

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20 112 292 / 83 / 54
Разрешение №	21381-3 / 11.03.2013
Датум на изд. №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо 20 mg/25 mg филмирани таблетки
Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo 10 mg/12.5 mg film-coated tablets
Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo 20 mg/12.5 mg film-coated tablets
Quinapril/Hydrochlorothiazide Aurobindo 20 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg/12,5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg квинаприл (*quinapril*), еквивалентен на 10,83 mg квинаприлов хидрохлорид и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 18,45 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

20 mg/12,5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg квинаприл (*quinapril*), еквивалентен на 21,66 mg квинаприлов хидрохлорид и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 35,56 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

20 mg/25 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg квинаприл (*quinapril*), еквивалентен на 21,66 mg квинаприлов хидрохлорид и 25 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).
Помощно вещество: Всяка филмирана таблетка съдържа 36,90 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

10 mg/12,5 mg:

Розови, с делителна черта, овални, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно изображение „D“ от страната с делителна черта и „18“ от другата страна.
Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

20 mg/12,5 mg:

Розови, триъгълни, двойно изпъкнали, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно изображение „D“ и „19“ от всяка страна на делителната черта от едната страна и без означения от другата страна.
Делителната черта е само за улесняване на счупването, за по-лесно поглъщане, а не за да разделя на равни дози.

20 mg/25mg:

Розови, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки от едната страна с вдлъбнато релефно изображение „D“ от едната страна и „18“ от другата страна.



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо е показан като заместителна терапия само при възрастни пациенти с есенциална хипертония, която вече е адекватно контролирана с квинаприл и хидрохлоротиазид, прилагани едновременно.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Пациенти, получаващи квинаприл и хидрохлоротиазид под формата на отделни таблетки може да преминат към комбинираните таблетки от Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо, съдържащи същите дози на отделните компоненти.

Възрастни:

Препоръчаната доза от Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо е една таблетка на ден.

Пациенти с увредена бъбречна функция:

Поради съдържанието на хидрохлоротиазид Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо е противопоказан при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) (виж т. 4.3, 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

Трябва да се поддържа възможно най-ниската доза, съизмерима с постигане на адекватен контрол на кръвното налягане.

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

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

Начин на приложение:

Перорална употреба.

Може да се приема със или без храна. Дозата трябва да се приема винаги по едно и също време на деня с цел подпомагане повишението на комплайънса.

4.3 Противопоказания

- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при жени, Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към който и да е от компонентите, включително при пациенти с анамнеза за ангиоедем, свързан с преществаща терапия с АСЕ инхибитор.
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- Квинаприл/хидрохлоротиазид не трябва да се използва при пациенти с вентрикуларна обструкция в изходния тракт.
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с анурия или тежко увреждане на бъбречната функция
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към други лекарствени продукти, производни на сулфонамидите.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с аортна стеноза.

Реакции на чувствителност

Реакции на чувствителност могат да се появят със или без анамнеза за алергия или бронхиална астма, като например пурпура, фоточувствителност, некротизиращ ангиит, респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, анафилактични реакции.

Хипотония

Квинаприл/хидрохлоротиазид може да причини симптоматична хипотония, обикновено не често, от което и да е от двата компонента, използвани като монотерапия.

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При пациенти с хипертония, получаващи квинаприл е по-вероятно да настъпи хипотония, ако пациентът е с хиповолемия, например вследствие от диуретична терапия, ограничен прием на сол храната, диализа, диария или повръщане, или страда от тежка ренин-зависима хипотония (виж т. 4.5).

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се използва предпазливо при пациенти, получаващи съпътстващо лечение с други антихипертензивни средства. Тиазидния компонент на квинаприл/хидрохлоротиазид може да потенцира действието на други антихипертензивни лекарствени продукти, особено ганглио- или периферни адренергични блокери. Антихипертензивния ефект на тиазидния компонент може да се усили при пациенти, претърпели симпатектомия.

