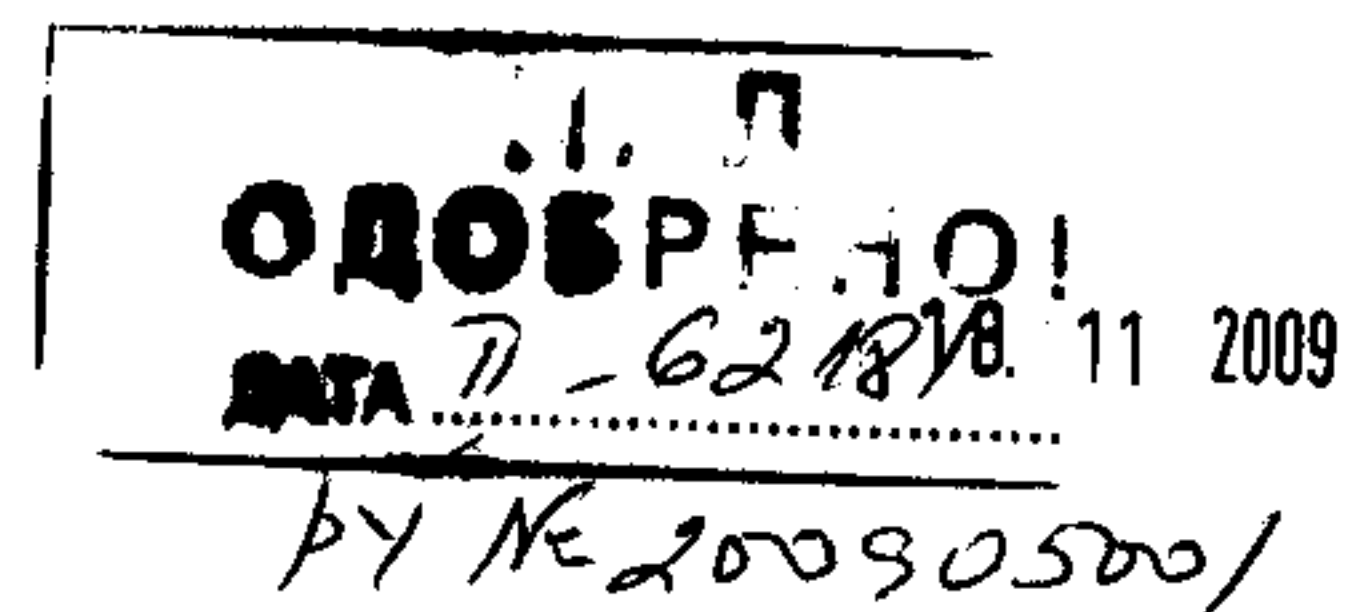


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аквинил 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Аквинил 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Aquinil 10 mg/12.5 mg film-coated tablets
Aquinil 20 mg/12.5 mg film-coated tablets



18. 11 2009

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg квинаприл (*quinapril*) (като квинаприлов хидрохлорид) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

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

10 mg/12,5 mg: прасковени, двойно изпъкнали, овални таблетки, маркирани с "10" от едната страна, с делителна черта от двете страни.

20 mg/12,5 mg: прасковени, двойно изпъкнали, овални таблетки, маркирани с "20" от едната страна, 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.

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. 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 хипонатриемия, вследствие на предшестваща диуретична терапия. При такива пациенти, диуретичната терапия трябва да бъде преустановена 2 до 3 дни преди започване на лечение с фиксираната комбинация. Ако това е невъзможно, 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.

Употреба при деца

Не се препоръчва употребата при деца и юноши, поради липсата на данни за безопасността и ефикасността.

