmienia piersią, jeżeli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko jest obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Chinapryl może zaburzać sprawność psychofizyczną, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i uczucia zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ból w klatce piersiowej, zmęczenie, astenia

Niezbyt często: gorączka, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dławica piersiowa, tachykardia, zawał mięśnia sercowego

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia

Rzadko: zaburzenia smaku, zaparcie, zapalenie języka

Bardzo rzadko: niedrożność jelit, obrzęk naczynioruchowy jelit

Częstość nieznana: zapalenie trzustki *

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Częstość nieznana: neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, ból głowy, parestezja

Niezbyt często: senność, przemijający napad niedokrwienny

Rzadko: zaburzenia równowagi, omdlenia

Częstość nieznana: incydent naczyniowo-mózgowy

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: świąd, wysypka, zwiększona potliwość, obrzęk naczynioruchowy

Rzadko: pokrzywka, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca

Bardzo rzadko: wykwit łuszczycopodobny

Częstość nieznana: Zespół Stevensa- Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, łysienie, martwica naskórka, nadwrażliwość na światło. Zmianom skórnym może towarzyszyć gorączka, ból mięśni i stawów (zapalenie stawów), zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie błon surowiczych i niektóre zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (eozynofilia, leukocytoza i (lub) zwiększone miano przeciwciał przeciwjadrowych, zwiększone OB).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: zaburzenia czynności nerek, białkomocz

Zaburzenia oka:

Niezbyt często: niedowidzenie

Bardzo rzadko: niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika:

Niezbyt często: szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej:

Często: ból pleców, ból mięśni

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel, duszność,

Niezbyt często: suchość błony śluzowej gardła, eozynofilowe zapalenie płuc

Rzadko: skurcz oskrzeli

Częstość nieznana: W pojedynczych przypadkach, obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych powodował niedrożność dróg oddechowych (niekiedy zakończoną zgonem).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Częstość nieznana: żółtaczka, zapalenie wątroby

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Niezbyt często: impotencja

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie

Niezbyt często: rozszerzenie naczyń krwionośnych

Częstość nieznana: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność

Niezbyt często: nerwowość, depresja, dezorientacja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hiperkaliemia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne

Badania diagnostyczne:

Często: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi **

Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu i liczby krwinek białych, jak również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6-PDH donoszono o pojedynczych przypadkach występowania niedokrwistości hemolitycznej.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często: zapalenie gardła, nieżyt błony śluzowej nosa,

Niezbyt często: zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dróg moczowych, zapalenie zatok

* Zapalenie trzustki odnotowano u pacjentów stosujących inhibitory ACE; w niektórych przypadkach zakończone były zgonem.

******Możliwość wystąpienia powyższych działań niepożądanych u pacjentów stosujących diuretyki wraz z chinaprylem jest większa niż u pacjentów stosujących monoterapię. Zazwyczaj działania te ustępują z czasem trwania terapii.

W trakcie stosowania innych inhibitorów ACE zaobserwowano wystąpienie zapalenia naczyń krwionośnych oraz ginekomastię; jednakże nie można wykluczyć, że takie działania niepożądane są typowe dla tej grupy produktów leczniczych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla chinaprylu podanego doustnie określono u myszy w granicach 1440 do 4280 mg/kg mc. Brak informacji dotyczących leczenia przedawkowania chinaprylu. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania byłyby objawy związane z ciężkim niedociśnieniem, stan taki należy leczyć podając we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące, zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi. Hemodializa i dializa otrzewnowa ma niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny

Kod ATC: C 09 AA 06

Chinaprylu chlorowodorek jest solą chinaprylu, estrem etylowym niesulfhydrylowanego inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) - chinaprylatu.

