

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ACCUZIDE

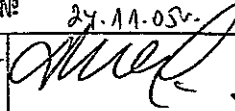
АККУЗИД

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-11914 - 11-11915
разрешение за употреба № 24.11.05

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

685/08.11.05



Quinapril/Hydrochlorothiazide (HCTZ) 10/12.5 са розови, маркирани, елипсовидни, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 10 mg quinapril и 12.5 mg hydrochlorothiazide.

Quinapril/Hydrochlorothiazide 20/25 са розови, маркирани, кръгли, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 20 mg quinapril и 25 mg hydrochlorothiazide.

Quinapril/Hydrochlorothiazide 20/12.5 са розови, маркирани, триъгълни, двойно-изпъкнали филмирани таблетки. Всяка таблетка съдържа 20 mg quinapril и 12.5 mg hydrochlorothiazide.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Accuzide е показан за лечение на хипертония при пациенти, при които е подходящо комбинирано лечение с quinapril 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 quinapril, препоръчителната начална доза quinapril/hydrochlorothiazide 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 (quinapril/hydrochlorothiazide), позволяват гъвкавост при титриране на отделните съставки според клиничните показания.

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

Дозирание при бъбречно увреждане: quinapril/hydrochlorothiazide не трябва да бъде използван като начално лечение при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс <60 mL/min). При пациенти с лека степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 mL/min) започнете лечението с 5 mg quinapril и при нужда повишете дозата.



При пациенти, нуждаещи се от добавяне на диуретик, необходимата дозировка може да бъде достигната с quinapril/hydrochlorothiazide. Началната доза за лечение е 10/12.5 mg. Контролът върху кръвното налягане може да се поддържа с обичайни дози quinapril/ hydrochlorothiazide.

При необходимост от едновременно диуретично лечение при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност ($<30 \text{ mL/min}$) се предпочита прилагането на бримков, а не на тиазиден диуретик в комбинация с quinapril. 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 (≥ 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

Accuzide 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.

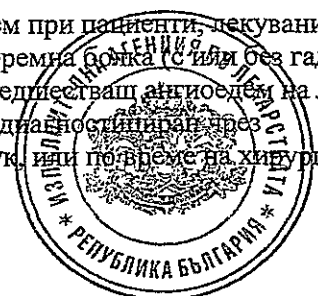
Поради наличието на hydrochlorothiazide това лекарство е противопоказано при пациенти с анурия или свръхчувствителност към други сулфонамидни производни.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Ангиодем на главата и шията: При пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително при 0.1% от пациентите, получаващи quinapril, се съобщава за ангиодем. При поява на ларингеален стридор или ангиодем на лицето, езика или глотиса лечението с quinapril/hydrochlorothiazide трябва да бъде спряно незабавно; пациентът трябва да бъде лекуван в съответствие с общоприетите медицински правила и наблюдаван внимателно до изчезване на едема. В случаите, при които едемът засяга само лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение; антихистамините може да са от полза за облекчаване на симптоматиката. Ангиодемът, засягащ ларинкса, може да бъде фатален. При засягане на езика, глотиса или ларинкса, което би могло да причини обструкция на дихателните пътища, трябва веднага да бъде приложено спешно лечение, включително, но не само, разтвор на адреналин (епинефрин) 1:1000 (0.3 до 0.5 mL) подкожно.

При чернокожи пациенти на лечение с АСЕ инхибитор се съобщава за по-висока честота на ангиодем в сравнение с нечернокожи пациенти. Трябва да се отбележи, че в контролирани клинични проучвания АСЕ инхибиторите имат по-слаб ефект върху кръвното налягане при чернокожи, отколкото при нечернокожи пациенти. Честотата на ангиоедема при чернокожи и нечернокожи пациенти по време на лечение с quinapril е изчислена в две големи открити клинични проучвания, оценяващи ефективността на quinapril за лечение на хипертонията. В едното проучване, включващо 1656 чернокожи и 10 583 нечернокожи пациенти, честотата на ангиодем, независимо от наличието на връзка с лечението с quinapril, е била 0.3% за чернокожите и 0.39% за нечернокожите пациенти. В другото проучване (1443 чернокожи и 9300 нечернокожи пациенти) честотата на ангиодем е била 0.55% при чернокожи и 0.17% при нечернокожи пациенти.