4.3 Противопоказания

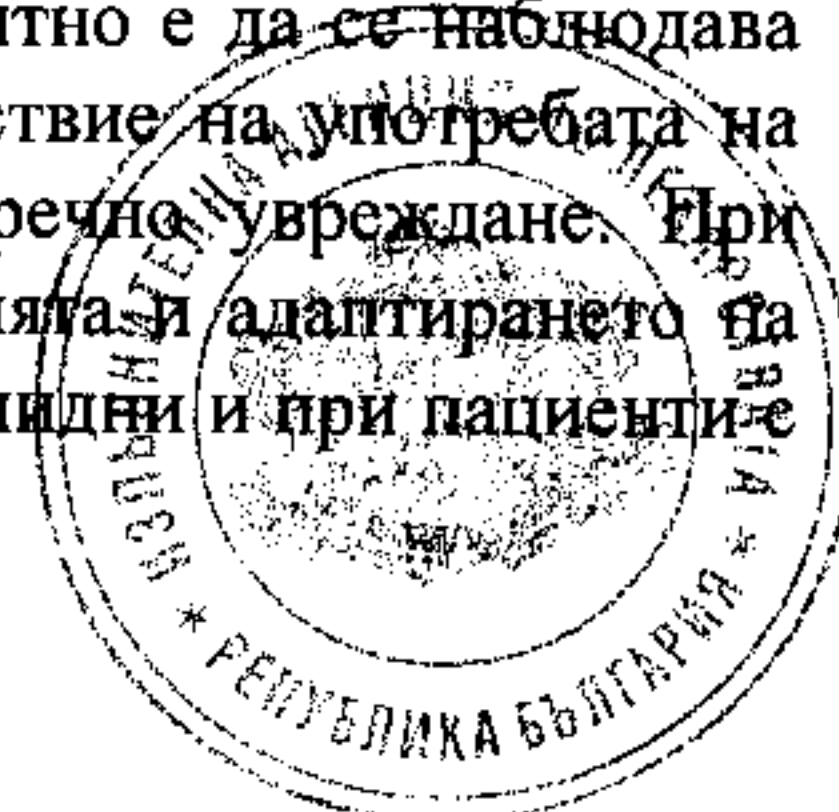
- Свръхчувствителност към квинаприл, някое от помощните вещества или който и да е друг АСЕ-инхибитор.
- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид или други сулфонамидни производни
- Анамнеза за ангиоедем при предшестваща терапия с АСЕ-инхибитор
- Наследствен или идиопатичен ангиоедем
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min)
- Тежко чернодробно увреждане
- Втори и трети триместър от бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Квинаприл

Симптоматична хипотония

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи квинаприл, хипотонията 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). Симптоматична хипотония е била наблюдавана при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без придружаваща бъбречна недостатъчност. По-вероятно е да се наблюдава при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което е следствие на употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, началото на терапията и адаптирането на дозата трябва да бъде внимателно контролирано. Подобни съображения са валидни и при пациенти с



ишемична болест на сърцето или мозъчно-съдова болест, при които внезапното и силно понижаване на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентите трябва да бъдат поставени в легнало по гръб положение и ако е необходимо, трябва да получат интравенозна инфузия на физиологичен разтвор. Преходната хипотония не е противопоказание за по-нататъшна терапия, която може да продължи след нормализиране на артериалното налягане и повишаване на циркулиращия обем.

Стеноза на аортна и митрална клапа хипертрофична кардиомиопатия

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

Увреждане на бъбречната функция

В случаи на бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 60 ml/min), началната доза на квинаприл трябва да се коригира съобразно клирънса на креатинина (вж.точка 4.2), а след това дозата се определя като функция от отговора на пациента към лечението. При тези пациенти, елемент от медицинската практика е рутинното проследяване на калий и креатинин.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при единствен бъбрек, които са били лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, са наблюдавани повишени стойности на уреята и креатинина, обикновено обратими след прекратяване на лечението. Това е валидно в голяма степен при пациенти с бъбречна недостатъчност. При наличие в допълнение на реновазална хипертония, съществува по-висок риск от развитие на тежка хипотония и бъбречна недостатъчност. При такива пациенти, лечението трябва да започне под внимателно медицинско наблюдение с ниски дози и внимателното им титриране. Тъй като лечението с диуретици може да допринесе допълнително за гореописаното, то трябва да бъде преустановено и в течение на първите седмици на терапията с квинаприл да се проследи бъбречната функция.

