

## 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ACCUZIDE 10/12,5 mg film-coated tablets  
АККУЗИД 10/12,5 mg филмирани таблетки

ACCUZIDE 20/12,5 mg film-coated tablets  
АККУЗИД 20/12,5 mg филмирани таблетки

ACCUZIDE 20/25 mg film-coated tablets  
АККУЗИД 20/25 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20010539 / 540 / 541
Разрешение №	10696-8, 08. 09. 2010
Одобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Квинаприл/Хидрохлоротиазид (*Quinapril/Hydrochlorothiazide (HCTZ)*) 10/12,5 са розови, маркирани, елипсовидни, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

Квинаприл/Хидрохлоротиазид (*Quinapril/Hydrochlorothiazide*) 20/25 са розови, маркирани, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Квинаприл/Хидрохлоротиазид (*Quinapril/Hydrochlorothiazide*) 20/12,5 са розови, маркирани, триъгълни, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

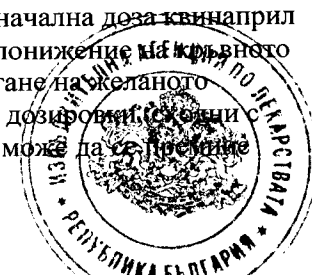
Аккузид е показан за лечение на хипертония при пациенти, при които е подходящо комбинирано лечение с квинаприл и диуретик.

### 4.2. Дозирание и начин на приложение

При пациенти, които в момента не получават диуретик, независимо от това дали изобщо е провеждана монотерапия с квинаприл, препоръчителната начална доза квинаприл/хидрохлоротиазид е 10/12,5 mg. След началния период на лечение дозата може да бъде увеличена на 20/12,5 mg или 20/25 mg в зависимост от показанията. Ефективен контрол на кръвното налягане обикновено се постига с дозировка от 10/12,5 mg до 20/12,5 mg.

Различните концентрации, в които се предлага този комбиниран лекарствен продукт (квинаприл/хидрохлоротиазид), позволяват гъвкавост при титриране на отделните съставки според клиничните показания.

При пациенти, които в момента получават диуретик, препоръчителната начална доза квинаприл е 5 mg, за да се намали до минимум възможността от прекалено голямо понижаване на кръвното налягане. Дозировката трябва да бъде увеличавана постепенно до постигане на желаното понижаване на кръвното налягане. Ако повишението на дозите доведе до дозирани странични тези в комбинирания лекарствен продукт квинаприл/хидрохлоротиазид, може да се премине към лечение с него.



При пациенти с лека степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 mL/min) започнете лечението с 5 mg квинаприл и при нужда повишете дозата.

При пациенти, нуждаещи се от добавяне на диуретик, необходимата дозировка може да бъде достигната с квинаприл/хидрохлоротиазид. Началната доза за лечение е 10/12,5 mg. Контролът върху кръвното налягане може да се поддържа с обичайни дози квинаприл/ хидрохлоротиазид.

При необходимост от едновременно диуретично лечение при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (<30 mL/min) се предпочита прилагането на бримков, а не на тиазиден диуретик в комбинация с квинаприл. Следователно, при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност Accuzide не се препоръчва.

#### Употреба при пациенти в напреднала възраст:

Терапевтичните ефекти изглеждат еднакви при лица в напреднала възраст ( $\geq 65$  години) и при по-млади пациенти, които получават еднакви дневни дози, без увеличаване на нежеланите лекарствени реакции при пациентите в напреднала възраст.

#### Употреба при деца:

Безопасността и ефективността в детска възраст не е установена.

### **4.3. Противопоказания**

Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при бременни жени, жени, които възнамеряват да забременеят, или са в детеродна възраст без да използват адекватни мерки за контрацепция (вж. точка 4.4 и 4.6).

Квинаприл/Хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към някое от лекарствените или помощните вещества на лекарството, включително пациенти с анамнеза за ангиодем, свързан с предшестващо лечение с АСЕ инхибитори.

Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.

Квинаприл/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при пациенти с обструкция на изхода на сърдечните камери.

Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с анурия или с тежка бъбречна дисфункция.

Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към други сулфонамидни производни.

### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

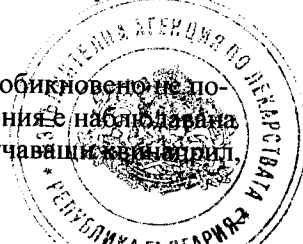
Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва с внимание при определени пациенти със стеноза на аортната клапа.

#### *Реакции на свръхчувствителност*

Реакции на свръхчувствителност може да се появят при пациенти с или без анамнеза да алергия или бронхиална астма, напр. пурпура, фоточувствителност, уртикария, некротизиращ ангийт, респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, анафилактични реакции.

