

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Quinapril Polpharma 10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Quinapril Polpharma 20 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

Quinapril Polpharma 40 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 10 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg kvinapriili, mis vastab 10,85 mg kvinapriilvesinikkloriidile.

Üks 20 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 20 mg kvinapriili, mis vastab 21,70 mg kvinapriilvesinikkloriidile.

Üks 40 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg kvinapriili, mis vastab 43,40 mg kvinapriilvesinikkloriidile.

INN. *Quinaprilum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Quinapril Polpharma 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid: valged kuni peaaegu valged ümmargused kaksikkumerad tabletid poolitusjoonega ühel küljel, läbimõõduga 8 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Quinapril Polpharma 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid: kollased ümmargused kaksikkumerad tabletid poolitusjoonega ühel küljel, läbimõõduga 8 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Quinapril Polpharma 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid: pruunid ümmargused kaksikkumerad tabletid läbimõõduga 11 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi. Kvinapriil on efektiivne hüpertensiooniga patsientidel monoterapiana või koos diureetikumidega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Südame paispuudulikkuse ravi koos diureetikumide ja/või südameglükosiididega. Südame paispuudulikkuse ravi kvinapriiliga tuleb alustada hoolika meditsiinilise jälgimise all.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Hüpertensioon

Monoterapia: Komplitseerumata hüpertensiooni korral on soovitatav algannus 10 mg üks kord ööpäevas. Sõltuvalt kliinilisest tulemusest võib patsiendi annust tiitrida (kahekordistades annust annuse kohandamiseks adekvaatse aja järel) kuni säilitusannuseni 20 kuni 40 mg ööpäevas manustatuna üksikannusena või jagatuna 2 annuseks. Enamikul patsientidest säilib pikaajaline

kontroll režiimiga üks kord ööpäevas. Patsiente on ravitud annustega kuni 80 mg ööpäevas. Võtta koos toiduga või ilma. Parima ravivastuse saamiseks tuleb annus võtta alati iga päev ligikaudu samal ajal.

Kaasnevad diureetikumid: Et märgata liigse hüpotensiooni teket, on patsientidel, kes saavad ravi diureetikumidega, kvinapriili soovitatav algannus 2,5 mg. Pärast seda tuleb kvinapriili annust tiitrida (nagu kirjeldatud eespool) optimaalse ravivastuseni (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Südame paispuudulikkus

Patsientide hoolikaks jälgimiseks sümptomaatilise hüpotensiooni suhtes on soovitatav ühekordne algannus 2,5 mg. Seejärel tuleb annust patsientidel tiitrida efektiivse annuseni: (kuni 40 mg ööpäevas) manustatuna 1 või 2 annusena koos kaasneva diureetikum- ja/või südameglükosiidraviga. Tavaliselt on patsientidel efektiivne säilitusannus 10...20 mg ööpäevas manustatuna koos kaasneva raviga. Võtta koos toiduga või ilma. Parima ravivastuse saamiseks tuleb annus võtta alati iga päev ligikaudu samal ajal.

Raskekujulise või ebastabiilse südame paispuudulikkuse korral tuleb ravi kvinapriiliga alati alustada haiglas hoolika meditsiinilise jälgimise all. Patsiendid, kelle riski peetakse kõrgemaks ja kelle ravi tuleb alustada haiglas, vt lõik 4.4.

Eakad (üle 65-aastased)

Eakatel patsientidel tuleb arvesse võtta ka seda, et tavaliselt kahjustub koos vanusega neerufunktsioon. Essentsiaalse hüpertensiooni raviks soovitatav algannus on 2,5 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb järgnevalt tiitrida kuni optimaalse ravivastuseni.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kvinapriili algannust vähendada, sest kvinapriilaadi kontsentratsioon plasmas suureneb, samas kui kreatiniini kliirens väheneb. Soovitatavad algannused:

Kreatiniini kliirens (ml/min)	Maksimaalne soovitatav algannus (mg)
>60	10
30...60	5
10...30	2,5
<10	Puudulik kogemus

Lapsed

Hetkel olemasolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 5.1 ja 5.2, kuid nende alusel ei saa anda annustamissoovitusi.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kvinapriili või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Quinapril Polpharma samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Anamneesis angioödeem seoses varasema AKE inhibiitorraviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioneurootiline turse.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Kvinapriili ei tohi kasutada vasaku vatsakese väljavoolutrakti dünaamilise obstruktsiooniga patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Sümptomaatiline hüpotensioon