Интестинален ангиодем: Съобщаван е интестинален ангиодем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Симптоматиката при тези пациенти е била коремна болка (с или без гадене или повръщане) в някои случаи в анамнезата не се съобщава предшестващ ангиодем на лицето и нивата на естераза С-1 са били нормални. Ангиодемът е бил диагностициран чрез изследвания, включващи компютърна томография или ултразвук, или по време на хирургична



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

При пациенти с анамнеза за ангиоедем, несвързан с лечение с ACE инхибитори, рискът от ангиоедем може да бъде по-голям при прием на ACE инхибитор.

Анафилактични реакции:

Десенсибилизация: Пациенти, получаващи ACE инхибитори по време на десенсибилизационно лечение с отрова от ципокрили, са получавали животозастрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати при временно спиране на ACE инхибиторите, но са били наблюдавани отново при непреднамерена повторна провокация.

LDL афереза: При пациенти, провеждащи афереза на липопротеините с ниска плътност чрез абсорбция с декстран-сулфат, се съобщава за анафилактични реакции при едновременно лечение с ACE инхибитор.

Хемодиализа: Клиничните данни показват, че при пациенти на хемодиализа с използване на определени високопропускливи мембрани (например полиакрилонитрилни мембрани) има вероятност да получат анафилактични реакции при едновременно лечение с ACE инхибитор. Тази комбинация трябва да бъде избягвана чрез употреба на алтернативни антихипертензивни средства или чрез алтернативни мембрани за хемодиализа.

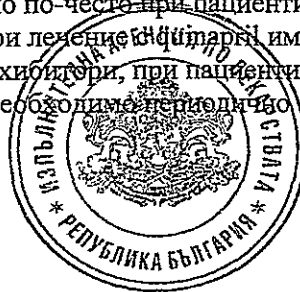
Хипотония: Quinapril/hydrochlorothiazide може да предизвика симптоматична хипотония, обикновено не по-честа от тази, наблюдавана при приложение на всяко от тези лекарства като монотерапия. Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с неусложнена хипертония, лекувани с quinapril, но е възможно последствие от лечението с ACE инхибитори при пациенти с изчерпани запаси от сол и вода като тези, които вече са били лекувани с диуретици, които са на безсолна диета или които са на диализа. (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.)

Quinapril/hydrochlorothiazide трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти на комбинирано лечение с други антихипертензивни средства. Тиазидната съставка на quinapril/hydrochlorothiazide може да потенцира действието на други антихипертензивни лекарства, по-специално на ганглиоблокерите или периферните адренергични блокери. Антихипертензивните ефекти на тиазидната съставка могат да бъдат по-изразени при пациенти със симпатектомия.

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност с или без придружаваща бъбречна недостатъчност антихипертензивното лечение с ACE инхибитор може да причини прекомерно спадане на кръвното налягане, което може да е свързано с олигурия, азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и смърт при такива пациенти. Лечението с quinapril/hydrochlorothiazide трябва да бъде започнато под строг медицински контрол. Пациентите трябва да бъдат стриктно проследявани през първите две седмици на лечението и при всяко повишаване на дозата.

При поява на симптоматична хипотония пациентът трябва да бъде поставен в легнало положение с повдигнати долни крайници и при нужда да получи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за продължаване на лечението; при такива прояви, обаче, трябва да бъдат обсъдени по-ниски дози на лекарството.