В случай, че се появи симптоматична хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в легнало по гръб положение и ако е необходимо да получи интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходният хипотензивен отговор не е противопоказание за по-нататъшно приложение, въпреки че трябва да се обмисли понижаване на дозата на квинаприл или на съвместната диуретична терапия, ако настъпи подобно събитие.

При някои пациенти, страдащи от конгестивна сърдечна недостатъчност със или без придружаваща бъбречна недостатъчност, терапията с ACE инхибитори може да причини прекомерно понижаване на кръвното налягане, което може да се асоциира с олигурия, азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и смърт при такива пациенти. Терапията с квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да започне под строго лекарско наблюдение. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно през първите две седмици на лечението, както и при всяко увеличаване на дозата.

Сърдечна недостатъчност/Сърдечно заболяване

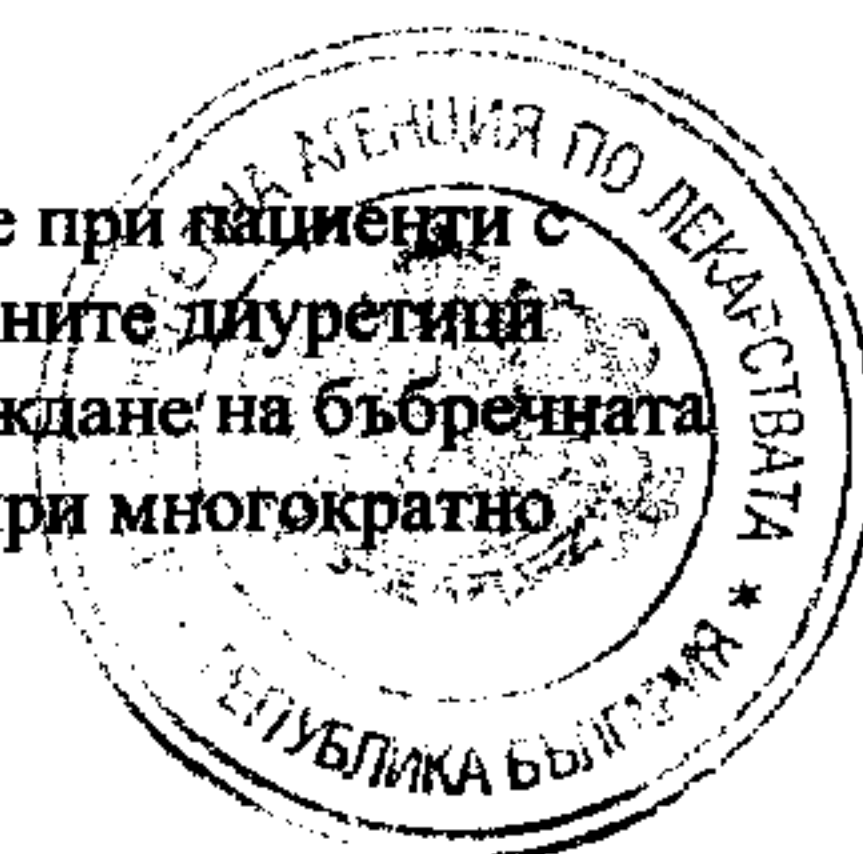
Като следствие от инхибиране на системата ренин - ангиотензин - алдостерон може да се очакват промени в бъбречната функция при предразположени индивиди. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, при които бъбречната функция може да зависи от активността на системата ренин – ангиотензин – алдостерон, лечението с квинаприл може да предизвика олигурия и/или прогресивна азотемия и рядко остра бъбречна недостатъчност и /или смърт.

Кашлица

Съобщено е за поява на кашлица при употребата на ACE инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, персистираща и изчезва след преустановяване на терапията. Кашлицата, предизвикана от ACE инхибитори трябва да се има предвид като част от диференцилната диагноза на кашлица.