Sümptomaatilist hüpotensiooni esineb komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel harva. Kvinapriili saavatel hüpertensiivsetel patsientidel on sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimine tõenäolisem, kui patsient on olnud hüповoleemiline, nt diureetilise ravi, piiratud soolasisaldusega dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise korral või on tal raske reniin-sõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Südamepuudulikkusega patsientidel, koos kaasneva neerupuudulikkusega või ilma, on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. See tekib suurema tõenäosusega patsientidel, kellel on südamepuudulikkuse raskem aste, mida on täheldatud lingudiureetikumide suurte annuste kasutamise, hüponatreemia või neerufunktsiooni kahjustuse korral. Südame paispuudulikkuse ja liigse hüpotensiooni riskiga patsientidel tuleb kvinapriilravi alustada soovitatavast annusest ja tähelepaneliku meditsiinilise järelevalve all. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida esimese kahe ravinädala jooksul ja iga kord kvinapriili annuse suurendamisel. Samasugused kaalutlused võivad kehtida südame isheemiaga või tserebrovaskulaarse haigusega patsientidele, kellel vererõhu liigse languse tagajärjeks võib olla müokardi infarkt või tserebrovaskulaarne atakk.

Sümptomaatilise hüpotensiooni tekkimise korral tuleb patsient panna selili asendisse ning teha vajadusel intravenoosne füsioloogilise lahuse ülekannet. Mõõduv hüpotensiivne vastus ei ole vastunäidustuseks edasistele annustele, kuid selle esinemisel tuleb kaaluda väiksemaid kvinapriili või samaaegselt kasutatavate diureetiliste ravimite annuseid.

Patsiendid, kellel võib eeldada suuremat riski ning kelle ravi tuleb alustada haiglas, on: patsiendid, kes saavad ravi suure annuse lingudiureetikumidega (nt > 80 mg furosemiidi) või ravi korral mitme diureetikumiga, kellel on hüповoleemia, hüponatreemia (naatrium seerumis < 130 mEq/l) või süstoolne vererõhk < 90 mmHg, saavad ravi suure annuse vasodilataatoriga, seerumi kreatiniin on > 150 mikromooli/l või on 70-aastased või vanemad.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Aordistenoosiga patsientidel tuleb kvinapriili kasutada ettevaatusega.

Sarnaselt teiste AKE inhibiitoritega tuleb rakendada ettevaatust, kui kvinapriili manustatakse klapistenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistusega patsientidele, nt aordi või subaortaalse stenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia korral. Hemodünaamiliselt rasketel juhtudel ei tohi kvinapriili kasutada.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Neerufunktsiooni kahjustus, sh neeruarteri stenoos

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb ravi ajal vastavalt vajadusele jälgida neerufunktsiooni, kuigi enamikel patsientidel neerufunktsioon ei muutu või võib paraneda.

Kreatiniini kliirensi vähenedes kvinapriilaadi poolväärtusaeg pikeneb. Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min, on vajalik kasutada kvinapriili väiksemat algannust (vt lõik 4.2). Nendel patsientidel tuleb annust suurendada vastavalt ravivastusele ning seejuures tuleb hoolikalt jälgida neerufunktsiooni, kuigi esmased uuringud ei näita kvinapriili neerufunktsiooni halvendavat toimet.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeerimise tagajärjel võib vastuvõtlikel inimestel oodata neerufunktsiooni muutusi. Raske südamepuudulikkusega patsientidel, kellel neerufunktsioon võib sõltuda reniini-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, võib kvinapriilravi olla seotud oliguuria ja/või progresseeruva asoteemiaga ja harva ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga.

Kliinilistes uuringutes ühe- või mõlemapoolse neeruarteri stenoosiga hüpertensiivsetel patsientidel on pärast ravi AKE inhibiitoriga mõnedel patsientidel täheldatud vere urea lämmastiku ja seerumi kreatiniini taseme tõusu. Need tõusud olid peaaegu alati pöörduvad pärast AKE inhibiitori ja/või diureetikumravi katkestamist. Neerupuudulikkusega patsientidel on selle teke eriti tõenäoline. Samaaegse renovaskulaarse hüpertensiooni korral on suurenenud risk raskekujulise hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Neil patsientidel tuleb ravi alustada väga hoolika jälgimise all väikeste annustega ja hoolika annuse kohandamisega. Kuna ravi diureetikumidega võib soodustada selle seisundi teket, tuleb paari esimese ravinädala jooksul diureetikumid ära jätta ja neerufunktsiooni jälgida.

Mõnel hüpertensiooni või südamepuudulikkusega patsiendil, kellel ei ole olnud märke olemasolevast neeruhaigusest, on eriti koos kvinapriili manustamisega tekkinud vere urea ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine ($> 1,25$ korda üle normi ülempiiri), mis tavaliselt on olnud vähene ja mööduv. Vere urea ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemist on täheldatud vastavalt 2% ja 2% kvinapriili monoterapiat saavatel hüpertensiooniga patsientidel ja vastavalt 4% ja 3% kvinapriili/hüdroklorotiasiidiga ravi saavatel hüpertensiooniga patsientidel. Selline taseme tõus tekib tõenäolisemalt olemasoleva neerukahjustusega patsientidel. Vajalik võib olla diureetikumi ja/või kvinapriili annuse vähendamine ja/või ravi katkestamine.

Raske neerukahjustusega patsientidega (kreatiniini kliirens < 10 ml/min) on kogemus puudulik. Selliste patsientide ravi ei ole seetõttu soovitatav.

Neerusiirdamine

Puuduvad andmed kvinapriili kasutamisest hiljuti siirdatud neeruga patsientidel, seetõttu ei ole kvinapriilravi neile patsientidele soovitatav.

Hemodialüüs ja LDL-aferees

Patsientidel, kes saavad hemodialüüsi kõrge läbilaskevõimega polüakrülonitriilist (AN69) membraane kasutades, esineb AKE-inhibiitoritega ravi korral suure tõenäosusega anafülaktoideid reaktsioone. Seda kombinatsiooni tuleb seega vältida, kasutades kas teisi hüpertensioonivastaseid ravimeid või teisi hemodialüüsi membraane. Sarnaseid reaktsioone on täheldatud dekstraansulfaadiga tehtava madala tihedusega lipoproteiini afereesil. AKE-inhibiitoritega ravitavatel patsientidel tuleb seda meetodit seega vältida.

Desensibiliseerimine

Patsientidel, kes kasutavad kiletiivaliste mürgiga desensibiliseeriva ravi ajal AKE-inhibiitoreid, on esinenud eluohtlikke anafülaktoideid reaktsioone. Samadel patsientidel olid need reaktsioonid välditavad, kui AKE inhibiitorid jäeti ajutiselt andmata, kuid need ilmnesid uuesti pärast tahtmatut kokkupuudet.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida allergia või bronhiaalastma anamneesiga või anamneesita patsientidel, näiteks purpura, fotosensitiivsus, urtikaaria, nekrotiseeriv angiit, respiratoorne distress, sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse, anafülaktilised reaktsioonid.

Angioödeem

Teatatud on angioödeemist angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ravitud patsientidel. Selliste sümptomite algus võib hilineda pikka aega pärast ravi algust. Kõriturse või näo, keele või kõripealse angioödeemi korral tuleb ravi kohe katkestada ja patsienti asjakohaselt ravida aktsepteeritud ravimeetoditega ja tähelepanelikult jälgida kuni turse taandumiseni. Kui tursed piirduvad näo ja huultega, laheneb seisund üldjuhul ilma ravita; sümptomite leevendamisel võib olla abi antihistamiinikumidest.

Kõripiirkonda haarav angioödeem võib lõppeda surmaga. Juhul kui haaratud on keel, häälepilu või kõri, mis võib põhjustada hingamisteede obstruktsiooni, tuleb koheselt rakendada sobivat ravi, nt manustada subkutaanselt adrenaliinilahust 1:1000 (0,3 kuni 0,5 ml).

Patsiente tuleb ravida hoolika meditsiinilise jälgimise all kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada patsientidel, kellel on teadaolevalt ülitundlikkus AKE inhibiitoritele ning eriti patsientidel, kellel on obstruktiivne hingamisteede haigus.

Patsientidel, kellel on anamneesis AKE inhibiitorravist sõltumatu angioödeem, võib AKE inhibiitori saamisel olla suurem risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

Intestinaalne angioödeem

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on teatatud intestinaalsest angioödeemist. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamise või ilma); mõnedel juhtudel puudus anamneesis eelnev näo angioödeem ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi protseduuride käigus, sh kõhuõõne kompuutertomograafia- või ultraheliuuringu abil või operatsiooni käigus ning kõik sümptomid kadusid pärast AKE-inhibiitorravi katkestamist. Intestinaalset angioödeemi tuleb meeles pidada kõhuvaluga AKE-inhibiitoreid kasutava patsiendi diferentsiaaldiagnostikas.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kvinapriili ja diureetikumi kombinatsiooni tuleb maksafunktsiooni häirega või progresseeruva maksahaigusega patsientidel kasutada ettevaatusega, sest vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kerged muutused võivad põhjustada maksakooma. Kvinapriili metabolism kvinapriiladeks sõltub tavaliselt maksa esteraasist. Alkohoolse maksatsirroosiga patsientidel on kvinapriili de-esterifikatsiooni tõttu kvinapriilade kontsentratsioon väiksem.

Harvadel juhtudel on AKE-inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub maksa fulminantseks nekroosiks (mis mõnel juhul võib olla fataalne). Patsientidel, kellel AKE-inhibiitoriga ravi ajal tekib ikterus või selgelt suurenenud maksaensüümide aktiivsus, tuleb ravi kvinapriiliga katkestada ja neid patsiente tuleb asjakohaselt jälgida.

Neutropeenia/agranulotsütoos

Komplitseerumata hüpertensiooniga patsientidel on AKE inhibiitoreid harvadel juhtudel seostatud agranulotsütoosi ja lümfotsüütide supressiooniga; sagedamini oli seda aga neerukahjustusega patsientidel, eriti kui neil oli ka mõni kollageen-vaskulaarne haigus.

Kvinapriilravi ajal on harva teatatud agranulotsütoosist. Kollageen-vaskulaarse haiguse ja/või neeruhaigusega patsientidel tuleb kaaluda valgeverevalemi jälgimist.

Etnilised erinevused

Mustanahalistel patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid, on angioödeemist teatatud sagedamini kui mitte-mustanahalistel patsientidel. Samuti tuleb märkida, et kontrollitud kliinilistes uuringutes oli AKE inhibiitorite toime vererõhule mustanahaliste patsientide rühmas nõrgem kui mitte-mustanahaliste seas.

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Iseloomulik on püsiv mitteproduktiivne köha, mis taandub pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitor-indutseeritud köhaga tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnostikas.

Kirurgia/anesteesia

Patsientidel, kes teevad läbi suure lõikuse või kellel on vajalik anesteesia hüpotensiooni põhjustavate ainetega, võib kvinapriil blokeerida angiotensiin II tootmise sekundaarselt reniini kompensatoorsele vabanemisele. Kui tekib hüpotensioon ja algpõhjusena oletatakse seda mehhanismi, saab seda korrigeerida plasmamahu suurendamise kaudu (vt lõik 4.5).

Hüperkaleemia ja kaaliumi säätvad diureetikumid

Kvinapriili monoterapial patsientidel võib esineda kaaliumi taseme tõusu seerumis. Samaaegsel manustamisel võib kvinapriil vähendada tiasiiddiureetikumi poolt põhjustatud hüpokaleemiat. Kuna esineb risk kaaliumisisalduse edasiseks suurenemiseks seerumis, siis on soovitatav olla ettevaatlik

patsiendil kaaliumisäästvate diureetikumidega kombineeritud ravi alustamisel ning jälgida hoolikalt patsiendi seerumi kaaliumisisaldust (vt eespool lõik „Hüpotensioon“ ja lõik 4.5).

Diabeediga patsiendid

Diabeediga patsientidel võivad AKE inhibiitorid suurendada tundlikkust insuliinile ning neid on seostatud hüpoglükeemia arenemisega suukaudseid diabeediravimeid või insuliini saavatel patsientidel. AKE inhibiitorravi jooksul, eriti esimesel kuul, tuleb hoolikalt jälgida glükeemilist kontrolli (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja kvinapriili samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Primaarne hüperaldosteronism

Tavaliselt ei allu primaarse hüperaldosteronismiga patsiendid antihüpertensiivsetele ainetele, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi. Seetõttu ei ole ravi AKE inhibiitoritega neil patsientidel soovitatav.

Rasedus

Raseduse ajal ei tohi AKE inhibiitorravi alustada. Rasestumist planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal, välja arvatud juhul kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse hädavajalikuks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja kui see on asjakohane, alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Tetratsükliin ja teised magneesiumiga koostoimeid omavad ravimid:

Tervetel vabatahtlikel on näidatud, et koostisse kuuluva magneesiumkarbonaadi tõttu vähendab kvinapriil samaaegse manustamise korral tetratsükliini imendumist 28...37%. Seda koostoimet tuleb kvinapriili ja tetratsükliini samaaegsel määramisel arvesse võtta.

Samaaegne diureetikumravi:

Diureetikumravil patsientidel, eriti hiljuti alustatud diureetilise ravi korral, võib pärast ravi alustamist kvinapriiliga aeg-ajalt esineda vererõhu liigset langust. Esimese kvinapriili annuse manustamise järel tekkivat hüpotensiivset toimet saab minimeerida, kui katkestada diureetikumi manustamine mõned päevad enne kvinapriilravi alustamist. Kui diureetikumi ärajätmine ei ole võimalik, tuleb vähendada kvinapriili algannust. Patsiente, kes jätkavad diureetikumi manustamist, tuleb hoida arstliku järelevalve all kuni kahe tunni jooksul pärast kvinapriili esimese annuse manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Seerumi kaaliumisisaldust suurendavad ained:

Kvinapriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor, mis suudab vähendada aldosterooni sisaldust, mis omakorda võib põhjustada seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. Samaaegset ravi kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumi toidulisandite või kaaliumisooladega tuleb kasutada ettevaatusega ja seerumi kaaliumisisalduse asjakohase jälgimisega. Sarnaselt teistele AKE inhibiitoritele võib ainult kvinapriili saavatel patsientidel kaaliumi tase seerumis olla tõusnud. Samaaegsel kasutamisel võib kvinapriil vähendada tiasiid-diureetikumide poolt indutseeritud hüperkaleemiat (vt lõik 4.4).

Kirurgia/anesteesia:

Kuigi puuduvad andmed, mis viitaksid kvinapriili ja hüpotensiooni põhjustavate anesteetikumide koostoimele, tuleb rakendada ettevaatust, kui patsient teeb läbi suure operatsiooni või anesteesia, sest angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritel on näidatud blokeerivat toimet angiotensiin II moodustumisele sekundaarselt reniini kompensatoorsele vabanemisele. See võib põhjustada hüpotensiooni, mida võib korrigeerida plasmamahu suurendamise teel.

Liitium:

Patsientidel, kes on saanud samaaegselt ravi liitiumi ja AKE inhibiitoritega, on teatatud liitiumi taseme tõusust seerumis ja liitiumi toksilisuse sümptomitest nende ainete naatriumikadu põhjustava toime tõttu. Kvinapriili ja liitiumi koos manustades tuleb olla ettevaatlik ja soovitatav on liitiumi taseme sagedane kontrollimine seerumis. Kui kasutatakse ka diureetikumi, võib see suurendada riski liitiumi toksilisuse tekkeks.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d):

Mõnedel patsientidel võib mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamine vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Lisaks on kirjeldatud, et MSPVA-d ja AKE-inhibiitorid omavad aditiivset toimet seerumi kaaliumisisalduse suurenemise osas, kusjuures samal ajal võib väheneda neerufunktsioon. Need toimed on põhimõtteliselt pöörduvad ja esinevad eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel. Kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatele. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud ja tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimise vajadust pärast kaasneva ravi alustamist ning seejärel perioodiliselt.

Kuld:

Süstitava kullapreparaadiga (naatriumaurotiomalaat) ja samaaegselt AKE-inhibiitoriga ravi saavatel patsientidel on harva kirjeldatud reaktsioone nitritite suhtes (sümptomite hulka kuuluvad näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Allopurinool, tsütostaatikumid ja immunosupressiivsed ained, süsteemsed kortikosteroidid või prokainamiid:

Samaaegne manustamine koos AKE inhibiitoritega võib viia leukopeenia tekke riski suurenemisele (vt lõik 4.4).

Alkohol, barbituraadid, narkootilised ained, tritsüklilised antidepressandid või neuroleptikumid:

Võib tekkida ortostaatilise hüpotensiooni võimendumine.

Sümpatomimeetikumid:

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Trimetoprim:

Samaaegse ravi korral AKE inhibiitorite ja trimetoprimiga on teatatud raskest hüperkaleemiast.

Teised hüpertensioonivastased ravimid:

Võib esineda täiendav toime või toime tugevnemine.

Muud ravimid:

Mitme 10 mg atorvastatiini annuse samaaegne manustamine 80 mg kvinapriiliga ei põhjustanud olulisi muutusi atorvastatiini stabiilse faasi farmakokineetika parameetrites.

Antatsiidid:

Võivad vähendada kvinapriili biosaadavust.

Diabeedivastased ravimid (suukaudsed hüpo-glükeemilised ained või insuliin):

Diabeediga patsientidel võib AKE inhibiitorite manustamine suurendada tundlikkust insuliini suhtes, mida on seostatud hüpo-glükeemia tekkega suukaudseid diabeediravimeid või insuliini saavatel patsientidel. See fenomen näib tekkivat suurema tõenäosusega kombineeritud ravi esimeste nädalate

jooksul ja neerukahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada diabeedivastase ravimi annuse kohandamine. Glükeemilist kontrolli tuleb hoolikalt jälgida eriti AKE-inhibiitori esimese ravikuu ajal (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse esimesel trimestril ei ole AKE inhibiitorite kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4). Raseduse 2. ja 3. trimestri jooksul on AKE inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Teratogeensuse riski suhtes, mis järgneb kokkupuutele AKE inhibiitoritega raseduse esimese trimestri jooksul, ei ole epidemioloogiline tõestus lõplik; siiski ei saa välistada riski vähest suurenemist. Rasestumist planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal, välja arvatud juhul kui AKE inhibiitorravi jätkamist peetakse hädavajalikuks. Kui rasedus on diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja kui see on asjakohane, alustada alternatiivset ravi.