Неутропения/агранулоцитоза: ACE инхибиторите рядко водят до агранулоцитоза и потискане на костния мозък при пациенти с неусложнена хипертония, но по-често при пациенти с бъбречно увреждане особено ако имат също и колагеноза. При лечение с quinapril има редки съобщения за агранулоцитоза. Както при останалите ACE инхибитори, при пациенти с колагенози и/или бъбречно засягане, лекувани с quinapril, е необходимо периодично проследяване на броя на левкоцитите.



Системен lupus erythematosus: Има съобщения за екзацербация или активиране на системния lupus erythematosus при лечение с тиазидни диуретици.

Заболеваемост и смъртност на плода/новороденото: Вж. раздел 4.6. Бременност и кърмене.

Нарушена бъбречна функция: Quinapril/hydrochlorothiazide трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти с тежки бъбречни заболявания. При такива пациенти тиазидите могат да провокират азотемия, а ефектите от повторни дози може да са кумулативни.

При предразположени пациенти могат да бъдат очаквани промени в бъбречната функция в резултат на инхибиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да е зависима от активността на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, лечението с АСЕ инхибитори може да доведе до олигурия и/или прогресираща азотемия, а рядко и до остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

С намаляване на креатининовия клирънс времето на полуелиминиране на quinaprilat се удължава. Пациенти с креатининов клирънс $<60 \text{ mL/min}$ се нуждаят от по-ниска начална дозировка на лекарството. (Вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение.) Дозировката при тези пациенти трябва да бъде увеличавана постепенно въз основа на терапевтичния отговор; бъбречната функция трябва да бъде стриктно следена, въпреки че началните проучвания не показват, че лекарството води до допълнително влошаване на бъбречната функция.

Някои пациенти, лекувани с quinapril, без изявено предшестващо бъбречно-съдово заболяване са получавали обикновено леки и преходни повишения на уреята и серумния креатинин, особено когато quinapril е бил даван едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да се появи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата. Оценката на пациента с хипертония трябва винаги да включва изследване на бъбречната функция. (Вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение.)

В клинични проучвания при хипертоници с едностранни или двустранни стенози на бъбречните артерии 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 проследена през първите няколко седмици от началото на лечението.

Нарушена чернодробна функция: Quinapril/hydrochlorothiazide трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като леки нарушения във водно-електролитния баланс могат да предизвикат чернодробна кома. Метаболизмът на quinapril до quinaprilat при нормални условия е зависим от чернодробната естераза. При пациенти с алкохолна цироза концентрациите на quinaprilat намаляват поради нарушена деестерификация на quinapril.

Отклонения в серумните електролити: Серумните електролити трябва да бъдат изследвани през подходящи интервали за установяване на възможен електролитен дисбаланс. Както при другите АСЕ инхибитори, пациенти, провеждащи монотерапия с quinapril, могат да имат повишени нива на серумния калий. В клинични проучвания хиперкалиемия (серумен калий $\geq 5.8 \text{ mmol/L}$) е била установена при приблизително 2% от пациентите, получаващи quinapril. В повечето случаи повишените концентрации на серумния калий са били изолирани стойности, които са преминавали въпреки продължаващото лечение. Под 0.1% от пациентите са прекъснали лечението поради хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия са бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, добавки на калий и/или калий-съдържащи заместители на готварската сол. Добавянето на калий-съхраняващ диуретик към Accuzide, който съдържа диуретик, не се препоръчва.



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 доведе до засилена реакция 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).

Противоположните ефекти на quinapril и hydrochlorothiazide върху серумния калий обикновено се балансират помежду си при много пациенти, в резултат на което не се наблюдава промяна в серумния калий. При други пациенти преобладава единият или другият ефект. Необходимо е в началото и периодично след това да се изследват серумните електролити през подходящи интервали за откриване на възможен електролитен дисбаланс.

Дефицитът на хлориди в резултат на лечението с тиазиди обикновено е лек и изисква специфично лечение само в извънредни случаи (напр. при чернодробно или бъбречно заболяване).

При оточни пациенти в горещо време може да настъпи хипонатриемия в резултат на разреждане; подходящото лечение се състои по-скоро в ограничен прием на вода, отколкото в приложение на сол с изключение на редките случаи, когато хипонатриемията е животозастрашаваща. При действителна загуба на сол лечението на първи избор е адекватното заместване.

Тиазидите понижават екскрецията на калций. При малко пациенти на продължително тиазидно лечение са наблюдавани патологични промени в паращитовидните жлези, придружени от хиперкалциемия и хипофосфатемия. Досега не са наблюдавани по-сериозни хиперпаратиреоидни усложнения (бъбречна литиаза, костна резорбция и пептични язви).

Тиазидите трябва да бъдат спрени преди извършване на изследвания на паратиреоидната функция.

Тиазидите повишават уринната екскреция на магнезий, в резултат на което може да настъпи хипомагнезиемия. (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба и раздел 4.5. Лекарствени и други взаимодействия.)

Други метаболитни нарушения: Тиазидните диуретици водят до тенденция към намаляване на глюкозния толеранс и повишаване на серумните концентрации на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. Тези ефекти обикновено са леки, но при предразположени пациенти могат да провокират подагрозен пристъп или проява на диабет.

Хипогликемия и диабет: ACE инхибиторите се свързват с възникване на хипогликемия при диабетици на инсулин или перорални хипогликемични средства; това налага по-чест контрол при пациенти с диабет.

Кашлица: При употреба на ACE инхибитори, включително и quinapril, се съобщава за поява на кашлица. Характерната кашлица е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Предизвиканата от ACE-инхибитори кашлица трябва да бъде разглеждана като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Хирургия/анестезия: Необходимо е повишено внимание при пациенти, подлежащи на големи оперативни намеси или обща анестезия, тъй като е доказано, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим блокират образуването на ангиотензин. В резултат на компенсаторно



освобождаване на ренин. Това може да доведе до хипотония, която може да бъде коригирана чрез обемно заместване.

Информация за пациента

Бременност: Пациенти от женски пол в детородна възраст трябва да бъдат предупредени за последствията от въздействията на ACE инхибиторите през второто и третото тримесечие на бременността. Тези пациенти трябва да бъдат помолени да информират незабавно своя лекар за бременността си.

Ангиоедем: При прилагане на ACE инхибитори може да настъпи ангиоедем, включително оток на ларинкса, особено след първия прием. Пациентите трябва да бъдат предупредени за това и да бъдат посъветвани да съобщят незабавно за поява на признаци или симптоми на вероятен ангиоедем (подуване на лицето, крайниците, очите, устните, езика, затруднения в гълтането или дишането) и да спрат лечението с quinapril/hydrochlorothiazide, докато не се консултират с техния лекар.

Хипотония: Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщят за поява на виене на свят, особено през първите няколко дни от началото на лечението с quinapril/hydrochlorothiazide. При настъпване на истински синкоп пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат лечението, докато не се консултират с техния лекар.

Всички пациенти трябва да бъдат предупредени, че недостатъчният прием на течности, прекаленото потене или дехидратацията могат да доведат до прекомерно спадане на кръвното налягане поради намаляване на обема на течности в организма. Други причини за намаляване на обема като повръщане или диария могат също да доведат до спадане на кръвното налягане; пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират с техния лекар.

Хирургия/анестезия: Пациенти, при които се планира операция и/или анестезия, трябва да бъдат предупредени да информират лекуващия си лекар, че вземат ACE инхибитор.

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.

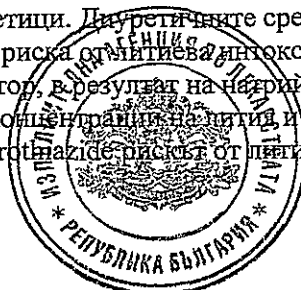
Неутропения: Пациентите трябва да бъдат предупредени да съобщават бързо за прояви на инфекция (например, болки в гърлото или втрисане), тъй като това може да е белег на неутропения.

ЗАБЕЛЕЖКА: Както при много други лекарства, лечението с quinapril/hydrochlorothiazide налага да бъдат дадени някои съвети на пациентите. Тази информация има за цел да помогне за безопасното и ефективно приложение на това лекарство. Тя не включва описание на всички възможни нежелани или желани ефекти.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Tetracycline и други лекарства, които взаимодействат с магнезий: Едновременното приложение на tetracycline и quinapril намалява абсорбцията на tetracycline с около 28 до 37%. Намалената абсорбция се дължи на наличието на магнезиев карбонат като помощно вещество в състава на таблетките quinapril. Това взаимодействие трябва да бъде взето предвид при предприемане на едновременно лечение с quinapril/hydrochlorothiazide и tetracycline или други лекарства, взаимодействащи с магнезий.

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 ACE инхибитор, в резултат на натрий-губещия ефект на тези средства се съобщава за повишени серумни концентрации на литий и симптоми на литиева интоксикация. При прием на quinapril/hydrochlorothiazide рискът от литиева



интоксикация нараства. Quinapril/hydrochlorothiazide трябва да бъде прилаган с повишено внимание, като се препоръчва често мониториране на концентрациите на литий в серума.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС): Едновременното приложение на НСПВС и инхибитори на конвертиращия ензим може да доведе до влошаване на бъбречната функция.

Други лекарства: Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични взаимодействия при едновременно приложение на quinapril и propranolol, hydrochlorothiazide, digoxin или cimetidine.

Антикоагулантният ефект на еднократна доза warfarin (измерен чрез протромбиновото време) не се е променил сигнификантно при едновременно прилагане на quinapril два пъти дневно.

Следните лекарства могат да взаимодействат с тиазидни диуретици при едновременно приложение:

Алкохол, барбитурати или наркотични средства: може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

Антидиабетни лекарства (перорални хипогликемични средства и инсулин): може да е необходима корекция на дозата на антидиабетното лекарство.

Други антихипертензивни лекарства: адитивен ефект или потенциране.

Кортикостероиди, адренокортикотропен хормон (АСТН): повишена загуба на електролити, по-специално хипокалиемия.

Пресорни амини: (например noradrenaline): възможно намаление на отговора към пресорните амини, но в недостатъчна степен, че да изисква избягване на тяхното приложение.

Недеполяриращи релаксанти на скелетната мускулатура (например tubocurarine): възможно засилване на ефекта на миорелаксанта.

НСПВС: При някои пациенти приложението на НСПВС може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на бримковите, калий-съхраняващите и тиазидните диуретици. Следователно, при едновременно приложение на quinapril/hydrochlorothiazide и НСПВС пациентът трябва да бъде наблюдаван внимателно, за да бъде преценено дали е постигнат очаквания ефект от quinapril/hydrochlorothiazide.

Лекарства, повишаващи серумния калий: Quinapril е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, способен да понижи нивата на алдостерона, което от своя страна води до задръжка на калий. Следователно, едновременното лечение с quinapril и калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол трябва да бъде прилагано внимателно при съответен контрол на серумния калий. (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.) Тъй като Accuzide съдържа диуретик, добавянето на калий-съхраняващ диуретик не се препоръчва.

Анион-обменни смоли: Абсорбцията на hydrochlorothiazide се нарушава в присъствието на анион-обменни смоли като cholestyramine и colestipol. Еднократни дози от тези смоли свързват hydrochlorothiazide и понижават неговата абсорбция от гастро-интестиналния тракт съответно с 85% и 43%.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:



АСЕ инхибиторите, приложени при бременни, могат да доведат до болестност и смъртност на плода и новороденото. При установяване на бременност *quinapril/hydrochlorothiazide* трябва да бъде спряно, колкото може по-бързо.