Podanie od 10 do 40 mg chinaprylu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia mierzonego na siedząco i w pozycji stojącej, z minimalnym wpływem na częstość rytmu serca.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki rozpoczyna się po godzinie z maksymalnym efektem osiąganym zwykle po dwóch do czterech godzin. Oczekiwane działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania u niektórych pacjentów może wystąpić po około 2 tygodniach leczenia. Podczas zastosowania zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe występuje całą dobę między kolejnymi dawkami, także w obserwacji długotrwałej.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że wywołane przez chinapryl obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem oporu obwodowego i oporu naczyniowego przepływu krwi przez nerki, z niewielkim lub bez wpływu na częstość rytmu serca, wskaźnik sercowy, przepływ krwi przez nerki, współczynnik kłębuszkowego i frakcję przesączania. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów i (lub) leków beta-adrenolitycznych nasila przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu, bardziej obniżając ciśnienie krwi niż w przypadku podawania leków osobno.

Podczas stosowania tych samych dawek dobowych efekt terapeutyczny wydaje się być taki sam u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i młodszych dorosłych; nie obserwuje się także zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych w tej grupie pacjentów.

Stosowanie chinaprylu u pacjentów z niewydolnością serca powoduje zmniejszenie oporu obwodowego, średniego ciśnienia tętniczego, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i zwiększenie rzutu minutowego.

U 149 pacjentów po planowych operacjach wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych leczenie chinaprylem w dawce 40 mg na dobę zmniejszało częstość występowania epizodów niedokrwienych w porównaniu z *placebo* w rocznym okresie obserwacji.

U pacjentów z chorobą niedokrwieną serca bez nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca, chinapryl poprawia czynność śródbłonna ocenianą w tętnicach wieńcowych i ramiennych. Chinapryl poprawia funkcję śródbłonna w mechanizmie zwiększania dostępności tlenu azotu. Dysfunkcja śródbłonna jest uważana za ważny czynnik w patomechanizmie choroby wieńcowej.

Chinapryl jest szybko hydrolizowany do chinaprylatu (kwas chinaprylu, główny metabolit), który u ludzi oraz w badaniach na zwierzętach działa jako silny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Enzym konwertujący angiotensynę jest peptydową dipeptydazą, która katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, która ma silne właściwości obkurczające naczynia i bierze udział w kontroli napięcia naczyniowego działając przez różne mechanizmy, między innymi poprzez pobudzanie wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. U ludzi i zwierząt chinapryl hamuje aktywność krążącego i tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę, wpływając na zmniejszenie aktywności naczyniokurczącej i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zahamowanie ujemnego wpływu zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA).

Mimo że podstawowy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego chinaprylu wynika z wpływu na układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl obniża ciśnienie tętnicze także u pacjentów z nadciśnieniem z małą aktywnością reniny. Monoterapia chinaprylem jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia u pacjentów wszystkich ras, efekt ten był jednak nieco mniejszy u pacjentów rasy czarnej (przeważnie pacjenci z małą aktywnością reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras.

Konwertaza angiotensyny (ACE) jest identyczna z kinazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; jednak nie wiadomo czy zwiększenie aktywności bradykininy odgrywa rolę w terapeutycznym wpływie chinaprylu.

Podczas badań na zwierzętach działanie przeciwnadciśnieniowe chinaprylu było dłuższe od wpływu hamującego na krążący ACE, hamowanie tkankowego ACE natomiast ściśle korelowało z czasem obniżenia ciśnienia krwi.

Inhibitory ACE, w tym także chinapryl, mogą zwiększać wrażliwość na insulinę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie chinaprylu w surowicy występuje w ciągu godziny. Na podstawie wydzielania chinaprylu i jego metabolitów z moczem ustalono, że wchłanianie leku wynosi około 60%. 38% chinaprylu podanego doustnie jest dostępne w organizmie jako chinaprylat. Czas półtrwania chinaprylu w osoczu wynosi około godziny. Maksymalne stężenie w surowicy chinaprylatu jest osiągane po około 2 godzinach po podaniu doustnym chinaprylu. Chinaprylat jest wydalany głównie z moczem, a jego okres półtrwania wynosi około 3 godzin. Około 97% chinaprylu i chinaprylatu krążących we krwi jest związane z białkami osocza. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania chinaprylu zwiększa się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. Badanie przeprowadzone u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej wykazały, że zabiegi te mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Istnieje liniowa zależność pomiędzy klirensem chinaprylatu i klirensem kreatyniny. Eliminacja chinaprylatu jest także wydłużona u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i dobrze koreluje z czynnością nerek tych pacjentów (patrz punkt 4.2). Badania na szczurach wykazały, że chinapryl i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg.