При някои пациенти с хипертония без прояви на предшестващо бъбречно-съдово заболяване, се наблюдава повишение на стойностите на серумните урея и креатинин, което обикновено е незначително и бързо преходно, особено когато квинаприл е бил прилаган едновременно с диуретик. 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

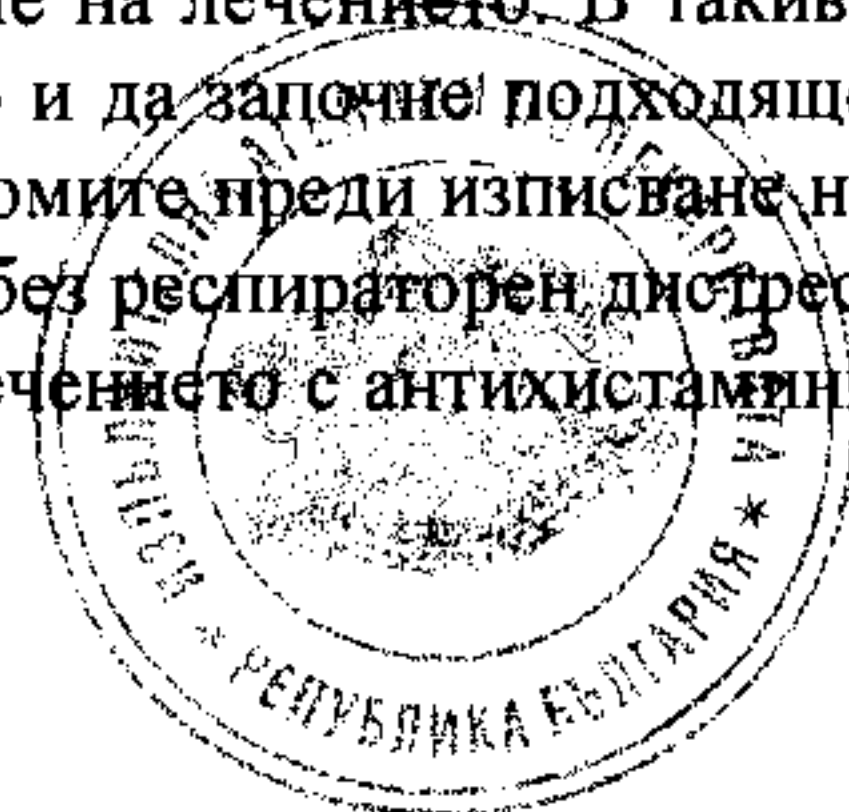
Няма натрупан опит по отношение прилагането на квинаприл на пациенти със скоро проведена бъбречна трансплантация. Следователно, не се препоръчва лечение с квинаприл.

Пациенти на хемодиализа

При пациенти диализирани с мембрани с висока скорост (high-flux) и лекувани едновременно с АСЕ-инхибитори, се съобщава за възникване на анафилактоидни реакции. При такива пациенти трябва да се разгледа използването на различен вид диализна мембрана или антихипертензивен медикамент от различен клас.

Свръхчувствителност/ангиоедем

При пациенти лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително квинаприл, има получени редки съобщения за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса. Това може да възникне във всеки момент по време на лечението. В такива случаи, приложението на квинаприл трябва веднага да бъде преустановено и да започне подходящо лечение и мониториране, което продължава до пълното изчезване на симптомите преди изписване на пациента. В случаите когато отоците се ограничават само на лицето и устните, без респираторен дистрес, пациентите може да се нуждаят от продължително наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.



Много рядко ангиоедем с оток на ларинкса или на езика може да бъде фатален. При пациенти с ангажиране на езика, глотиса или ларинкса съществува вероятност за обструкция на дихателните пътища, особено такива с анамнеза за операция, засягаща дихателните пътища. В такива случаи незабавно трябва да се приложат спешни терапевтични мерки. Те може да включват приложението на адреналин и/или поддържане на проходимост на дихателните пътища. Пациентът трябва да бъде под непрекъснато лекарско наблюдение до пълното и трайно отзвучаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е бил свързан с лечение с АСЕ-инхибитор, могат да са в повишен риск от ангиоедем докато получават АСЕ-инхибитор (вж. точка 4.3).

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL)

В редки случаи при пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на афереза на липопротеините с ниска плътност с декстранов сулфат, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции се избягват чрез временно прекратяване на терапията с АСЕ-инхибитори преди всяка афереза.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация

Пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизираща терапия (напр. *hymenoptera venom*,) получават трудно затихващи анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати чрез временно прекратяване приема на АСЕ-инхибитори, но те са се появявали отново при непреднамерена употреба при повторно приложение на лекарствения продукт.

Чернодробна недостатъчност

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. Пациентите, 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 (вж. точка 4.8).

Неутропения/Агранулоцитоза

При пациенти, получаващи АСЕ-инхибитори е имало съобщения за развитие на неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При болните с нормална бъбречна функция и без допълнителни усложняващи фактори, неутропения се развива рядко. След спиране на терапията с АСЕ-инхибитор, неутропенията и агранулоцитозата са обратими. Квинаприл трябва да се използва с изключително внимание при пациенти с колагенни съдови заболявания, на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или при комбинация от тези усложняващи фактори, особено при наличие на предварително съществуващо нарушение на бъбречната функция. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не са отговорили на интензивна антибиотична терапия. Ако при такива пациенти се използва квинаприл, препоръчва се периодичен контрол на левкоцитния брой. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за всяка проява на инфекция.

Етнически разлики

Както при останалите АСЕ-инхибитори, квинаприл може да е по-слабо ефективен в понижаването на кръвното налягане при чернокожите, отколкото при нечернокожи, вероятно поради преобладаването на по-ниски ренинови нива сред чернокожата популация с хипертонична болест.

Кашлица

Има съобщения за поява на кашлица при използване на АСЕ-инхибитори. По характеристика кашлицата обикновено е непродуктивна, персистираща и изчезва след преустановяване 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.

Хиперкалиемия

При някои пациенти лекувани с АСЕ инхибитори, включително квинаприл, е било наблюдавано повишаване на серумното ниво на калия. Пациенти с риск от развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или такива, използващи едновременно и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калиеви заместители на солта, или такива, приемащи други лекарства асоциирани с повишено ниво на калий в серума (напр. хепарин). Ако едновременната употреба на гореспоменатите лекарства се счита за подходящо, се препоръчва редовно контролиране на серумния калий (вж. точка 4.5).

Пациенти със захарен диабет

През първия месец от лечението с АСЕ инхибитори, пациентите с диабет лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин, трябва да извършват редовен контрол на кръвната захар (вж. точка 4.5).

Литий

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

Бременност

Приложението на АСЕ-инхибитори не трябва да започва по време на бременност. Ако не се приеме за изключително необходимо, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на лечение с алтернативна антихипертензивна терапия с известен профил на безопасност по отношение на бременността. При диагностициране на бременност, терапията с АСЕ-инхибитори трябва да бъде незабавно преустановена, и ако се налага да се премине на алтернативно лечение (вж. точки 4.3 и т.4.6).

Хидрохлоротиазид

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, приложението на тиазидни диуретици може да влоши азотемията. При такива пациенти могат да се развият кумулативни ефекти на активното вещество. Ако прогресиращото бъбречно увреждане стане клинично проявено и се установи с повишаване на небелтъчния азот, е необходима внимателна преоценка на терапията, като особено внимание трябва да се обърне на спирането на диуретичното лечение (вж. точка 4.3).

Чернодробно увреждане

Тиазидите трябва да се прилагат с внимание при пациентите с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да ускорят появата на чернодробна кома (вж. точка 4.3).

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди може да наруши глюкозния толеранс. При пациентите 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.

Ефекти върху електролитния баланс



Както при всички пациенти на диуретично лечение, е необходимо проследяване на серумните електролити през определен интервал от време.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да доведат до нарушение на баланса на електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци на водния или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия и нарушения от страна на стомашно-чревния тракт, като гадене и повръщане.

Въпреки, че при употребата на тиазидни диуретици е възможно развитието на хипокалиемия, едновременно лечение с квинаприл може да намали индуцираната от диуретика хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациентите с чернодробна цироза, при пациентите с форсирана диуреза, при пациентите с неадекватен перорален прием на електролити и при пациентите на подлежащо лечение с кортикостероиди или АКТХ (вж. точка 4.5).

При едематозни пациенти, в горещо време може да се развие хипонатриемия вследствие на разреждане. Недостигът на хлориди като цяло е лек и обикновено не изисква лечение.

Тиазидите могат да понижат екскрецията на калций чрез урината и да доведат до появата на периодично леко повишение на серумния калций при отсъствието на известни нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде признак на скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди провеждането на изследвания на функцията на паращитовидните жлези. Тиазидите са показали повишение на екскрецията на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

Антидопинг тест

Хидрохлоротиазидът, съдържащ се в този лекарствен продукт, може да доведе до положителен резултат в антидопинг тест.

Други

Реакции на свръхчувствителност могат да се появят при пациенти с или без анамнеза за алергия или бронхиална астма. Съобщено е било за възможността за обостряне или активиране на системен еритематоден лупус.

Квинаприл/хидрохлоротиазид

Риск от хипокалиемия

Комбинацията от АСЕ-инхибитор и тиазиден диуретик не изключва появата на хипокалиемия. Трябва да се провежда редовно мониториране на нивото на калия.

Литий

Квинаприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва в комбинация с литий, поради риск от развитие на литиева токсичност (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

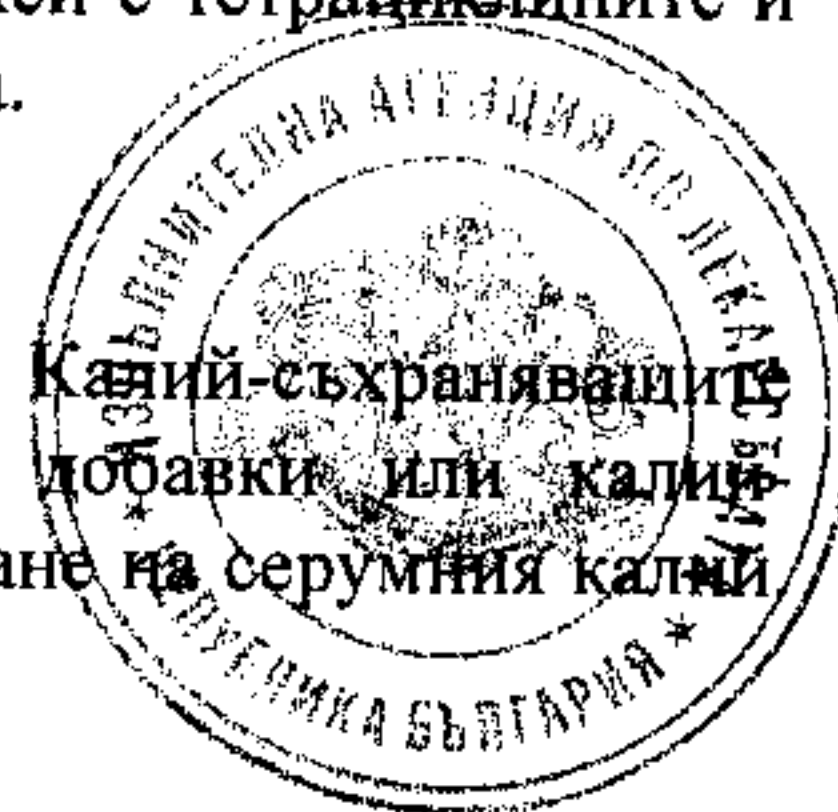
Квинаприл

Тетрациклини

Този лекарствен продукт съдържа магнезий, който формира хелатни комплекси с тетрациклините и по този начин намалява тяхната абсорбция. Комбинацията трябва да се избягва.

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

АСЕ-инхибиторите намаляват загубата на калий провокирана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици (като спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки или калий-съдържащите заместители на солта, могат да доведат до значително повишаване на серумния калций.



Ако едновременната употреба е показана, поради изразена хипокалиемия, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на стойностите на серумния калий (вж. точка 4.4).

Диуретици (тиазидни и бримкови)

Предшестваща терапия с високи дози диуретици, може да доведе до дехидратация и риск от прекомерно намаляване на кръвното налягане след началото на терапията с квинаприл (вж. точка 4.4). Вероятността от хипотензивни ефекти може да се редуцира чрез спиране на диуретика, чрез повишаване на циркулиращия обем или приема на сол, преди началото на терапията с ниски и нарастващи дози квинаприл.

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на тези продукти, може да повиши хипотензивните ефекти на квинаприл. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или вазодилататори, може да доведе до допълнително понижаване на артериалното налягане.

Литий

Има съобщения за обратимо повишаване на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на квинаприл в комбинация с литий не се препоръчва, но ако комбинацията се окаже необходима, серумните нива на лития трябва внимателно да се проследяват (вж. точка 4.4).

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици/Наркотици

Едновременната употреба на някои лекарствени продукти използвани 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 продукти (НСПВС), включително ≥ 3 g ацетилсалицилова киселина

Хроничното приложение на НСПВС може да отслаби антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора.

НСПВС и АСЕ-инхибиторите имат адитивен ефект по отношение повишаването на серумния калий и може да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими. Рядко може да се развие остра бъбречна недостатъчност, предимно при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като например при пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

Симпатикомиметици

Симпатикомиметиците могат да редуцират антихипертензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

Антидиабетни

Епидемиологичните проучвания са показали, че едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и антидиабетни лекарствени продукти (инсулин, перорални противодиабетни средства), може да усилва понижавания кръвната захар ефект с риск от хипогликемия. Този феномен изглежда е по-вероятно да се появи през първите седмици от комбинираната терапия и при пациенти с бъбречно увреждане.

Антиациди

Антиацидите могат да намалят бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

Алкохол

Алкохолът усилва хипотензивните ефекти на АСЕ-инхибиторите.

Хидрохлоротиазид

Амфотерицин В (парентерален), карбенексолол, кортикостероиди, кортикотропин (АКТХ) или стимулиращи лаксативи

Хидрохлоротиазид може да влоши електролитния дисбаланс и преди всичко хипокалиемията.



Калциеви соли

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

Сърдечни гликозиди

Повишен риск от дигиталисова токсичност е свързан с провокирана от тиазиди хипокалиемия.

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.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (напр. тубокураринов хлорид)

Ефектът на тези лекарства може да бъде потенциран от хидрохлоротиазид.

Лекарствени продукти, за които се знае, че могат да провокират torsades de pointes

Поради риск от хипокалиемия, когато хидрохлоротиазид се прилага заедно с лекарствени продукти, асоциирани с *torsades de pointes*, напр. някои антиаритмици, някои антипсихотици и други лекарствени продукти, за които е известно, че предизвикват *torsades de pointes*, е необходима предпазливост.

Квинаприл/Хидрохлоротиазид в комбинация

Литий

Диуретиците може да повишат риска от литиева токсичност и да увеличат вече високия риск от литиева токсичност с АСЕ-инхибитори. Поради това, комбинацията от квинаприл и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва, а ако е доказано необходима, трябва да се извършва внимателно мониториране на нивата на серумния литий.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти

Описано е, че когато нестероидните противовъзпалителни лекарствени продукти (НСПВС) и АСЕ-инхибиторите се прилагат съвместно, те проявяват адитивен ефект по отношение повишаване на серумния калий и намаляване на бъбречната функция. Принципно тези ефекти са обратими.

Рядко може да се развие остра бъбречна недостатъчност, предимно при пациенти с компрометирана бъбречна функция, като например при пациенти в старческа възраст или дехидратирани пациенти. Хроничното приложение на НСПВС може да отслаби антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибитора. Приложението на НСПВС може да отслаби диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици.

Триметоприм

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

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).



Епидемиологичните доказателства по отношение риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър от бременността, не са категорични; все пак не може да бъде изключено леко повишение на риска. Ако терапията с АСЕ-инхибитори не е съществена, пациентките планиращи бременност трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което е с установен профил на безопасност при употреба по време на бременност. При диагностицирана бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде преустановено, и ако се налага, да се започне алтернативна терапия.

Доказано е, че излагането на АСЕ-инхибитори през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако се установи, че по време на втория триместър на бременността е използван АСЕ-инхибитор, препоръчва се ултразвуков контрол на бъбречната функция и черепа. Бебетата, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Квинаприл преминава през плацентата, отстранява се от неонаталната циркулация посредством перитонеална диализа с известен клиничен ефект и теоретически може да бъде отстранен чрез обменно кръвопреливане.