При прилагане на АСЕ инхибитори през втория и третия триместър на бременността се съобщава за хипотония, бъбречна недостатъчност, черепна хипоплазия и/или смърт на новороденото. Съобщава се и за олигохидрамнион, който вероятно се дължи на понижена бъбречна функция на плода; във връзка с олигохидрамниона се съобщава за контрактури на крайниците, черепно-лицеви деформации, белодробна хипоплазия и забавяне на вътрематочното развитие на плода. Тъй като тези нежелани реакции изглеждат не са резултат от експозиция, ограничена в рамките на първия триместър, майки, чиито ембрион или плод е бил подложен на действието на лекарството само през първия триместър, трябва да бъдат информирани за това. Въпреки това, ако жената забременее по време на лечение с *quinapril/hydrochlorothiazide*, приемът на лекарството трябва да бъде прекратен възможно най-бързо.

Пациенти, нуждаещи се от АСЕ инхибитори през втория и третия триместър на бременността, трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за плода; необходим е чест ултразвуков контрол за долавяне на олигохидрамнион. Пациентите и лекарите обаче трябва да знаят, че олигохидрамнионът може да се изяви едва след настъпване на необратимо увреждане на плода. При установяване на олигохидрамнион *quinapril/hydrochlorothiazide* трябва да бъде спряно освен ако не се счита за животоспасяващо за майката.

Други потенциални рискове за плода/новороденото, подложен/о на действието на АСЕ инхибитори, са забавен интраутеринен растеж, недоносеност и персистиращ *ductus arteriosus*; съобщава се също и за смърт на плода. Не е ясно обаче дали тези наблюдавани явления са свързани с АСЕ инхибицията или с подлежащото заболяване на майката. Не е известно дали експозицията, ограничена в рамките на първия триместър, може да има вредно отражение върху плода.

Новородени, които са били изложени на действието на АСЕ инхибитор *in utero*, трябва да бъдат внимателно следени за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Ако настъпи олигурия, мерките трябва да бъдат насочени към поддържане на кръвното налягане и бъбречната перфузия.

Тиазидите преминават през плацентарната бариера и се появяват в кръвообращението на пъпната връв. Нетератогенните ефекти върху плода включват жълтеница на плода или новороденото, тромбоцитопения и вероятно други нежелани лекарствени реакции, които се срещат при възрастни.

Липсват съответни и добре-контролирани проучвания с *quinapril/hydrochlorothiazide* при бременни жени.

Кърмене:

АСЕ инхибиторите, включително и *quinapril*, 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 *quinapril/hydrochlorothiazide* или да се спре кърменето, като се вземе предвид важността 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 *quinapril/hydrochlorothiazide*.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Безопасността на quinapril/hydrochlorothiazide е била оценена при 1571 пациента в контролирани и неконтролирани проучвания. В клинични проучвания с quinapril/hydrochlorothiazide не са били наблюдавани нежелани лекарствени реакции, специфични за комбинацията. Настъпилите нежелани реакции са се ограничавали до такива, вече съобщавани при лечение с quinapril или hydrochlorothiazide. В контролирани проучвания най-честите нежелани реакции, настъпили при поне 1% от пациентите с която и да е от комбинациите на quinapril и hydrochlorothiazide, са били главоболие (6.7%), виене на свят (4.8%), кашлица (3.2%) и уморяемост (2.9%). Трябва да се отбележи, че характерната кашлица е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Като цяло нежеланите реакции са били леки и преходни и без връзка с възрастта, пола, расата или продължителността на лечението. (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, Ангиодем и Хипотония.) Спиране на лечението поради нежелани лекарствени реакции се е наложило при около 2% от пациентите. Най-честата причина за това е била главоболие (0.5%), следвано от кашлица и гадене и/или повръщане (0.2%). Нежеланите лекарствени реакции, настъпили при $\geq 1\%$ от пациентите, лекувани с quinapril/hydrochlorothiazide в контролирани проучвания, са показани по-долу (N = 943).