Kokkupuude AKE inhibiitorraviga raseduse teise ja kolmanda trimestri jooksul indutseerib teadaolevalt inimese fetotoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüpokaleemia). (Vt lõik 5.3.) Kui alates raseduse teisest trimestrist peaks toimuma kokkupuude AKE inhibiitoriga, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju kontrollimine ultraheliuuringuga. Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Piiratud farmakokineetilised andmed näitavad rinnapiimas väga madalat kontsentratsiooni (vt lõik 5.2).

Kuigi see kontsentratsioon tundub olevat kliiniliselt ebaoluline, ei ole kvinapriili kasutamine rinnaga toitmise ajal soovitatav enneaegsete laste korral ja mõne esimese nädala jooksul pärast sünnitust hüpoteetilise riski tõttu kardiovaskulaarse ja renaalse toime tekkeks ja kuna puudub piisav kliiniline kogemus.

Vanema lapse korral võib kaaluda kvinapriili kasutamist rinnaga toitva ema poolt, kui see ravi on emale hädavajalik ja last jälgitakse iga kõrvaltoime suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Masinate käsitlemise võime või mootorsõiduki kasutamine võib olla häiritud, eriti kvinapriilravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ravi ajal kvinapriili või teiste AKE inhibiitoritega täheldati järgmisi kõrvaltoimeid järgmise esinemissagedusega:

väga sage ($\geq 1/10$),

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),

väga harv ($> 1/10\ 000$),

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed kontrollitud kliinilistes uuringutes olid peavalu (7,2%), pearinglus (5,5%), köha (3,9%), väsimus (3,5%), riniit (3,2%), iiveldus ja/või oksendamine (2,8%) ja müalgia (2,2%).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage farüingiit, riniit

Aeg-ajalt: bronhiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, kuseteede infektsioon, sinusiit

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: neutropeenia (vt lõik 4.4)
Harv: agranulotsütoos (vt lõik 4.4)
Teadmata: hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu ja/või kõri angioödeem, urtikaaria (vt lõik 4.4)
Väga harv: anafülaktoidne reaktsioon

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperkaleemia

Psühhiaatrilised häired

Sage: unetus
Aeg-ajalt: segasusseisund, depressioon, närvilisus

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu, pearinglus, paresteesia
Aeg-ajalt: mööduv isheemiahoog, somnolentsus
Harv: tasakaaluhäire, neuropaatia, süngoop
Teadmata: tserebrovaskulaarne sündmus, ajuhemorraagia

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: amblüopia
Harv: hägune nägemine

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: vertiigo, tinnitus

Südame häired

Aeg-ajalt: müokardiinfarkt, stenokardia, tahhükardia, palpitatsioonid, asüstoolia

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon (vt lõik 4.4)
Aeg-ajalt: ortostaatiline hüpotensioon, vasodilatatsioon

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiimumi häired

Sage: düspnoe, köha (vt lõik 4.4)
Aeg-ajalt: kurgu kuivus
Harv: bronhospasm, astma süvenemine, eosinofiilne pneumoniit või viirusinfektsioonid
Väga harv: allergiline alveoliit
Teadmata: üksikjuhtudel võib esineda angioödeemist tingitud ülemiste hingamisteede obstruktsiooni (mis võib olla fataalne)

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, düspepsia, kõhuvalu
Aeg-ajalt: suu kuivus, kõhupuhitus
Harv: düsgeusia, kõhukinnisus, pankreatiit*, glossiit, iileus
Väga harv: peensoole angioödeem

Maksa ja sapiteede häired

Harv: maksafunktsiooni häire
Väga harv: kolestaatiline ikterus, hepatiit

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt: angioödeem, kihelus, lööve, eksfoliatiivne dermatiit, liighigistamine, eksanteem, urtikaaria
Harv: multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, psoriaasilaadne dermatiit, alopeetsia, pemfigus, valgusülitundlikkus reaktsioon

Nahakahjustused võivad olla seotud palaviku, lihas- ja liigesevaluga (müalgia, artralgia, artriit), veresoontepõletikuga (vaskuliit), seroosete kudede põletikuga ja teatud laboriväärtuste muutustega (eosinofiilia, leukotsütoos ja/või tuumavastaste antikehade tiitri suurenemine, erütrotsüütide settekiiruse suurenemine).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Harv: liigesevalu, lihasvalu, seljavalu