Опитът с хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава плацентарната бариера. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, употребата му през втория и третия триместър може да компрометира фетоплацентарното кръвообращение и да причини фетални и неонатални ефекти като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на отоци свързани с бременността, гестационна хипертония или преекламписия, поради риск от намаляване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването. Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за лечение на есенциална хипертония при бременни жени, с изключение на случаите, при които не може да се използва друга терапия.

Кърмене

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

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата. Приемът на тиазиди от кърмещи жени се свързва с намаляване и дори потискане на млечната секреция. Могат да се появят и свръхчувствителност към производни на сулфонамидите, хипокалиемия и нуклеарна жълтеница.

Поради вероятността от развитие на сериозни нежелани реакции при кърмени деца, решението дали да се продължи с кърменето или да се преустанови терапията, трябва да се вземе като се прецени значението на тази терапия за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Аквинил повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. При управление на превозно средство или работа с машини, трябва да се има предвид, че понякога може да се появят световъртеж или слабост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



По време на лечението с квинаприл или други АСЕ-инхибитори, са били наблюдавани следните нежелани реакции в 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	$< 1/10\ 000$
Неизвестни	(не могат да бъдат определени от наличните данни)

Квинаприл

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Агранулоцитоза
Неизвестни:	За другите АСЕ-инхибитори е било докладвано за леко понижаване на стойностите на хемоглобин и хематокрит. Не може да се изключи дали тези наблюдения са групово специфични.

Нарушения на метаболизма и храненето

Неизвестни:	Преходно повишение на серумния креатинин и урея, особено във връзка с придружаваща терапия с диуретици. Не може да се изключи дали тези наблюдения са групово специфични.
-------------	---

Психични нарушения

Чести:	Безсъние, отпадналост, сънливост, депресивно настроение
Нечести:	Нарушения на съня, нервност
Редки:	Депресия, объркване

Нарушения на нервната система

Чести:	Замайване, нарушение на равновесието, сомнолентност.
Нечести:	Парестезия, синкоп
Редки:	Невропатия

Нарушения на окото

Редки:	Амблиопия, зрителни нарушения
--------	-------------------------------

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки:	Тинитус
--------	---------

Сърдечни нарушения

Нечести:	Палпитации, тахикардия, ангина пекторис, асистолия
Много редки:	Ритъмни нарушения

Съдови нарушения

Чести:	Хипотония
Нечести:	Вазодилатация
Много редки:	Инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент, вероятно вторичен, вследствие на тежка хипотония при високо-рискови пациенти, феномен на Raynaud.
Неизвестни:	При други АСЕ-инхибитори е било съобщено за васкулит. При тази нежелана реакция не може да бъде изключена групова специфичност.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести:	Кашлица
Редки:	Бронхоспазм, влошаване на астма, ринит



Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Гадене, повръщане, диария
Нечести:	Диспепсия, коремна болка, анорексия, сухота в устата, флатуленция, храносмилателни разстройства.
Редки:	Промяна във вкуса, констипация, панкреатит
Много редки:	Илеус, интестинален ангиоедем

Хепатолбилиарни нарушения

Редки:	Нарушения на чернодробната функция
Много редки:	Хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести:	Екзантем, пруритус, уртикария, ексфолиативен дерматит, диафореза, алопеция, фоточувствителност
Редки:	Пемфигус, псориазис подобен екзантем
Много редки:	Еритема мултиформе, онихолиза

В случай на тежки кожни реакции, терапията трябва да бъде спряна веднага и се налага задължително лекарско наблюдение.

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

Редки:	Миалгия, артралгия, болка в гърба
--------	-----------------------------------

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки:	Нарушена бъбречна функция, хиперкалиемия
--------	--

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Нечести:	Импотентност
Неизвестни:	При всички АСЕ-инхибитори е имало съобщения за гинекомастия и не може да се изключи, че тази нежелана реакция е групово-специфична.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести:	Главоболие, уморемост, болки в гърдите
Нечести:	Астения
Редки:	Ангиоедем (с оток на лицето, устните, езика и фаринкса). Честотата на ангионевротичния оток е по-висока при чернокожи пациенти. Синдромът включва повишена температура, серозит, васкулит, артрит, позитивни титри за ANA, повишаване на SR, еозинофилия и левкоцитоза.