	Процент пациенти в контролирани проучвания	
	Quinapril/hydrochlorothiazide N = 943	Плацебо N = 100
Главоболие	6.7	30.0
Виене на свят	4.8	4.0
Кашлица	3.2	2.0
Уморяемост	2.9	3.0
Миалгия	2.4	5.0
Вирусна инфекция	1.9	4.0
Ринит	2.0	3.0
Гадене и/или повръщане	1.8	6.0
Болки в корема	1.7	4.0
Болки в гърба	1.5	2.0
Диария	1.4	1.0
Инфекция на ГДП	1.3	4.0
Безсъние	1.2	2.0
Сънливост	1.2	0.0
Бронхит	1.2	1.0
Диспепсия	1.2	2.0
Астения	1.1	1.0
Фарингит	1.1	2.0
Вазодилатация	1.0	1.0
Вертиго	1.0	2.0
Гръдна болка	1.0	2.0

Клиничните нежелани събития вероятно, възможно или категорично свързани, или с несигурна връзка с лечението, настъпили при 0.5% до $\leq 1.0\%$ от пациентите, лекувани с quinapril плюс hydrochlorothiazide в контролирани и неконтролирани проучвания, и по-рядко настъпилите клинично значими събития, наблюдавани в клинични проучвания, постмаркетинговият опит (обозначен с *) или с hydrochlorothiazide включват:

Хематологични и лимфни нарушения: хемолитична анемия*, тромбоцитопения*;

Нарушения на имунната система: анафилактична реакция*;

Психиатрични нарушения: повишена нервност;

Нарушения на нервната система: парестезия;

Сърдечни нарушения: палпитации, тахикардия;

Съдови нарушения: хипотония, постурална хипотония*, синкоп*;

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея, синдром на Зундт;

Гастро-интестинални нарушения: сухота в устата или гърлото, диария, панкреатит*;

Чернодробно-жлъчни нарушения: хепатит*;



Кожни/подкожно-тъканни нарушения: алопеция*, erythema multiforme, dermatitis exfoliativa*, pemphigus*, фотосенсибилизация*, пруритус, обрив;
(hydrochlorothiazide) синдром на Stevens-Johnson;
Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения: артралгии;
Бъбречни и уринарни нарушения: инфекции на пикочните пътища;
Нарушения на половата система и млечните жлези: импотентност;
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение: периферни отоци.

Quinapril е бил оценен за безопасност при 4960 лица и пациенти и е бил добре поносим. От тях 3203 пациента, включително 655 пациента в напреднала възраст, са участвали в контролирани клинични проучвания. Quinapril е бил оценен за дългосрочна безопасност при над 1400 пациента, лекувани 1 година или повече.

Резултати от клинично-лабораторни изследвания:

Серумни електролити: (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.)

Креатинин, урея: Повишение (>1.25 пъти над горната граница на нормата) на серумния креатинин и уреята са били наблюдавани съответно при 3% и 4% от пациентите, лекувани с quinapril/hydrochlorothiazide.

Пикочна киселина в серума, глюкоза, магнезий, холестерол, триглицериди, протеин-свързан йод (РВИ), паратиреоидни функционални тестове и калций: (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.)

Хематологични: (Вж. раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.)

4.9. Предозиране

Липсват данни за предозиране на quinapril/hydrochlorothiazide при хора. LD₅₀ на комбинацията quinapril/hydrochlorothiazide варира от 1063/664 до 4640/2896 mg/kg при мишки и плъхове.

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

Най-честите белези и симптоми, наблюдавани при предозиране на hydrochlorothiazide 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.

Липсва специфична информация за лечение на предозирането с quinapril/ hydrochlorothiazide. Хемодиализата и перитонеалната диализа имат слаб ефект върху елиминирането на quinapril и quinaprilat.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Quinapril/hydrochlorothiazide представлява таблетка с фиксирана комбинация, която съчетава инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, quinapril hydrochloride, и диуретик, hydrochlorothiazide (HCTZ).