#### *Хипотония*

Квинаприл/хидрохлоротиазид може да причини симптоматична хипотония, обикновено не често от всяко от двете лекарства като монотерапия. Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при хипертензивни пациенти без усложнения. При хипертоници, получаващи квинаприл,



е по-вероятно да се появи хипотония, ако пациентът е бил обезводнен, например чрез диуретична терапия, диета бедна на сол, диализа, диария или повръщане, или има тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5).

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва внимателно при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с други антихипертензивни лекарства. Тиазидната съставка на квинаприл/хидрохлоротиазид може да потенцира действието на други антихипертензивни лекарства, особено ганглиоблокери или периферни адренергични блокери. Антихипертензивните ефекти на тиазидната съставка могат да бъдат по-изразени при пост-симпатокомирани пациенти.

Ако настъпи симптоматична хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение и при необходимост да получи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Транзиторен хипотоничен отговор не е противопоказание за продължаване на лечението; но ако настъпи, трябва да се обмислят по-ниски дози на квинаприл или на съпътстващата диуретична терапия.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност с или без бъбречна недостатъчност, антихипертензивната терапията с АСЕ инхибитори може да причини рязко понижаване на артериалното налягане, което може да бъде свързано с олигурия, азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и смърт при такива пациенти. Лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се започне под строг медицински контрол. Пациентите трябва стриктно да се проследяват през първите две седмици от лечението и когато се увеличава дозата.

#### *Сърдечна недостатъчност/сърдечно заболяване:*

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

#### *Кашлица*

При употреба на АСЕ инхибитори се съобщава за поява на кашлица. Характерната кашлица е непродуктивна, упорита и отзвучава след спиране на лечението. Предизвиканата от АСЕ-инхибитори кашлица трябва да бъде разглеждана като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

#### *Бъбречно заболяване*

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти с бъбречно заболяване. При тежко бъбречно заболяване тиазидите могат да провокират азотемия и при умерено бъбречно бъбречно нарушение (креатининов клирънс 10-20 ml/min) тиазидите по принцип са неефективни при такива пациенти, а ефектите от повторни дози може да са кумулативни.

Няма достатъчен опит при пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс <10 ml/min).

С намаляване на креатининовия клирънс времето на полуелиминиране на квинаприлат се удължава. Пациенти с креатининов клирънс <60 mL/min се нуждаят от по-ниска начална доза квинаприл (вж. точка 4.2). Дозировката при тези пациенти трябва се увеличава постепенно въз основа на терапевтичния отговор; бъбречната функция трябва да бъде стриктно проследявана, въпреки че началните проучвания не показват, че квинаприл предизвиква допълнително влошаване на бъбречната функция.

В клинични проучвания при хипертоници с едностранна или двустранна стеноза на събранна артерия са били наблюдавани повишения на уреята и серумния креатинин при някои пациенти след лечение с АСЕ инхибитор. Тези повишения почти винаги са били обратими след спиране



на лечението с АСЕ инхибитора и/или диуретика. При такива пациенти бъбречната функция трябва да бъде проследявана през първите няколко седмици от началото на лечението.

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност, без изявено предшестващо бъбречно-съдово заболяване са настъпили обикновено леки и преходни повишения на уреята и серумния креатинин ( $>1,25$  пъти над границата на норма), особено когато квинаприл е бил даван едновременно с диуретик, което е било наблюдавано при съответно 4% и 3% от пациентите на монотерапия. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата и/или спиране на диуретика и/или на квинаприл.

#### *Нарушена чернодробна функция*

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва с внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като лечението с тиазид може да доведе до леки нарушения във водно-електролитния баланс, които могат да предизвикат чернодробна кома. Квинаприл бързо се деестерифицира до квинаприлат (квинаприл диацид, основния метаболит), който в проучвания при хора и животни е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Метаболизмът на квинаприл при нормални условия е зависим от чернодробната естераза. При пациенти с алкохолна цирроза концентрациите на квинаприлат намаляват поради нарушена деестерификация на квинаприл.

Рядко АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, започващ като холестатична жълтеница и прогресиращ до фулминантна чернодробна некроза (в някои случаи фатална). Пациенти, които по време на терапия с АСЕ инхибитор получават жълтеница или явно повишени чернодробни ензими, трябва да спрат квинаприл/хидрохлоротиазид и да бъдат адекватно медицински проследени.

#### *Имуно-медицирани лекарствени реакции/анафилактични реакции:*

Десенсибилизация: Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили, са получавали животозастрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати чрез временно спиране на АСЕ инхибиторите, но са възникнали отново при непреднамерено възобновяване на лечението.

При лечение с тиазиди са съобщавани синдром на Stevens-Johnson и обостряне или активиране на системен лупус еритематозус.

#### *Ангиоедем:*

Съобщавано е за ангиоедем при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. При поява на ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, езика или глотиса лечението трябва да бъде спряно незабавно; пациентът трябва да бъде лекуван в съответствие с общоприетите медицински правила и наблюдаван внимателно до изчезване на отока. В случаите, при които едемът засяга само лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение; антихистамините може да са от полза за облекчаване на симптомите. Ангиоедемът, засягащ ларинкса, може да бъде фатален. При засягане на езика, глотиса или ларинкса, което може да причини обструкция на дихателните пътища, трябва веднага да бъде приложено подходящо лечение, напр. разтвор на адреналин (епинефрин) 1:1000 (0,3 до 0,5 mL) подкожно.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с терапия с АСЕ инхибитори, може да са с повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3).

#### *Интестинален ангиоедем:*

Съобщаван е интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Клиниката при тези пациенти е била коремна болка (с или без гадене или повръщане), в някои случаи без предшестваща анамнеза за ангиоедем на лицето, и нивата на естераза С-1 са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез изследвания, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на хирургична интервенция, като симптомите са



отзвучали след спиране на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти с коремна болка, приемащи ACE инхибитори.

*Етнически разлики:*

При чернокожи пациенти на лечение с ACE инхибитор се съобщава за по-висока честота на ангиоедем в сравнение с нечернокожи пациенти. Трябва да се отбележи, че в контролирани клинични проучвания ACE инхибиторите имат по-слаб ефект върху артериалното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти. Честотата на ангиоедема при чернокожи и нечернокожи пациенти по време на лечение с квинаприл е изчислена в две големи открити клинични проучвания, оценяващи ефективността на квинаприл за лечение на хипертонията. В едното проучване, включващо 1656 чернокожи и 10 583 нечернокожи пациенти, честотата на ангиоедем, независимо от наличието на връзка с лечението с квинаприл, е била 0,3% за чернокожите и 0,39% за нечернокожите пациенти. В другото проучване (1443 чернокожи и 9300 нечернокожи пациенти) честотата на ангиоедем е била 0,55% при чернокожи и 0,17% при нечернокожи пациенти.

*Хемодиализа и LDL афереза:*

При пациенти на хемодиализа с използване на определени високопропускливи мембрани (например полиакрилонитрилни мембрани ('AN69')) е по-вероятно да възникнат анафилактични реакции, ако се лекуват с ACE инхибитор. Тази комбинация трябва да бъде избягвана чрез употреба на алтернативни антихипертензивни средства или чрез алтернативни мембрани за хемодиализа. Подобни реакции са наблюдавани по време на афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран-сулфат. Затова този метод трябва да се избягва при пациенти, лекувани с ACE инхибитор.

*Отклонения в серумните електролити:*

Пациенти, приемащи квинаприл/хидрохлоротиазид, трябва да бъдат наблюдавани за клинични признаци на тиазид-индуциран воден или електролитен дисбаланс. При такива пациенти трябва да се извършва периодично изследване на серумните електролити (особено натрий и калий). Тъй като квинаприл намалява продукцията на алдостерон, комбинирането му с хидрохлоротиазид може да минимизира диуретик-индуцираната хипокалиемия. Противоположните ефекти на квинаприл и хидрохлоротиазид върху серумния калий се балансират при повечето пациенти, така че не се наблюдава ефект върху серумния калий. При други пациенти единият или другият ефект може да доминира и при някои пациенти все още може да се изискват калиеви добавки. Трябва да се проведе първоначално и периодично на съответни интервали изследване на серумните електролити, за да се установи възможен електролитен дисбаланс.

*Хипокалиемия:*

Обратното, лечението с тиазидни диуретици се свързва с хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тези нарушения понякога се манифестират с един или повече от следните белези: сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене, обърканост, гърчове и повръщане. Хипокалиемията може също така да повиши чувствителността или да засили реакцията на сърцето към токсичните действия на дигиталиса. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с изразена диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи едновременно лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) (вж. точка 5.4).

*Хиперкалиемия:*

Пациентите трябва да бъдат предупредени да не използват калиеви добавки или заместители на готварска сол, съдържащи калий, без да се посъветват с техния лекар (вж. точка 4.5).

*Хипогликемия и диабет:*



При пациенти с диабет АСЕ инхибиторите могат да увеличат чувствителността към инсулин и се свързват с хипогликемия при лечение с инсулин или перорални хипогликемични средства. Гликемичният контрол трябва да бъде строго мониториран (вж. точка 4.5).

*Неутропения/агранулоцитоза:*

АСЕ инхибиторите се свързват рядко с агранулоцитоза и потискане на костния мозък при пациенти с неусложнена хипертония, но по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако също така имат заболяване на съединителната тъкан и са на едновременно лечение с имunosупресивни или други средства, които могат да причинят неутропения/агранулоцитоза. Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават своевременно за всякакви признаци на инфекция (напр. възпалено гърло, повишена температура), тъй като това може да е признак за неутропения (вж. точка 4.5).

Агранулоцитоза е съобщавана рядко по време на лечение с квинаприл. Както при други АСЕ инхибитори, трябва да се мониторира броят на белите кръвни клетки при пациенти с колагеново съдово заболяване и/или бъбречно заболяване.

*Хирургия/анестезия:*

При пациенти, подлежащи на големи оперативни интервенции или по време на обща анестезия със средства, които предизвикват хипотония, квинаприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи хипотония и се приеме, че се дължи на този механизъм, тя може да бъде коригирана чрез обемно заместване.

*Бременност:*

Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан по време на бременност.

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага при жени в детеродна възраст само когато е много малко вероятно тези пациентки да забременеят и са уведомени за потенциалните рискове за плода (вж. точка 4.3 и 4.6).

*Лактоза:*

Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използва този лекарствен продукт.

**4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Тетрациклин и други лекарства, които взаимодействат с магнезий:*

Поради наличието на магнезиев карбонат в лекарствената форма, при едновременно приложение квинаприл намалява абсорбцията при здрави доброволци на тетрациклин с 28-37%. Препоръчително е да се избягва едновременното приложение с тетрациклин. Това взаимодействие трябва да се има предвид при едновременно предписване на квинаприл и тетрациклин.

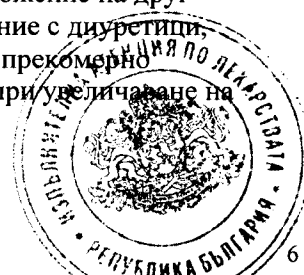
*Лекарства, повишаващи серумния калий:*

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа тиазиден диуретик, който повишава уринната екскреция на калий, но също така съдържа АСЕ инхибитор, който запазва калия чрез намаляване нивата на алдостерон. Не е препоръчително рутинно да се добавят калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки, тъй като това може да доведе до повишен серумен калий.

*Други диуретици:*

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа диуретик. Едновременното приложение на друг диуретик може да има адитивен ефект. Също така при пациенти на лечение с диуретици, особено които са с дехидратация и/или загуба на соли, може да настъпи прекомерно понижаване на артериалното налягане при започване на лечението или при увеличаване на дозата на АСЕ инхибитора.

*Други антихипертензивни лекарства:*



Възможен е адитивен ефект или потенциране, когато квинаприл/хидрохлоротиазид се прилага едновременно с други антихипертензивни лекарства като нитрати или вазодилатори.

*Хирургия/анестезия:*

Въпреки че няма налични данни, показващи взаимодействие между квинаприл и анестетици, причиняващи хипотония, трябва да се внимава, когато пациентите се подлагат на големи оперативни интервенции или анестезия, тъй като е установено, че АСЕ инхибиторите блокират образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Това може да доведе до хипотония, която може да се коригира чрез обемно заместване (вж. точка 4.4).

Тиазидите могат да намалят артериалния отговор към норадреналин. При спешна хирургия преанестетичните и анестетичните лекарства трябва да се прилагат в намалени дози. Тиазидите могат да усилят отговора към тубокукарин.

*Литий:*

Литият по принцип не трябва да бъде даван с диуретици. Диуретичните средства намаляват бъбречния клирънс на лития и повишават силно риска от литиева интоксикация. При пациенти, получаващи едновременно литий и АСЕ инхибитор, в резултат на натрий-губещия ефект на тези средства се съобщава за повишени серумни концентрации на лития и симптоми на литиева интоксикация. При прием на квинаприл/хидрохлоротиазид рискът от литиева интоксикация нараства. Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде прилаган с повишено внимание, като се препоръчва често мониториране на концентрациите на литий в серума.

*Кортикостероиди, адренокортикотропен хормон (АСТН):*

Наблюдавана е повишена загуба на електролити, особено хипокалиемия.

*Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):*

При някои пациенти приложението на НСПВС може да намали диуретичния, натрий-губещия и антихипертензивния ефект на бримковите, калий съхраняващите и тиазидните диуретици и може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. Затова, когато се прилага квинаприл/хидрохлоротиазид едновременно с НСПВС, пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да се определи дали се постига желаните ефект на квинаприл/хидрохлоротиазид. Допълнително е описано, че НСПВС и АСЕ инхибитори имат адитивен ефект върху повишението на серумния калий, като бъбречната функция може да намалява. Тези ефекти по принцип са обратими и се проявяват при пациенти с увредена бъбречна функция.

*Алопуринол, цитостатици и имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид:*

Едновременното приложение с АСЕ инхибитор може да доведе до повишен риск от левкопения.

*Алкохол, барбитурати или наркотични средства:*

Може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

*Лекарствени продукти, свързани с torsade de pointes:*

Поради потенциалния риск от хипокалиемия трябва да се обърне внимание, когато хидрохлоротиазид се прилага едновременно с лекарства като дигиталисови гликозиди или лекарствени продукти, свързани с torsade de pointes.