Хидрохлоротиазид

По време на лечението с квинаприл или други АСЕ-инхибитори, са били наблюдавани следните нежелани реакции в 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	$< 1/10\ 000$
Неизвестни	(не могат да бъдат определени от наличните данни)

Инфекции и инфестации

Нечести:	Сиалоаденит
----------	-------------

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести:	Тромбоцитопения
Редки:	Левкопения, потискане на костния мозък
Много редки:	Неутропения/агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия



Нарушения на метаболизма и храненето

- Чести: Електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия), хиперурикемия, хипергликемия, глюкозурия, повишение на холестерола и триглицеридите.
- Нечести: Анорексия

Психични нарушения

- Нечести: Нарушения на съня, депресия
- Редки: Безпокойство

Нарушения на нервната система

- Нечести: Парестезия, загуба на апетит
- Редки: Замайване

Нарушения на окото

- Редки: Ксантопсия, преходно замъглено зрение

Нарушения на ухото и лабиринта

- Нечести: Вертиго

Сърдечни нарушения

- Нечести: Ортостатична хипотония, сърдечни аритмии

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, диария, констипация
- Редки: Панкреатит

Хепатобилиарни нарушения

- Редки: Жълтеница (интрахепатална холестазна жълтеница)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Редки: Реакции на фоточувствителност, обрив, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза.
- Много редки: Кожен лупус подобен синдром, реактивация на кожен лупус еритематодес.

Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан

- Нечести: Мускулни спазми

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

- Редки: Интерстициален нефрит, бъбречна дисфункция

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

- Нечести: Слабост
- Редки: Повишена температура

4.9 Предозиране

Симптоми



Симптомите на предозиране са увеличена диуреза, електролитен дисбаланс, тежка хипотония, нарушение на съзнанието (включително кома), конвулсии, пареза, сърдечна аритмия, брадикардия, бъбречна недостатъчност.

Лечение

Ако поглъщането е станало наскоро, трябва да се предприемат мерки за предотвратяване на абсорбцията (напр. стомашна промивка, прилагане на абсорбенти и натриев сулфат до 30 минути след поглъщането) и ускоряване на елиминирането. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в противошоково положение на тялото и бързо да му се приложат водно-солеви заместители. Да се обмисли лечение с ангиотензин II. Брадикардията и тежките вагални реакции трябва да се лекуват с прилагането на атропин. Да се има предвид употребата на пейсмейкър. От значение е непрекъснатото мониториране на водно-солевия баланс, алкално-киселинното равновесие и кръвната захар. При развитие на хипокалиемия, да се приложи калий.

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, намалява артериалното налягане в по-голяма степен, отколкото всеки от компонентите приложен самостоятелно. Квинаприл подобно на останалите АСЕ-инхибитори, противодейства на загубата на калий, което е характерно за хидрохлоротиазид.

Квинаприл е про-лекарство, 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 изпитвания 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 единична 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 ($< 5 \mu\text{g/l}$) 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 показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане и карциногенен потенциал. Не са провеждани изпитвания за генотоксичност или канцерогенност на комбинацията (квинаприл/хидрохлоротиазид).

Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове показват, че квинаприл и/или хидрохлоротиазид не оказват неблагоприятни ефекти върху фертилитета и репродуктивните възможности и не са тератогенни. За АСЕ-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

Сърцевина на таблетката

Магнезиев карбонат, тежък
Калциев хидрогенфосфат
Повидон К30
Кросповидон (тип А)
Магнезиев стеарат

Обвивка

Хипромелоза 3сР
Хипролоза



Титанов диоксид E171
Макрогол 400
Хипромелоза 50 cP
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

Аквинил 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Полиамид/алуминий/PVC-алуминиеви блистери, съдържащи 10, 28, 30, 50, 100 и 300 (10 x 30) таблетки.

Аквинил 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки
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 могат 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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2009