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: proteiinuuria (mõnikord koos neerufunktsiooni kahjustusega), neerukahjustus
Harv: neerufunktsiooni häire (vt lõik 4.4)

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Aeg-ajalt: erektsioonihäire

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus, jõuetus, valu rinnus
Aeg-ajalt: generaliseerunud tursed, pürektsia, perifeersed tursed
On teatatud agranulotsütoosi harvadest juhtudest ja järgmisest grupist sümptomitest: palavik, serosiit, vaskuliit, lihasvalu, liigesevalu/artriit, positiivne ANA tiiter, SR tõus, eosinofiilia ja leukotsütoos.

Uuringud:

Sage: kreatiniini sisalduse suurenemine veres, urea lämmastiku sisalduse suurenemine veres **
Teadmata: hemoglobiinitaseme langus, hematokriti ja WCXC langus, maksaensüümide aktiivsuse tõus, vere bilirubiinisalduse suurenemine. Kaasasündinud G-6-PDH puudulikkusega patsientidel on üksikjuhtudel teatatud hemolüütilisest aneemiast.

* AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva teatatud pankreatiidist, mis mõnel juhul lõppes surmaga.

** Selline tõus esineb tõenäolisemalt patsientidel, kes saavad kaasnevat diureetilist ravi, võrreldes kvinapriili monoterapiaga patsientidega. Täheldatud tõusud olid ravi jätkamisel tihti pöörduvad.

Teiste AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud vaskuliidist ja günekomastiast ning ei saa välistada, et need kõrvaltoimed on ravimiklassile üldiselt iseloomulikud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kvinapriili suukaudne LD50 hiirtel ja rottidel on vahemikus 1440 kuni 4280 mg/kg.

Kvinapriili üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline teave. Kõige suurema tõenäosusega avalduks see kliiniliselt raskele hüpotensioonile omaste sümptomite näol, mida tavaliselt tuleks ravida intravenoosse vedeliku mahu suurendamise teel.

Hemodialüüsi ja peritoneaaldialüüsi mõju kvinapriili ja kvinapriilaadi eliminatsioonile on väike.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav kooskõlas tavapärase arstiabiga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid,
ATC-kood: C09AA06

Kvinapriil sisaldab kvinapriili vesinikkloriidsoola. Ravimi molekul sisaldab kolme kiraalset tsentrit, kuid esineb puhta stereoisomeeri kujul.

Kvinapriil on eelravim, mis hüdrolyüsitakse plasmas ja kudedes aktiivseks metaboliidiks kvinapriilaadiks, tugevaks ja pikatoimeliseks angiotensiini konverteeritava ensüümi inhibiitoriks. AKE katalüüsib angiotensiin I konverteerimist tugevaks vasokonstriktoriks, angiotensiin II-ks. AKE aktiivsuse inhibeerimine vähendab angiotensiin II kontsentratsiooni ja aldosterooni sekretsiooni ning tõenäoliselt inhibeeritakse bradükiniini metabolismi. Kliinilised uuringud on näidanud, et kvinapriil ei mõjuta lipiidide ainevahetust ja sellel ei ole negatiivset toimet glükoosi ainevahetusele. Kvinapriil vähendab üldist perifeerset vastupanu ja neeruarterite vastupanu.

Üldjuhul ei põhjusta kvinapriil olulisi muutusi neerude verevoolus või glomerulaarfiltratsiooni määras. Kvinapriilaat langetab vererõhku, mõõdetuna nii istuvas kui seisvas asendis. Maksimaalne toime saabub 2 kuni 4 tundi pärast soovitatavate annuste manustamist. Maksimaalse antihüpertensiivse toime saavutamiseks vajavad kõik patsiendid 2...4-nädalast ravi. Ravi korral kvinapriiliga on hüpertensiooni loomudelites täheldatud vasaku vatsakese hüpertroofia paranemist. Puuduvad haigestumuse/suremuse andmed.

Vajaduse korral võib kvinapriili kasutada samaaegselt teiste antihüpertensiivsete ainetega. Samaaegne ravi tiasiid-diureetikumidega suurendab kvinapriili antihüpertensiivset toimet.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial)) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Randomiseeritud kliinilises uuringus, mille käigus kasutati kvinapriili sihtannuseid 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg 112-l hüpertensiooni või kõrge normaalse vererõhuga lapsel ning noorukil 8 nädala jooksul (2-nädalane topeltpeime faas ja 6-nädalane jätku-uuring), ei saavutatud selle esmast

tulemusnäitajat vähendada diastoolset vererõhku 2 nädala möödudes. Süstoolse vererõhu osas (teisene efektiivsuse tulemusnäitaja) esines ainult 2. nädalal statistiliselt oluline lineaarne vastus annusele kõigis ravirühmades koos olulise erinevusega 20 mg üks kord ööpäevas kvinapriili saanute rühma ja platseeborühma vahel.