*Антиациди:*

Антиацидите могат да намалят бионаличността на квинаприл/хидрохлоротиазид.

*Антидиабетни лекарствени продукти (перорални хипогликемични лекарства и инсулин):*

При пациенти с диабет АСЕ инхибиторите могат да увеличат чувствителността към инсулин и се свързват с възникване на хипогликемия при лечение с инсулин или перорални хипогликемични средства. Гликемичният контрол трябва да бъде строго мониториран (вж. точка 4.4).



#### 4.6. Бременност и кърмене

##### Бременност:

Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3). ACE инхибиторите, приложени при бременни, могат да доведат до заболяемост и смъртност на плода и новороденото. При установяване на бременност квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде спрял.

Кърмачета, изложени на ACE инхибитори по време на бременността, може да са в повишен риск от малформации на сърдечно-съдовата и централната нервна система. Също така има съобщения за преждевременно раждане, хипотония, нарушения на бъбречната система (включително бъбречна недостатъчност), черепна хипоплазия, олигохидрамнион, контрактури на крайниците, черепно-лицеви деформации, развие на белодробна хипоплазия, забавяне на вътрематочното развитие, персистиращ ductus arteriosus, смърт на плода и/или смърт на новороденото, свързани с употребата на ACE инхибитор от майката.

Пациентите и лекарите трябва да знаят, че олигохидрамнион може да се прояви едва след необратимо увреждане на плода.

Кърмачета, които са били изложени *in utero* на ACE инхибитори, трябва да бъдат строго наблюдавани за хипотония, олигурия и хипиркалиемия. Ако настъпи олигурия, вниманието трябва да се насочи към поддържане на артериалното налягане и бъбречната перфузия.

Тиазидите преминават през плацентарната бариера и се появяват в кръвообращението на пъпната връв. Нетератогенни ефекти върху плода могат да включват жълтеница на плода или новороденото, тромбоцитопения и възможно други нежелани лекарствени реакции, които са срещани при възрастните.

Няма адекватни и добре-контролирани проучвания с квинаприл/хидрохлоротиазид при бременни жени.

##### Кърмене:

ACE инхибиторите, включително и квинаприл, се секретират в майчиното мляко в ограничена степен. Тиазидите се появяват в майчиното мляко. Поради потенциалната опасност от сериозни реакции при кърмачета, трябва да бъде взето решение дали да се спре квинаприл/хидрохлоротиазид или да се спре кърменето, като се вземе предвид важноста на лекарството за майката.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за участие в дейности като работа с машини или шофиране може да бъде нарушена, особено при започване на лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид със следната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10,000$  до  $\leq 1/1000$ ), много редки ( $\leq 1/10,000$ ), или с неизвестна честота (не може да се определи от наличните данни).

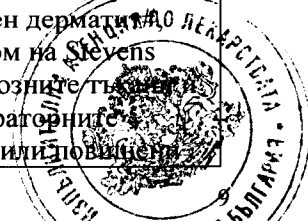
Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Агранулоцитоза##, хемолитична анемия##, неутропения##, тромбоцитопения##
Нарушения на имунната система	Неизвестна	Анафилактична реакция#
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия##





КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
ACCUZIDE film tablets 10/12.5; 20/12.5; 20/25

<b>Психични нарушения</b>	Чести	Безсъние#
	Нечести	Объркване#, депресия#, нервност#
<b>Нарушения на нервната система</b>	Чести	Замайване#, главоболие#, сънливост#
	Нечести	Парастезия#, преходни исхемични атаки#
	Редки	Нарушение на равновесието
	Неизвестна	Мозъчен кръвоизлив#
<b>Нарушения на очите</b>	Нечести	Амблиопия#
	Много редки	Замъглено зрение#
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	Нечести	Шум в ушите#, вертиго#
<b>Сърдечни нарушения</b>	Нечести	Стенокардия##, тахикардия#, сърцебиене#
	Чести	Миокарден инфаркт#
	Неизвестна	Аритмия
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Вазодилатация#
	Нечести	Хипотония#, синкоп#
	Неизвестна	Постурална хипотония#
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Бронхит, кашлица#, фарингит#, ринит#, инфекция на горните дихателни пътища
	Нечести	Диспнея#, синусит
	Редки	Еозинофилен пневмонит##, ангионевротичен едем#
	Неизвестна	Бронхоспазъм#
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Чести	Абдоминална болка#, диария#, диспепсия#, гадене#, повръщане#
	Нечести	Метеоризъм#, сухото в устата или гърлото#, променен вкус#
	Редки	Констипация, глосит
	Много редки	Илеус#, интерстициален ангиоедем
	Неизвестна	Панкреатит#
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	Неизвестна	Хепатит#, холестатична жълтеница#
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Нечести	Алопеция#, фоточувствителност# пруритус#, обрив#, ангиоедем##, повишено изпотяване##
	Редки	Кожни промени могат да са свързани с треска, мускулна и ставна болка (миалгия, атралгия, артрит), съдово възпаление (васкулит), псориазис-подобен обрив#
	Много редки	Уртикария#
	Неизвестна	Токсична епидермална некролиза#, еритема мултиформе#, екфолиативен дерматит#, пемфигус#, пурпура, синдром на Stevens Johnson#, възпаления на серозните тъкани, определени промени в лабораторните стойности (еозинофилия# и/или повишени