В клинични проучвания едновременното приложение на quinapril и hydrochlorothiazide води до по-голямо понижаване на кръвното налягане в сравнение с монотерапията с всяко от тези



лекарства. Едновременното приложение на quinapril и hydrochlorothiazide не оказва влияние върху фармакокинетиката на отделните компоненти.

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

Механизъм на действие:

Quinapril се деестерифицира бързо до quinaprilat (quinapril diacid, 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 quinapril при хора и животни е инхибиране на активността на циркулиращия и тъканен АСЕ, в резултат на което се понижават 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, quinapril оказва антихипертензивно действие даже и при пациенти с ниско-ренинова хипертония. Монотерапията с quinapril 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 е идентичен с кининаза II, ензим, който разгражда брадикинина, мощен пептиден вазодилатор; все още предстои да бъде изяснено дали повишените концентрации на брадикинина играят роля за терапевтичния ефект на quinapril.

В проучвания върху животни антихипертензивният ефект на quinapril 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 quinapril при пациенти с лека до тежка хипертония води до понижаване 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 понижавач 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 quinapril, 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 понижаване на периферното съдово съпротивление; това обаче може би се дължи на промени в натриевия баланс.

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

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

След перорално приложение на hydrochlorothiazide диурезата започва в рамките на 2 часа, достига максимум след около 4 часа и продължава около 6 до 12 часа. Hydrochlorothiazide 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.

Hydrochlorothiazide 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 quinapril се достигат в рамките на 1 час. Количеството екскретиран quinapril и негови метаболити в урината показва, че неговата абсорбция е приблизително 60%. Абсорбцията на hydrochlorothiazide е малко по-бавна (между 1 и 2.5 часа) и по-голяма (50-80%). 38% от перорално приложения quinapril се намира в системното кръвообращение под формата на quinaprilat. Quinapril има плазмен елиминационен полуживот приблизително 1 час. Пиковите плазмени концентрации на quinaprilat се наблюдават приблизително 2 часа след перорален прием на quinapril. Quinaprilat се елиминира главно чрез бъбречна екскреция и има ефективно време на полуакумулиране 3 часа. Приблизително 97% от quinapril или quinaprilat, циркулиращи в плазмата, са свързани с белтъци.

При пациенти с бъбречна недостатъчност полуживотът на quinaprilat нараства със спадане на креатининовия клирънс. Фармакокинетични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на хронична хемодиализа или непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа показва, че диализата има слаб ефект върху елиминирането на quinapril и quinaprilat. Елиминирането на quinaprilat е понижено също и при пациенти в напреднала възраст ≥ 65 години) и корелира добре със състоянието на бъбречната функция. (Вж. раздел 4.2. Дозирание и начин на приложение.)

Проучвания при плъхове показват, че quinapril 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 quinaprilat 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 quinapril/hydrochlorothiazide в клинични проучвания, 15% са били на възраст ≥ 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 quinapril/hydrochlorothiazide за карциногенност, за мутагенност и върху фертилитета при животни.



Quinapril hydrochloride, 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 quinapril, нито quinaprilat са били мутагенни при бактериалния тест на Ames с или без метаболитно активиране. Изследването на quinapril 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 quinapril 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 ≥ 25 mg/kg/ден. Quinapril 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.

Hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide, не са показали мутагенна активност при теста на Ames. Hydrochlorothiazide е предизвикал дъщерен хроматиден обмен, но не и хромозомни аберации в овариални клетки от китайски хамстери с или без метаболитна активация. Hydrochlorothiazide 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 hydrochlorothiazide, предизвикват неразделяне.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Crospovidone, lactose, magnesium carbonate, magnesium stearate, povidone, synthetic red iron oxide, synthetic yellow iron oxide, titanium dioxide и candelilla wax.

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, England CT13 9NJ

8. **РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

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

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