Kvinapriili pikaajalisi toimeid kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aktiivse metaboliidi kvinapriilaadi biosaadavus võrdub 30...40%-ga suukaudselt manustatud kvinapriili annusest. Maksimaalne tase plasmas saabub ligikaudu 2 tunni jooksul. Samaaegne toit ei mõjuta kvinapriili imendumist; siiski võib väga suure rasvasisaldusega toit imendumist vähendada. 97% toimeainest seondub plasma valkudega. Korduval annustamisel on kvinapriilaadi poolväärtusaeg 3 tundi. Tasakaaluseisund saavutatakse 2...3 ööpäeva jooksul. Kvinapriilaat eritub peamiselt muutumatul kujul uriiniga. Renaalne kliirens on 220 ml/min. Dialüüs ei põhjusta märgatavat muutust kvinapriili eliminatsioonis. Neerukahjustusega patsientidel ei olnud kvinapriil dialüsaadis määratav, pärast peritoneaaldialüüsi ja hemodialüüsi oli vastavalt ligikaudu 2,5% ja 5,4% algsest annusest määratav kvinapriilaatmetaboliidina.

Neerukahjustusega patsientidel oli kvinapriilaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud ja selle kontsentratsioon plasmas suurenenud. Raske maksakahjustusega patsiendil vähenes kvinapriilaadi kontsentratsioon kvinapriili hüdrolüüsi vähenemise tõttu.

Pärast kvinapriili ühekordse suukaudse 20 mg annuse manustamist kuuele rinnaga toitvale naisele oli kvinapriili suhe piimas/plasmas 0,12. 4 tundi pärast annuse manustamist ei olnud kvinapriil rinnapiimas määratav. Kvinapriilaadi tase piimas oli määramatu (< 5 mikrogrammi/l) kõigil ajahetkedel. Hinnanguliselt võiks rinnaga toidetav laps saada ligikaudu 1,6% emapoolsest kehakaalu järgi kohandatud kvinapriili annusest.

Kvinapriili farmakokineetikat on uuritud üksikannuse uuringus (0,2 mg/kg) 24 lapsel vanuses 2,5 kuud kuni 6,8 aastat ja korduvate annuste uuringus (0,016...0,468 mg/kg) 38 lapsel vanuses 5...16 aastat, kes kaalusid keskmiselt 66...98 kg.

Nagu täiskasvanute puhul, muutus ka lastel kvinapriil kiiresti kvinapriilaadiks. Kvinapriilaadi kontsentratsioonid jõudsid tavaliselt maksimumini 1...2 tundi pärast annustamist ja vähenesid keskmise poolväärtusajaga 2,3 tundi. Imikutel ja väikelastel on ekspositsioon pärast ühekordset 0,2 mg/kg annust võrreldav täiskasvanutel 10 mg üksikannuse puhul täheldatavaga. Korduvannuste uuringus kooliealistel lastel ja noorukitel leiti, et kvinapriilaadi AUC ja C_{max}-i väärtused suurenesid lineaarselt koos kvinapriili mg/kg annuse suurenemisega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud näitavad, et kvinapriil ei oma kõrvaltoimeid fertiilsusele, reproduktiivkäitumisele ja see ei ole teratogeenne rottidele. On näidatud, et raseduse teisel või kolmandal trimestril kasutatuna on AKE inhibiitorite klass fetotoksiline (põhjustab loote kahjustust ja/või surma).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Raske magneesiumkarbonaat

Väheasendatud hüdroksüpropüültselluloos

Krospovidoon, tüüp A

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Eudragit E 12,5% koostises: aluseline butüleeritud metakrülaadi kopolümeer (Eudragit E 100)

Titaandioksiid (E171)

Talk

Makrogool 6000

Värvained:

20 mg tabletid: kollane raudoksiid (E172)

40 mg tabletid: punane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

10 mg tabletid: 2 aastat

20 mg ja 40 mg tabletid: 3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

10 mg tabletid: Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

20 mg ja 40 mg tabletid: Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 õhukese polümeerikattega tabletti polüamiid/alumiinium/PVC-alumiinium blistris ja pappkarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmaceutical Works POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

Poola

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 664309

20 mg: 664409

40 mg: 664509

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.12.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2015