Бъбречно заболяване

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с бъбречно заболяване. При наличието на тежко бъбречно заболяване тиазидните диуретици може да провокират развитието на азотемия, а при пациенти с умерено увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс 10-20 ml/min) като цяло са неефективни и при многократно дозиране ефектите може да са кумулативни.



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

Полуживотът на квинаприлат се увеличава с намаляване на креатининовия клирънс. При пациенти с креатининов клирънс < 60 ml/min първоначалната доза на квинаприл трябва да бъде по-ниска (виж т. 4.2). При тези пациенти повишаването на дозата трябва да се основава на терапевтичния отговор, както и бъбречната функция да бъде внимателно мониторирана, независимо че първоначалните проучвания не показват по-нататъшно увреждане на бъбречната функция от квинаприл.

При клинични проучвания при пациенти, страдащи от хипертония с унилатерална или билатерална стеноза на бъбречната артерия, повишени стойности на азот от кръвната урея и серумния креатинин са наблюдавани при някои пациенти след терапия с АСЕ инхибитори. Тези повишения са били почти винаги, обратими след прекратяване на лечението с АСЕ инхибитор и/или диуретик. При такива пациенти бъбречната функция да бъде наблюдавана през първите няколко седмици от лечението

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност без прояви на предшестващо бъбречно съдово заболяване е настъпило повишение на стойностите (>1,25 пъти от горната граница на нормата) на серумните урея и креатинин, обикновено незначително и преходно, особено в случаите, когато квинаприл е бил прилаган съвместно с диуретик и се е наблюдавало при 4% и 3% респективно от пациентите на монотерапия. Това е по-вероятно да настъпи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи редукция на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретик и/или квинаприл.

Увредена чернодробна функция

Квиналаприл/хидрохлортиазид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като малки промени във водно-електролитния баланс може да настъпят в резултат от лечението с тиазиди и могат да предизвикат чернодробна кома (виж т.4.3). Квинаприл се бързо се хидролизира до квинаприлат (квинаприл дикарбоксилна киселина), който при проучвания при животни и хора е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Метаболизмът на квиналаприл е зависи от чернодробните естерази.

Концентрациите на квинаприлат са понижени при пациенти с алкохолна цироза, поради нарушената хидролиза на квиналаприл.

Рядко, приложението на АСЕ инхибитори е било свързано с развитието на синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна (в някои случаи фатална). Пациенти, при които по време на терапията с АСЕ инхибитор се развие жълтеница или се установи значимо повишение на чернодробните ензими трябва да прекратят приема на квинаприл/хидрохлортиазид и да получат подходящи последващи лекарски грижи.

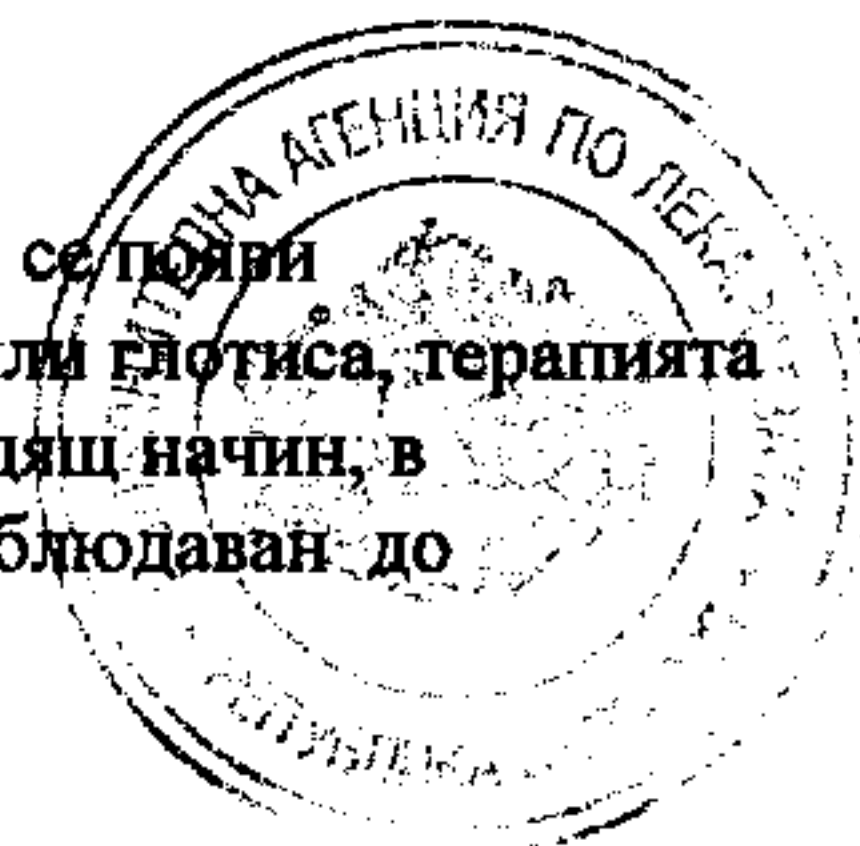
Имуно-медицирани лекарствени реакции/Анафилактични реакции