Farmakokinetyka u osób w podeszłym wieku

U pacjentów starszych w porównaniu z młodszymi obserwowano większe wartości pola pod krzywą (AUC) oraz stężenia maksymalne chinaprylu; ma to jednak prawdopodobnie związek raczej

z zaburzeniem czynności nerek, a nie z samym wiekiem. Podczas kontrolowanych i niekontrolowanych badań, w których uczestniczyło 21% pacjentów powyżej 65 lat, nie zaobserwowano różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania chinaprylu między starszymi i młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku chinapryl może działać silniej niż u pacjentów młodszych.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg chinaprylu sześciu kobietom karmiącym piersią, stosunek stężenia chinaprylu w mleku do stężenia w osoczu wynosił 0,12. Nie stwierdzono chinaprylu w mleku po 4 godzinach od podania. Stężenie chinaprylatu w mleku nie było wykrywalne (<5 µg/L) przez cały czas. Szacuje się, że dziecko karmione piersią otrzymuje około 1,6 % dawki chinaprylu matkę przeliczeniu na masę ciała matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chinaprylu chlorowodorek podawany w dawkach 75 do 100 mg/kg mc./dobę (odpowiednio 50 do 60 razy większych od maksymalnych dawek stosowanych u ludzi) przez okres 104 tygodni nie wywoływał działań rakotwórczego u myszy lub szczurów. Chinapryl i chinaprylat nie wykazywały właściwości mutagennych w teście Ames na hodowlach bakteryjnych poddawanych lub nie poddawanych aktywacji metabolicznej. Chinapryl nie wykazywał ponadto niekorzystnego działania w następujących badaniach dotyczących genotoksyczności: badania *in vitro* dotyczące mutacji punktowych u ssaków, wymiana siostrzanych chromatyd w hodowli komórek ssaków, test mikrojąderk u myszy, aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płuc V79 i w badaniach cytogenetycznych *in vivo* na szpiku kostnym szczurów. Nie wykazano negatywnego wpływu na płodność i rozmnażanie u szczurów po podaniu chinaprylu w dawkach do 100 mg/kg mc./dobę (do 60-krotnie większych od maksymalnej dawki dla ludzi).

Nie obserwowano wystąpienia działania fetotoksycznego ani teratogennego u szczurów po podaniu dawki do 300 mg/kg mc./dobę (180 razy większa dawka od maksymalnej dawki u ludzi) mimo wystąpienia efektu toksycznego u matek w przypadku stosowania dawki 150 mg/kg/dobę. Masa ciała młodych szczurów, których matki otrzymywały w późnym okresie ciąży oraz w czasie karmienia chinapryl w dawce 25 mg/kg mc./dobę lub większej, była zmniejszona. Chinapryl nie wpływał teratogenicznie u królików; obserwowano jednak, podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, wpływ toksyczny u matek oraz działanie embriotoksyczne u niektórych królików podczas zastosowania tak małych dawek (np. odpowiednio 0,5 mg/kg mc./dobę i 1 mg/kg mc./dobę).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu węglan ciężki

Laktoza jednowodna

Żelatyna

Krospowidon

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II White 57U18539 o składzie:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Polidekstroza

Talk

Maltodekstryna

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK” S.A.
51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E
Tel. +48 (71) 352 95 22
Faks +48 (71) 352 76 36

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21812

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/04/2014
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO