

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аквинил 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Aquinil 20 mg/12.5 mg film-coated tablets

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВОУЩАТА
ОТКАЗ ОТ ЛЕКАРСТВО
Доклад за качество на продукта - Приложение 1
№ 20090501
№ 21528 / 18. 03. 2013

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg квинаприл (*quinapril*) (като квинаприлов хидрохлорид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

С цвят на праскова, двойно изпъкнали, продълговати таблетки с вдлъбнато релефно означение на числото "20" от едната страна на таблетката, с делителна черта от двете страни.

Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония.

Тази фиксирана комбинация е подходяща за пациенти, чието артериално налягане не е адекватно контролирано от монотерапия с квинаприл.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Преди прилагането на фиксирана комбинация се препоръчва титриране на дозата на отделните компоненти. Когато има клинични основания, може да се обмисли директно преминаване от монотерапия към фиксирана комбинация.

За перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. с чаша вода).

Възрастни

Една таблетка Аквинил сутрин.

Обичайната поддържаща доза е 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид. Ако се налага, дозата може да бъде повишавана на интервали от най-малко 3 седмици. Максималната доза е 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Предшестваща диуретична терапия

След първата доза от фиксираната комбинация може да се развие симптоматична хипотония; по-голяма вероятност за това съществува при пациенти, които са с хиповолемия и/или хипотония, вследствие на предшестваща диуретична терапия. При такива пациенти диуретичната терапия трябва да бъде прекратена 2 до 3 дни преди започване на лечение с фиксираната комбинация. Ако това не е възможно, лечението трябва да започне с 5 mg квинаприл самостоятелно.

Пациенти с увредена бъбречна функция



При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min, дозите на отделните компоненти трябва да бъдат определени особено внимателно, преди да се премине към фиксираната комбинация. Трябва да се поддържа възможно най-ниската доза на фиксираната комбинация.

Фиксираната комбинация е противопоказана при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) (вж. точка 4.3).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст дозите на отделните компоненти трябва да бъдат определени особено внимателно, преди да се премине към фиксираната комбинация. Трябва да се поддържа възможно най-ниската доза на фиксираната комбинация.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата при деца и юноши, поради липса на данни за безопасността и ефикасността в тази възрастова група.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към квинаприл, някое от помощните вещества изброени в точка 6.1 или който и да е друг АСЕ-инхибитор.
- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид или други сулфонамидни производни
- Анамнеза за ангиоедем при предшестваща терапия с АСЕ-инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Анурия или тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Тежко чернодробно увреждане
- Пациенти с обструкция на камерния кръвоток
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Може да се появят реакции на свръхчувствителност при пациенти със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, напр. пурпура, фоточувствителност, уртикария, некротизиращ ангиит, респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, анафилактични реакции.

Хипотония

Квинаприл/хидрохлоротиазид може да предизвика симптоматична хипотония, обикновено не почеста от тази наблюдавана при монотерапия с което и да е от двете лекарства. Симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи квинаприл, хипотония е по-вероятно да се развие, ако пациентът е с хиповолемия, напр. вследствие на диуретична терапия, ограничен прием на сол с храната, диализа, диария или повръщане, или страда от тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8).

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага внимателно при пациенти, които получават съпътстваща терапия с други антихипертензивни продукти. Тиазидната компонента на квинаприл/хидрохлоротиазид може да потенцира действието на другите антихипертензивни лекарства, особено ганглийните или периферните адренергични блокери. Антихипертензивните ефекти на тиазидната компонента освен това може да се усилят и при пациенти с постсимпатектомия.

При поява на симптоматична хипотония, пациентите трябва да бъдат поставени в легнало положение по гръб и при необходимост трябва да получат интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за по-нататъшна терапия, макар че при рязане на



такова събитие трябва да се обмисли по-ниска доза на квинаприл или на който и да е диуретик, използван като съпътстваща терапия.

При пациенти с конгестивна сърдечна недостатъчност със или без съпътстваща бъбречна недостатъчност, терапията с АСЕ-инхибитори може да предизвика внезапно рязко понижаване на артериалното налягане, което може да е придружено от олигурия, азотемия и в редки случаи от остра бъбречна недостатъчност и смърт при такива пациенти. Лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде започнато под непосредствено медицинско наблюдение. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно през първите две седмици от лечението и при всяко повишаване на дозата. Подобни съображения трябва да се имат предвид при пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно съдова болест, при които рязкото понижаване на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

Сърдечна недостатъчност/сърдечно заболяване

Като последицие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, при чувствителни индивиди може да се очакват промени в бъбречната функция. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с квинаприл може да е асоциирано с олигурия и/или прогресираща азотемия, а в много редки случаи и от остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Стеноза на аортна и митрална клапа/хипертрофична кардиомиопатия

Квинаприл, както и останалите АСЕ-инхибитори, трябва да се назначава с повишено внимание на пациенти със стеноза на митралната клапа и обструкция на изходящия поток от лява камера като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия. В случаи на значими нарушения на хемодинамиката, не трябва да се прилага фиксирана комбинация.