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА  
ACCUZIDE film tablets 10/12.5; 20/12.5; 20/25

		ANA титри#, повишени ESR)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба#, миалгия#, хиперурикемия#, подагра#
	Нечести	Артралгия#
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречна дисфункция#, протеинурия, инфекция на пикочните пътища
	Неизвестна	Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност#
Общи нарушения е ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения#, болка в гърдите#, умора#
	Нечести	Температура#, генерализиран оток#,#, периферен оток#
Изследвания	Чести	Повишен серумен креатинин#, повишена урея в кръвта#*
	Неизвестна	Повишения на нивата на холестерол# и триглицериди#. Намален хематокрит# и брой на леуцитите, # както и повишение на чернодробните ензими и серумния билирубин. При пациенти с вроден G-6-PDH дефицит са съобщавани отделни случаи на хемолитична анемия#
Инфекции и инфестации	Нечести	Вирусна инфекция
Ендокринни нарушения	Нечести	Инсулиновите нужди на диабетиците могат да бъдат променени от тиазидите и може да възникне латентен захарен диабет#

\*Такива повишения е по-вероятно да настъпят при пациентите, получаващи съпътстваща терапия с диуретик, отколкото при тези на монотерапия с квинаприл. Наблюдаваните увеличения често са обратими при продължаване на лечението.

#Нежелани реакции, свързани с активното вещество квинаприл, наблюдавана честота при прием на квинаприл/хидрохлоротиазид.

##Нежелани реакции, свързани с активното вещество квинаприл, наблюдавана честота при квинаприл, нежелани реакции, не свързани с квинаприл/хидрохлоротиазид.

Резултати от клинични лабораторни изследвания:

Серумни електролити (вж. точка 4.4)

Пикочна киселина в серума, глюкоза, магнезий, протеин-свързан йод (PBI), паратиреоидни функционални тестове и калций: (вж. точка 4.4).

Хематологичен тест: (вж. точка 4.4).

#### 4.9. Предозиране

Няма налични данни за предозиране с квинаприл/хидрохлоротиазид при хора.



Най-вероятните клинични прояви би трябвало да бъдат симптоми, характерни за предозирането при монотерапия с квинаприл като изразена хипотония, която обикновено се лекува с интравенозна инфузия на физиологичен разтвор.

Най-честите белези и симптоми, наблюдавани при предозиране на хидрохлоротиазид като монотерапия, са причинени от загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация в резултат на изразена диуреза. Ако едновременно е бил прилаган дигиталис, хипокалиемията може да улесни възникването на сърдечни аритмии.

Няма специфична информация за лечение на предозирането с квинаприл/ хидрохлоротиазид. Хемодиализата и перитонеалната диализа имат слаб ефект върху елиминирането на квинаприл и квинаприлат.

Лечението е симптоматично и поддържащо в съответствие с обичайната клинична практика.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Квинаприл/хидрохлоротиазид представлява таблетка с фиксирана комбинация, която съчетава инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, квинаприл hydrochloride, и диуретик, хидрохлоротиазид (HCTZ).

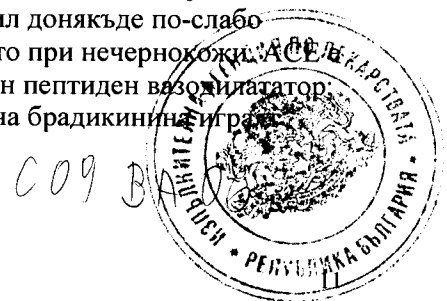
В клинични проучвания едновременното приложение на квинаприл и хидрохлоротиазид води до по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с монотерапията с всяко от тези лекарства. Едновременното приложение на квинаприл и хидрохлоротиазид не оказва влияние върху фармакокинетиката на отделните компоненти.

В резултат на диуретичния си ефект хидрохлоротиазид повишава плазмената ренинова активност (ПРА), повишава секрецията на алдостерон, намалява серумния калий и повишава загубата на калий с урината. Приложението на квинаприл инхибира оста ренин-ангиотензин-алдостерон и показва тенденция към намаление на калиевата загуба, свързана с хидрохлоротиазид.