Бъбречно заболяване

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва предпазливо при пациенти с бъбречно заболяване. При пациенти с тежко бъбречно заболяване тиазидите може да ускорят развитието на азотемия, а при такива с умерено тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 10-20 ml/min) тиазидите обикновено не са ефективни и ефектите на многократното приложение може да кумулират.

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 10 ml/min) е недостатъчен.

При забавяне на креатининовия клирънс, полуживотът на квинаприл се удължава. Пациентите с креатининов клирънс < 60 ml/min се нуждаят от по-ниски начални дози квинаприл (вж. точка 4.2 "Дозировка и начин на приложение"). Дозата на тези пациенти трябва да се титрира постепенно като се има предвид терапевтичния отговор, а бъбречната функция трябва да бъде внимателно мониторирана, въпреки че първоначалните проучвания не са показали, че квинаприл води до допълнително влошаване на бъбречната функция.

В клинични проучвания с пациенти с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, при някои пациенти след терапия с АСЕ-инхибитор е било наблюдавано повишение на стойностите на уреята и серумния креатинин. Тези повишения са били почти винаги обратими след спиране на АСЕ-инхибитора и/или диуретичната терапия. При такива пациенти бъбречната функция трябва да бъде контролирана по време на първите няколко седмици от терапията. Това е валидно и за пациенти с един бъбрек.

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност, без прояви на предшестващо бъбречно-съдово заболяване се наблюдава повишение (> 1,25 пъти над горната граница на нормата) на стойностите на серумните урея и креатинин, което обикновено е незначително и бързо преминава, особено когато квинаприл е бил прилаган едновременно с диуретик и е било наблюдавано при 3% от пациентите на лечение с монотерапия. Това е по-вероятно да се появи при пациенти



с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретик и/или квинаприл.

Трансплантация на бъбрек

Няма натрупан опит по отношение прилагането на квинаприл при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация. Следователно, не се препоръчва лечение с квинаприл.

Хемодиализа и LDL афереза

При пациенти на хемодиализа, при които се използват високопропускливи полиакрилонитрилни (AN69) мембрани, е много вероятно да се наблюдават анафилактични реакции, ако са лекувани с АСЕ-инхибитори. Поради това тази комбинация трябва да се избягва, като се използва или алтернативно антихипертензивно лекарство, или алтернативна мембрана за хемодиализа. Подобни реакции са били наблюдавани по време на LDL-афереза с декстран-сулфат. Затова този метод не се използва при пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори.

Ангиоедем

При пациенти лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим са били докладвани случаи на ангиоедем. При развитие на ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, езика или глотиса, лечението трябва да бъде незабавно прекратено, на пациентите да се приложи адекватна терапия в съответствие с общоприетите медицински правила и внимателно да бъдат наблюдавани до изчезване на отока. В случай че подуването се ограничи до лицето и устните, състоянието обикновено се подобрява без лечение; антихистамините може да са от полза за облекчаване на симптомите. Ангиоедем придружен от засягане на ларинкса може да е фатален. При ангажиране на езика, глотиса или ларинкса е вероятно да се появи обструкция на дихателните пътища, което налага незабавно приложение на подходяща терапия, като напр. подкожно приложение на разтвор на адреналин 1:1 000 (0,3 до 0,5 ml).

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

Интестинален ангиоедем

При пациенти лекувани с АСЕ-инхибитори е било докладвано за тънкочревен ангиоедем. Тези пациенти са били с коремна болка (със или без гадене, или повръщане), в някои случаи без анамнеза за лицев ангиоедем и нормални нива на С-1 естеразата. Ангиоедемът е бил диагностициран с процедури, включващи абдоминален СТ-скенер или ултразвук, или по време на операция, а симптомите са изчезнали след спиране на АСЕ-инхибитора. Чревният ангиоедем трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на пациенти на лечение с АСЕ-инхибитор с коремна болка.

Имунно-медицирани лекарствени реакции/Анафилактични реакции

Десенсибилизация: Пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизираща терапия (напр. *hymenoptera venom*,) са получили трудно затихващи, животозастрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати чрез временно прекратяване приема на АСЕ-инхибитори, но те са се появявали отново при непреднамерено повторно приложение на продукта.

При употреба на тиазидни диуретици са били докладвани синдром на Stevens-Johnson и влошаване или активиране на системен еритематозен лупус.

Увредена чернодробна функция

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага предпазливо при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като вследствие лечението с тиазиди може да се получат леки нарушения на водния или електролитния баланс, които да доведат до чернодробна кома. Квинаприл бързо се деестерифицира до квинаприлат (квинаприлов дианид, основен метаболит), който в проучванията проведени при хора и животни е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Метаболизмът на квинаприл нормално зависи от чернодробната



естераза. Концентрациите на квинаприлат намаляват при пациенти с чернодробна цироза, поради нарушена деестерификация на квинаприл.

В редки случаи приложението на АСЕ-инхибитори е било свързано с развитието на синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на възникване на този синдром не е ясен. Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори, които развият жълтеница или се установи подчертано повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ-инхибитора и да получат подходящо медицинско наблюдение.

Неутропения/Агранулоцитоза

АСЕ-инхибиторите рядко са били свързани с развитието на агранулоцитоза и миелосупресия при пациенти с неусложнена хипертония, но са били по-чести при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако те са били със заболяване на съединителната тъкан, със съпътстваща употреба на имunosупресори или други продукти, които биха могли да доведат до неутропения/агранулоцитоза (като алопуринол, прокаинамид). Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават за всеки признак на инфекция (като възпалено гърло, повишена температура), тъй като това би могло да е проява на неутропения (вж. точка 4.5).

По време на лечение с квинаприл рядко е било докладвана агранулоцитоза. Както и при останалите АСЕ-инхибитори, при пациенти с колагенози и/или бъбречно заболяване трябва да се обсъди мониториране на левкоцитния брой.

Етнически разлики

При чернокожи пациенти на лечение с АСЕ-инхибитори е било докладвано за по-висока честота на ангиоедем, в сравнение с пациентите от други раси. Освен това трябва да се отбележи, че в контролирани клинични проучвания, ефектът на АСЕ-инхибиторите върху артериалното налягане е бил по-слабо изразен при чернокожи пациенти, в сравнение с пациенти от останалите раси.

Кашлица

Има съобщения за поява на кашлица при използване на АСЕ-инхибитори. По характеристика кашлицата обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва след прекратяване на терапията. Кашлицата индуцирана от АСЕ-инхибитори, трябва да се разглежда като част от диференциално-диагностичния план на кашлицата.

Хирургични интервенции/Анестезия

При пациенти, подлежащи на големи хирургични интервенции или по време на анестезия с вещества, предизвикващи хипотония, квинаприл може да блокира образуването на ангиотензин II, получен вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако се развие хипотония и се приеме, че тя се дължи на този механизъм, същата може да бъде компенсирана чрез увеличаване на обема.

Нарушение на серумните електролити

Пациенти на лечение с квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъдат наблюдавани за клинични прояви на водно-електролитен дисбаланс, провокиран от тиазиди. При такива пациенти трябва да се провежда периодично изследване на серумните електролити (натрий и особено калий). Тъй като квинаприл намалява производството на алдостерон, комбинирането му с хидрохлоротиазид може да намали индуцираната от диуретици хипокалиемия.

Противоположните ефекти на квинаприл и хидрохлоротиазид върху серумния калий при много пациенти са приблизително балансирани така, че да не се наблюдава ефект върху нивото на серумния калий. При други пациенти единия или другия ефект може да доминира и някои пациенти може да се нуждаят от калиеви добавки. Затова на определени интервали от време е необходимо провеждане на контрол на нивата на серумните електролити, с цел откриване на възможен електролитен дисбаланс.

При едематозни пациенти в горещо време може да се появи дилуционна хипонатриемия. Ангиотензинният дефицит като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.



Тиазидите може да намалят екскрецията на калций с урината и да предизвикат интермитентно и леко повишение на серумния калций без да има заболяване, променящо калциевия метаболизъм. Изразената хиперкалциемия може да е доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Преди провеждането на тест на паратироидната функция, употребата на тиазидни диуретици трябва да бъде прекратена. Установено е, че тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Хипокалиемия

Противоположно на това, лечението с тиазидни диуретици се свързва с развитие на хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тези нарушения понякога се проявяват с един или повече от следните симптоми: сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене, състояние на обърканост, гърчове и повръщане. Хипокалиемията може да е причина за повишаване на чувствителността или усилен отговор на сърдечния мускул към токсичните ефекти на дигиталисовите гликозиди. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, с усилена диуреза, при пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти, които получават съпътстваща терапия с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АКТХ) (вж. точка 4.5).

Хиперкалиемия

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да не използват калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта без преди това да са се консултирали с лекуващия ги лекар (вж. точка 4.5).

Хипогликемия и захарен диабет

При пациенти с диабет АСЕ-инхибиторите може да повишат инсулиновата чувствителност и това е свързано с хипогликемия при пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин. Трябва да се извършва редовен контрол на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Литий

Комбинацията на литий с квинаприл/хидрохлортиазид не се препоръчва, поради потенциал за развитие на литиева токсичност (вж. точка 4.5).

Бременност

Лечение с АСЕ-инхибитори не трябва да се започва по време на бременността. Овен ако продължаването на терапията с АСЕ-инхибитори не се счита за категорично необходимо, пациентките, които планират бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. Когато се потвърди наличието на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде незабавно прекратено и ако е подходящо да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и т.4.6).

Метаболитни и ендокринни ефекти

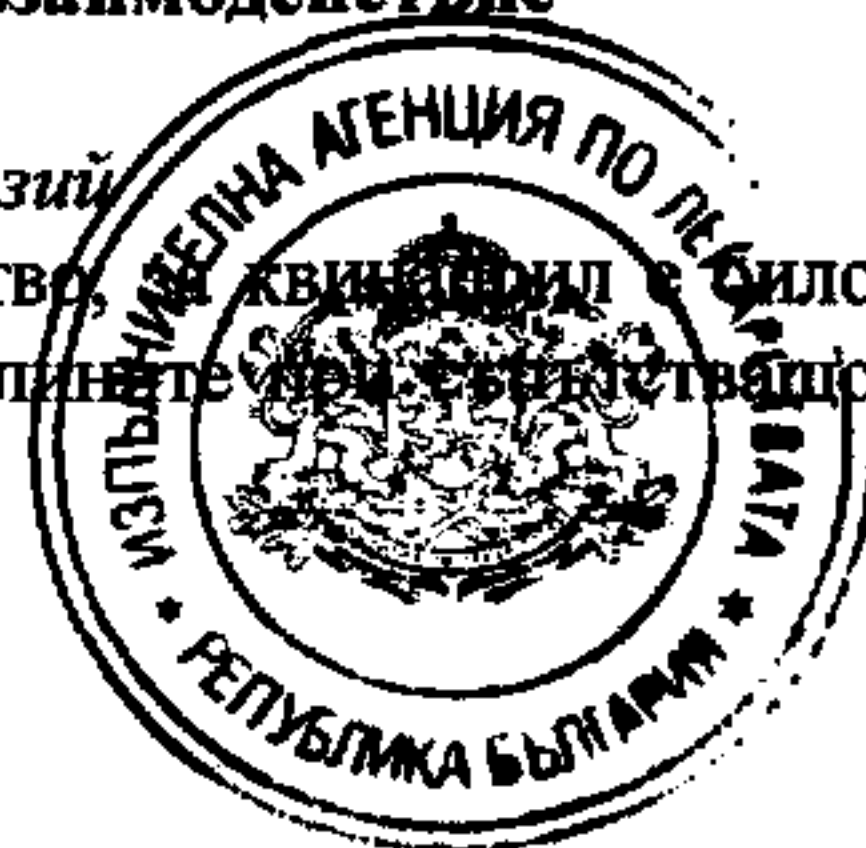
Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациенти с диабет може да е необходима промяна на дозата на инсулина или пероралните хипогликемични средства. Латентният захарен диабет може да стане манифестен по време на лечението с тиазиди.

Повишението на холестерола и нивата на триглицеридите може да бъде свързано с тиазидната диуретична терапия. При някои пациенти, приемащи тиазиди е възможно ускоряване на появата на хиперурикемия или подагра.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетрациклини и други лекарствени продукти, които взаимодействат с магнезий

Тъй като този продукт съдържа магнезиев карбонат като помощно вещество, квинаприл е било установено при здрави доброволци, че намалява абсорбцията на тетрациклините, които съпътстват



приложение с 28-37%. Препоръчва се едновременното приложение с тетрациклини да се избягва. Това взаимодействие трябва да се има предвид при предписването на квинаприл и тетрациклин.

Лекарства, които повишават серумния калий

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа тиазиден диуретик, който повишава уринната екскреция на калий, но освен това съдържа АСЕ-инхибитор, който съхранява калия като намалява нивата на алдостерон. Не се препоръчва рутинното добавяне на калий-съхраняващи продукти (като спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, тъй като това може да доведе до повишаване на серумния калий.

Други диуретици

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа диуретик. Едновременното приложение с друг диуретик може да има синергично действие. Освен това, пациенти на диуретична терапия и особено тези, които са дехидратирани и/или с понижени нива на електролитите, може при започване на лечението или при повишаване на дозата на АСЕ-инхибитора да развият внезапно силно понижаване на артериалното налягане.

Други антихипертензивни средства

При комбиниране на квинаприл/хидрохлоротиазид с други антихипертензивни лекарства като нитрати или вазодилататори, е възможно да се наблюдава адитивен ефект или потенциране на ефектите им.

Хирургия/Анестезия

Въпреки че няма данни, които да показват взаимодействие между квинаприл и анестетици с хипотензивно действие, при пациенти на които предстои голяма оперативна интервенция или анестезия е необходима предпазливост, тъй като за АСЕ инхибиторите е известно, че блокират образуването на ангиотензин II вторично, като компенсация на освобождаването на ренин. Това може да доведе до хипотония, която може да бъде коригирана с увеличаване на циркулиращия обем (вж. точка 4.4).

Тиазидите може да понижат артериалния отговор към норадреналин. В спешната хирургия лекарствата използвани като премедикация трябва да бъдат прилагани в по-ниски дози. Тиазидите може да усилят отговора към тубокурарин или други недеполяриращи мускулни релаксанти.

Литий

Обикновено литий не се прилага заедно с диуретици. Те намаляват бъбречния клирънс на литий и добавят висок риск по отношение на литиева токсичност. При пациенти, което получават едновременно литий и АСЕ-инхибитор, са били докладвани повишени серумни нива на лития и симптоми на литиева токсичност вследствие на натрий-уретичния ефект на тези лекарства. При комбинация с квинаприл/хидрохлоротиазид рискът от литиева токсичност може да бъде повишен. Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага предпазливо като се препоръчва често мониториране на литиевите нива.

Кортикостероиди/АКТХ

Наблюдавано е интензивно понижаване на електролитите и предимно хипокалиемия.

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици

Едновременната употреба на някои лекарствени продукти като анестетици, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ-инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане. Може да възникне ортостатична хипотония (вж. точка 4.4).

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС)

При някои пациенти приложението на нестероидни противовъзпалителни средства може да усилва диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на бримковите, калий-съхраняващите и тиазидните диуретици и може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите. Поради това при едновременното приложение на квинаприл/хидрохлоротиазид и нестероидни противовъзпалителни средства, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за ортостатична хипотония.



дали е постигнат желания ефект на квинаприл/хидрохлоротиазид. Освен това е било описано, че НСПВС и АСЕ-инхибиторите проявяват адитивен ефект по отношение повишаването на серумния калий, докато същевременно отслабват бъбречната функция. Тези ефекти принципно са обратими и се наблюдават предимно при пациенти с компрометирана бъбречна функция.

Алопуринол, цитостатици и имуносупресори, кортикостероиди за системно приложение или прокаинамид

Едновременното приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск за левкопения.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците може да редуцират антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни продукти

При пациенти с диабет АСЕ инхибиторите може да повишат инсулиновата чувствителност и това е свързано с хипогликемия при пациенти лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин. Трябва да се извършва редовен контрол на кръвната захар (вж. точка 4.4).

Антиациди

Антиацидите може да намалят бионаличността на квинаприл/ хидрохлоротиазид.

Алкохол, барбитурати или наркотици

Може да се наблюдава потенциране на хипотонията.

Лекарства, за които се знае, че може да провокират torsades de pointes

Поради риск от потенциална хипокалиемия е необходима предпазливост, когато хидрохлоротиазид се прилага едновременно с лекарства като дигиталисови гликозиди или агенти, за които е известно, че предизвикват *torsades de pointes*, напр. някои антиаритмици, някои антипсихотици и други лекарствени продукти, за които е известно че провокират *torsades de pointes*.

Амфотерицин В (парентерален), карбеноксолон или стимулиращи лаксативи

Хидрохлоротиазид може да влоши електролитния дисбаланс и преди всичко хипокалиемията.

Калциеви соли

При приложение заедно с тиазидни диуретици, вследствие на намалената екскреция може да се наблюдава повишено ниво на серумния калций.

Холестираминова смола и колестипол

Абсорбцията на хидрохлоротиазид намалява с 85 % при едновременно приложение с холестирамин и с 43 % когато се прилага заедно с колестипол. Продуктите трябва да се приемат през интервали от няколко часа.

Сулфонамидни диуретици

Сулфонамидните диуретици трябва да се приемат 1 час преди или 4 до 6 часа след този лекарствен продукт.