#### *Механизъм на действие:*

Квинаприл се деестерифицира бързо до квинаприлат (квинаприл диацид, основен метаболит), който в проучвания при хора и животни е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Ангиотензин конвертиращият ензим (АСЕ) е пептидил дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II, който участва в съдовия контрол и функция посредством много различни механизми, включително стимулация на секрецията на алдостерон от кората на надбъбрека. Механизмът на действие на квинаприл при хора и животни е инхибиране на активността на циркулиращия и тъканен АСЕ, в резултат на което се понижава вазопресорната активност и алдостероновата секреция. Премахването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху секрецията на ренин води до повишена плазмена ренинова активност (ПРА).

Въпреки че основният механизъм на антихипертензивния ефект се счита, че е чрез системата ренин-ангиотензин-алдостерон, квинаприл оказва антихипертензивно действие даже и при пациенти с ниско-ренинова хипертония. Монотерапията с квинаприл се е оказала ефективно антихипертензивно лечение при всички проучени раси, макар че е бил донякъде по-слабо ефективен при чернокожи (типична ниско-ренинова група), отколкото при нечернокожи. АСЕ инхибитор, идентичен с кининаза II, ензим, който разгражда брадикинина, мощен пептиден вазодилататор, все още предстои да бъде изяснено дали повишените концентрации на брадикинина играят роля за терапевтичния ефект на квинаприл.



В проучвания върху животни антихипертензивният ефект на квинаприл е по-продължителен от инхибиторния ефект върху циркулиращия АСЕ, докато тъканната АСЕ инхибиция съответства по-точно на продължителността на неговите антихипертензивни ефекти.

Приложението на 10 до 80 mg квинаприл при пациенти с лека до тежка хипертония води до понижение на кръвното налягане в седнало и изправено положение при минимално отражение върху сърдечната честота. Антихипертензивното действие започва в рамките на 1 час и обикновено достига максимума си 2 до 4 часа след приема. Понякога за достигане на максимален понижаващ ефект върху кръвното налягане при някои пациенти са необходими 2 седмици. При употреба на препоръчителните дози антихипертензивните ефекти при повечето пациенти продължават през целия 24-часов интервал на дозиране и се запазват при дългосрочно лечение.

Хемодинамичната оценка при пациенти с хипертония показва, че понижението на кръвното налягане, предизвикано от квинаприл, е придружено от намаление на общото периферно съпротивление и бъбречно-съдовото съпротивление при малка или никаква промяна на сърдечната честота, сърдечния индекс, бъбречния кръвоток, скоростта на гломерулна филтрация или филтрационната фракция.

Механизмът, който стои в основата на антихипертензивното действие на диуретиците, е неизвестен. При хронично приложение настъпва понижение на периферното съдово съпротивление; това обаче може би се дължи на промени в натриевия баланс.

Хидрохлоротиазид е диуретик, който действа пряко върху бъбрека, като увеличава екскрецията на натрий и хлориди и съпътстващия ги обем вода. Хидрохлоротиазид повишава също и екскрецията на калий и бикарбонати и понижава калциевата екскреция.

Хроничното лечение с хидрохлоротиазид повишава от 2 до 6 пъти ПРА.

След перорално приложение на хидрохлоротиазид диурезата започва в рамките на 2 часа, достига максимум след около 4 часа и продължава около 6 до 12 часа. Хидрохлоротиазид се екскретира в непроменен вид от бъбрека. При проследяване на плазмените концентрации в продължение на поне 24 часа е установено, че плазменото време на полуелиминиране варира между 4 и 15 часа. Най-малко 61% от пероралната доза се елиминира в непроменен вид в рамките на 24 часа.

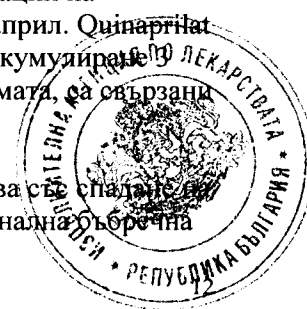
Хидрохлоротиазид преминава през плацентарната бариера, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

Едновременното лечение с тиазиден диуретик води до по-голям антихипертензивен ефект от този, който се наблюдава при самостоятелното приложение на всяка от двете съставки.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение пиковите плазмени концентрации на квинаприл се достигат в рамките на 1 час. Количеството екскретирания квинаприл и негови метаболити в урината показва, че неговата абсорбция е приблизително 60%. Абсорбцията на хидрохлоротиазид е малко по-бавна (между 1 и 2.5 часа) и по-голяма (50-80%). 38% от перорално приложението квинаприл се намира в системното кръвообращение под формата на квинаприлат. Квинаприл има плазмен елиминационен полуживот приблизително 1 час. Пиковите плазмени концентрации на quinarilat се наблюдават приблизително 2 часа след перорален прием на квинаприл. Quinarilat се елиминира главно чрез бъбречна екскреция и има ефективно време на полуакмулиране 1.5 часа. Приблизително 97% от квинаприл или квинаприлат, циркулиращи в плазмата, са свързани с белтъци.