Триметоприм

Едновременната употреба на АСЕ-инхибитори и тиазиди с триметоприм, повишава риска от хиперкалиемия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

АСЕ-инхибитори



Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (виж точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана по време на втори и трети триместър от бременността (виж точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните проучвания по отношение тератогенния риск след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не са показателни, все пак не може да бъде изключено леко повишение на риска. Освен ако продължаващото лечение с АСЕ-инхибитори не се счита за категорично необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При доказване на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде прекратено незабавно и ако е подходящо да се премине към алтернативна терапия. Известно е че терапията с АСЕ-инхибитори през втория и третия триместър от бременността предизвиква фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, ретардация на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също точка 5.3). При контакт с АСЕ-инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепните кости. Новородените, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид

Има ограничен опит относно употребата на хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му по време на втория и третия триместър на бременността може да компрометира фетоплацентарното кръвообращение и да доведе до ефекти при фетуса и новороденото като иктер, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва при гестационен едем, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятно въздействие върху хода на заболяването. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени с изключение на редките случаи, при които не може да се използва друго лечение.

Кърмене

Квинаприл

Ограничените фармакокинетични данни са показали много ниски концентрации на квинаприл в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации вероятно нямат клинично значение, употребата на квинаприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва при недоносени деца и през първите седмици след раждането, поради хипотетичен риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради недостатъчен клиничен опит. При по-големи деца може да се обмисли употребата на квинаприл/хидрохлоротиазид от майки, които кърмят, ако се прецени че това лечение е необходимо за майката, а детето се наблюдава за поява на каквито е да е нежелани реакции.

Хидрохлоротиазид

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Прием на високи дози тиазиди, които причиняват интензивна диуреза може да доведе до потискане секрецията на мляко. Употребата на квинаприл/хидрохлоротиазид по време на кърмене не се препоръчва. Ако квинаприл/хидрохлоротиазид се използва по време на кърмене, трябва да се поддържа най-ниската възможна доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за извършване на дейности като работа с машини или управление на моторни превозни средства може да бъде нарушена, особено в началото на лечението.

При управление на превозно средство или работа с машини трябва да се има предвид, че лечението може да се появят замаяност или слабост.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани реакции са били наблюдавани и съобщени по време на лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид с описаните честоти:

Много чести	$\geq 1/10$
Чести	$\geq 1/100, < 1/10$
Нечести	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Редки	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Много редки	$< 1/10\ 000$

С неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни)

Инфекции и инфестации

Нечести: Вирусна инфекция

Нарушения на кръвта и лимфната система

С неизвестна честота: Агранулоцитоза##, хемолитична анемия#, неутропения##, тромбоцитопения#

Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Анафилактоидна реакция#

Ендокринни нарушения

Нечести: Промяна на инсулиновите нужди при пациенти с диабет и поява на латентен диабет#

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Хиперкалиемия##

Психиатрични нарушения

Чести: Безсъние#

Нечести: Обърканост#, депресия#, нервност#

Нарушения на нервната система

Чести: Замаяност#, главоболие#, сомнолентност#

Нечести: Парестезия#, преходни исхемични атаки#

Редки: Нарушения на равновесието

С неизвестна честота: Мозъчен кръвоизлив#

Нарушения на очите

Нечести: Амблиопия#

Много редки: Замъглено виждане#

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: Тинитус#, вертиго#

Сърдечни нарушения

Чести: Инфаркт на миокарда#

Нечести: Ингина пекторис##, тахикардия#, палпитации#

С неизвестна честота: Аритмия

Съдови нарушения

Чести: Вазодилатация#

Нечести: Хипотония#, синкоп#

С неизвестна честота: Ортостатична хипотония#



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	Бронхит, кашлица#, фарингит#, ринит#, инфекции на горните дихателни пътища
Нечести:	Диспнея#, синусит
Редки:	Еозинофилен пневмонит##, ангионевротичен оток#
С неизвестна честота:	Бронхоспазъм#

Стомаино-чревни нарушения

Чести:	Коремна болка#, диария#, диспепсия#, гадене#, повръщане#
Нечести:	Флатуленция#, сухота в устата или гърлото#, промяна на вкуса#
Редки:	Констипация, глосит
Много редки:	Илеус#, чревен ангиоедем
С неизвестна честота:	Панкреатит#

Хепатобилиарни нарушения

С неизвестна честота:	Хепатит#, холестатичен иктер#
-----------------------	-------------------------------

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Нечести:	Алопеция#, фоточувствителност#, пруритус#, обрив#, ангиоедем##, повишено изпотяване##
Редки:	Кожни промени, които може да са свързани с повишена температура, мускулни и ставни болки (миалгия, артралгия, артрит), съдово възпаление (васкулит), псориазис подобен екзантем#
Много редки:	Уртикария#
С неизвестна честота:	Токсична епидермална некролиза#, еритема мултиформе#, ексфолиативен дерматит#, пемфигус#, пурпура, синдром на Stevens-Johnson#, възпаление на лигавиците и определени промени в лабораторните показатели (еозинофилия# и/или повишение на ANA#, повишение на ESR)

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	Болки в гърба#, миалгия#, хепатурикемия#, подагра#
Нечести:	Артралгия#

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести:	Бъбречна дисфункция#, протеинурия, инфекции на пикочните пътища
С неизвестна честота:	Интерстициален нефрит

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	Импотентност#
----------	---------------

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	Астения#, болки в гърдите#, отпадналост#
Нечести:	Повишена температура#, генерализиран оток#, периферен оток#

Изследвания

Чести:	Повишени стойности на серумния креатинин#, повишени стойности на кръвната урея#*
С неизвестна честота:	Повишени стойности на холестерола# и триглицеридите#. понижени стойности на хематокрита# и броя на левкоцитите#, както и повишени стойности на чернодробните ензими и серумния билирубин. При пациенти с вроден G-6-PDH дефицит са били докладвани случаи на хемолитична анемия#.



*Подобно повишение е по-вероятно да бъде наблюдавано при пациенти, които получават съпътстваща диуретична терапия, различна от тази или монотерапия с квинаприл. Тези наблюдавани промени ще претърпят обратно развитие при продължаване на лечението.

Нежелани реакции, дължащи се на квинаприл, честотите са констатирани при приемане на квинаприл/хидрохлоротиазид.

Нежелани реакции свързани с приложението на квинаприл, като честотите са определени при прием на квинаприл; нежеланите реакции не са свързани с комбинацията квинаприл/хидрохлоротиазид.

Промени в лабораторните показатели

- Серумни електролити, вж. точка 4.4
- Серумно ниво на пикочната киселина, магнезия, РВІ, паратироидни функционални изследвания и калций, вж. точка 4.4.
- Промени в кръвната картина, вж. точка 4.4.

Следващите нежелани реакции са били наблюдавани при лечение с квинаприл и други АСЕ-инхибитори:

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: Анорексия

Психиатрични нарушения

Чести: Сънливост, депресивно настроение

Нарушения на нервната система

Редки: Зрителни нарушения

Сърдечни нарушения

Нечести: Асистолия

Съдови нарушения

Много редки: Мозъчно-съдови инциденти, вероятно вторични след ексесивна хипотония при високо-рискови пациенти, синдром на Raynaud

С неизвестна честота: При други АСЕ-инхибитори е бил докладван васкулит и не може да бъде изключен, тъй като това е групово-специфична нежелана реакция

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Храносмилателни разстройства

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: Екзантем

Много редки: Онихолиза

При тежки кожни реакции терапията трябва да бъде прекратена и да се проведе задължителен лекарски контрол на състоянието.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

С неизвестна честота: Докладвана е гинекомастия при другите АСЕ-инхибитори и не може да се изключи, тъй като тази нежелана реакция е групово-специфична.

Следващите нежелани реакции са били наблюдавани по време на лечение с хидрохлоротиазид:

Инфекции и инфестации

Нечести: Сиалоденит

Нарушения на кръвта и лимфната система

Редки: Потискане на костния мозък



Много редки: Апластична анемия

Нарушения на метаболизма и храненето

Чести: Електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия), хиперурикемия, хипергликемия, глюкозурия

Нечести: Анорексия

Психични нарушения

Редки: Безпокойство

Нарушения на нервната система

Редки: Замаяност

Нарушения на очите

Редки: Ксантопсия

Съдови нарушения

Редки: Некротизиращ ангиит (васкулит, кожен васкулит)

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Редки: Респираторен дистрес синдром (включващ пневмонит и белодробен оток)

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Възпаление на стомаха

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много редки: Кожен лупус подобен синдром, реактивация на кожен лупус еритематодес.

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: Мускулни спазми

4.9 Предозиране

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

Най-вероятните клинични прояви биха били симптоми характерни за предозиране при монотерапията с квинаприл като тежка хипотония, която обикновено може да бъде лекувана с интравенозно приложение на физиологичен разтвор.

Най-честите признаци и симптоми наблюдавани при предозиране при монотерапия с хидрохлоротиазид са тези, дължащи се на намаляване нивата на електролитите (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация вследствие на ексесивната диуреза. Ако едновременно се прилага и дигиталисов гликозид, хипокалиемията може да влоши съществуваща сърдечна аритмия.

Няма специфична информация за лечението на предозиране с квинаприл/ хидрохлоротиазид.