При пациенти с бъбречна недостатъчност полуживотът на квинаприлат нараства със спадане на креатининовия клирънс. Фармакокинетични проучвания при пациенти с терминална бъбречна



недостатъчност на хронична хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа показва, че диализата има слаб ефект върху елиминирането на квинаприл и квинаприлат. Елиминирането на квинаприлат е понижено също и при пациенти в напреднала възраст  $\geq 65$  години) и корелира добре със състоянието на бъбречната функция. (Вж. точак 4.2. Дозирание и начин на приложение.)

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

*Фармакокинетика при пациенти в напреднала възраст:*

Площта под кривата плазмена концентрация - време (AUC) и пиковите концентрации на квинаприлат са по-големи при лица в напреднала възраст спрямо стойностите, наблюдавани при по-млади пациенти; това изглежда свързано по-скоро с понижението на бъбречната функция, отколкото със самата възраст. От общия брой пациенти, които са получавали квинаприл/хидрохлоротиазид в клинични проучвания, 15% са били на възраст  $\geq 65$  години, а 1.5% - на 75 или повече години. Като цяло не се наблюдават разлики в ефективността или безопасността между тези пациенти и по-младите пациенти. Не може обаче да се изключи по-изразена чувствителност при някои по-възрастни индивиди.

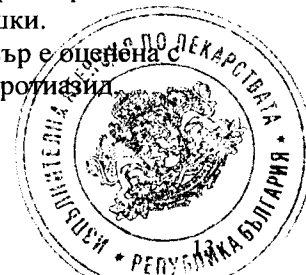
### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания с квинаприл/хидрохлоротиазид за карциногенност, за мутагенност и върху фертилитета при животни.

Квинаприл хидрохлорид, приложен при мишки или плъхове в дозировки до 75 или 100 mg/kg/ден (съответно 50 до 60 пъти по-големи от максималната дневна доза при хора) в продължение на 104 седмици, не е бил карциногенен. Нито квинаприл, нито quina prilat са били мутагенни при бактериалния тест на Ames с или без метаболитно активиране. Изследването на квинаприл е показало отрицателни резултати при следните генетични токсикологични проучвания: *in vitro* точкова мутация в клетъчни култури от бозайници, дъщерен хроматиден обмен при клетъчни култури от бозайници, микронуклеарен тест при мишки, *in vitro* хромозомна аберация при V79 култури на белодробни клетки и *in vivo* цитогенетично проучване върху костен мозък на плъхове. Не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху фертилитета или репродуктивната способност при плъхове при дози до 100 mg/kg/ден (60 пъти по-големи от максималната дневна доза при хора).

Не са били наблюдавани фетотоксични или тератогенни ефекти при плъхове при дозировки на квинаприл до 300 mg/kg/ден (180 пъти по-големи от максималната дневна доза при човека) въпреки появата на токсичност при майката при дози от 150 mg/kg/ден. Телесното тегло на поколението е било по-ниско при плъхове, третирани в късната гестационна фаза и по време на кърмене с дозировки  $\geq 25$  mg/kg/ден. Квинаприл не е бил тератогенен при зайци; въпреки това, както и при други ACE инхибитори, токсичност при майката и ембриотоксичност са били установени при някои зайци даже и в ниски дозировки съответно от 0.5 mg/kg/ден и 1 mg/kg/ден.

Хидрохлоротиазид в максимална концентрация 5 mg/петри не е бил мутагенен *in vitro* при мутагенния микробен тест на Ames с щамове TA98 и TA100. Порции урина от пациенти, лекувани с хидрохлоротиазид, не са показали мутагенна активност при теста на Ames. Хидрохлоротиазид е предизвикал дъщерен хроматиден обмен, но не и хромозомни аберации в овариални клетки от китайски хамстери с или без метаболитна активация. Хидрохлоротиазид във високи концентрации е предизвикал мутации при лимфомни клетки от мишки. Способността на редица лекарства да предизвикват неразделяне или кросинговър е оценена с помощта на *Aspergillus nidulans*. Голям брой лекарства, включително хидрохлоротиазид, предизвикват неразделяне.



**6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

**6.1. Списък на помощните вещества**

Кросповидн  
Лактоза  
Магнезиев карбонат  
Магнезиев стеарат  
Повидон  
Синтетичен червен железен оксид  
Синтетичен жълт железен оксид  
Титанов диоксид  
Канделилов восък;

**6.2. Физико-химични несъвместимости**

Неприложимо.

**6.3. Срок на годност**

3 години

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява при температура под 25°C.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Блистери, поставени в картонена кутия, съдържаща 30, 50 или 100 таблетки.

**6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

ACCUZIDE 10/12,5 mg - 2005539  
ACCUZIDE 20/25 mg - 2005540  
ACCUZIDE 20/12,5 mg - 2005541

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА**

24.11.2005

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