Хемодиализата и перитонеалната диализа са със слаб ефект за елиминиране на квинаприл и квинаприлат. Лечението е симптоматично и поддържащо в съответствие с медицинските стандарти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори и диуретици



АТС код: C09B A06

Този лекарствен продукт е комбинация от АСЕ-инхибитор квинаприл и диуретик хидрохлоротиазид. Едновременното приложение на двете вещества понижава артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки един от компонентите приложен самостоятелно. Квинаприл подобно на останалите АСЕ-инхибитори противодейства на загубата на калий, което е характерно за хидрохлоротиазид.

Квинаприл е пролекарство, което се хидролизира до активния метаболит квинаприлат, мощен дълго действащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в плазмата и урината. АСЕ катализира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, който от своя страна е мощен вазоконстриктор. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на концентрацията на ангиотензин II и понижаване секрецията на алдостерон. Освен това, вероятно се инхибира и метаболизма на брадикините. В клинични проучвания е било установено, че квинаприл е липидно-неутрален и не проявява отрицателен ефект върху глюкозния метаболизъм. Хемодинамичните измервания са установили, че приложението на квинаприл води до понижаване на периферното артериално съпротивление.

Като цяло няма клинично значими промени в бъбречния кръвоток или скоростта на гломерулната филтрация. Квинаприлат понижава артериалното налягане в легнало, седнало и изправено положение на тялото. Максималният ефект се постига след 2 до 4 часа в препоръчаната доза. Достигането на максималният понижаваш артериалното налягане ефект може да отнеме 2 до 4 седмици при някои пациенти. Не са налични данни относно заболяемост/смъртност.

Хидрохлоротиазид е тиазиден диуретик и е антихипертензивен агент, който повишава рениновата активност в плазмата. Той намалява бъбречната реабсорбция на електролити в дисталните каналчета и повишава екскрецията на натрий, хлориди, калий, магнезий, бикарбонати и вода. Може да се намали екскрецията на калций. Едновременното приложение на квинаприл и хидрохлоротиазид, води до по-силно изразен хипотензивен ефект, в сравнение с ефектите и на двата агента давани самостоятелно.

5.2 Фармакокинетични свойства

Квинаприл

Бионаличността на активния метаболит квинаприлат е 30-40% от дадената перорална доза квинаприл. Пикови плазмени концентрации се достигат приблизително след 2 часа. Абсорбцията на квинаприл не се повлиява от прием на храна, но храна с много високо съдържание на мазнини може да намали усвоеното количество. Приблизително 97% от активното вещество се свързва с плазмените протеини. При многократни дози квинаприлат има полуживот от 3 часа. Стационарно състояние се достига за 2-3 дни. Квинаприлат се екскретира непроменен през бъбреците. Клирънсът му е 220 ml/min.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, полуживотът на квинаприлат се удължава, а плазмените концентрации се повишават. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция, концентрациите на квинаприлат намаляват, поради инхибиране на хидролизата на квинаприл.

Кърмене

След еднократна перорална доза от 20 mg квинаприл приложена на шест кърмещи жени, съотношението М/Р (концентрации в кърмата и плазмата) за квинаприл е била 0,12. Квинаприл не се открива в кърмата 4 часа след приема. Нивата на квинаприлат в млякото са били под границата на откриваемост (< 5 µg/l) във всяко време. Изчислено е, че кърмените бебета биха получили 1,5% от майчината доза квинаприл отнесена към телесното тегло.

Хидрохлоротиазид



Бионаличността на хидрохлоротиазид е 60-80 %. Неговият диуретичен ефект се проявява в рамките на 2 часа след прилагането му, с максимален ефект около 4-я час. Ефектът продължава 6 – 12 часа. Хидрохлоротиазид се екскретира непроменен през бъбреците. Неговият среден плазмен полуживот е в диапазона 5 до 15 часа.

Полуживотът на хидрохлоротиазид е удължен при пациенти с нарушена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не са показали особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и карциногенен потенциал. Не са провеждани проучвания за генотоксичност или канцерогенност на комбинацията (квинаприл/хидрохлоротиазид).

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове са показали, че квинаприл и/или хидрохлоротиазид не оказват неблагоприятни ефекти върху фертилитета и репродуктивните възможности и не са тератогенни. За ACE-инхибиторите като клас лекарствени продукти е установено, че са фетотоксични (причиняват увреждане и/или смърт на фетуса), ако се прилагат през втория или третия триместър от бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Магнезиев карбонат, тежък
Калциев хидрогенфосфат
Повидон K30
Кросповидон (тип A)
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 3сР
Хипролоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 400
Хипромелоза 50 сР
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Данни за опаковката



Полиамид/алуминий/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 и 300 (10 x 30) таблетки.

Болнични опаковки от 50 и 250 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н.В. Гогол 15, ет. 1
София 1766
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20090501

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

18.11.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2012