Десенсибилизиране: Пациенти, приемали АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с *hymenoptera venom* са получили животозастрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти, тези реакции са били избегнати чрез временно преустановяване на приема на АСЕ инхибитори, но са се появили отново при непреднамерено повторно приложение.

Съобщено е за синдром на *Stevens-Johnson* и за изостряне или активиране на системен лупус еритематодес при употребата на тиазиди.

Ангингедем

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори е съобщено за ангингедем. Ако се появи ларингеален стридор или ангингедем на лицето, крайниците, усните, езика или глотиса, терапията трябва да се преустанови незабавно и пациента да бъде лекуван по подходящ начин, в съответствие с установената медицинска практика, както и внимателно наблюдаван до



изчезване на подуването. В случаите, когато подуването е ограничено до лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение; антихистамини може да са от полза за облекчаване на симптомите. Ангиоедем, при който е обхванат ларинкса може да е фатален. В случаите, когато са обхванати езика, глотиса или ларинкса, което е възможно да причини обструкция на дихателните пътища, трябва да се приложи незабавно подходящо лечение, напр. разтвор на адреналин 1: 1 000 (0,3 до 0,5) подкожно..

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, които не е свързани с лечение с АСЕ инхибитори е възможно да са изложени на повишен риск от ангиоедем, докато приемат АСЕ инхибитор (виж т. 4.3).

Интестинален ангиоедем

Съобщено е за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Тези пациенти са имали коремна болка (със или без гадене или повръщане); в някои случаи не е имало предшестваща анамнеза за ангиоедем на лицето и C-1 естеразните нива са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, включващи абдоминално КТ сканиране или ултразвук, или при хирургична интервенция, като симптомите изчезват след спиране на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциалната диагноза на пациенти на АСЕ инхибитори, оплакващи се от коремна болка.

Етнически разлики

Съобщено е, че честотата на поява на ангиоедем е по-висока при чернокожи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, отколкото при нечернокожи. Трябва също да се отбележи, че при контролирани клинични проучвания АСЕ инхибиторите оказват по-слаб ефект върху кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи.

Хемодиализа и афезера на липопротеини с ниска плътност (LDL)

Много е вероятно, пациенти, диализирани с високопропускливи полиакрилонитрилни ('AN 69') мембрани да проявят анафилактоидни реакции, ако са лекувани с АСЕ инхибитори. Поради тази причина комбинацията трябва да се избягва или чрез използване на различни антихипертензивни продукти или различни мембрани. Подобни реакции се наблюдават и по време на липопротеини с ниска плътност (LDL) с декстранов сулфат. Този метод, следователно не бива да се използва при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори.

Нарушения в серумните електролити

Пациентите, приемащи квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъдат наблюдавани за клинична проява на признаци, свързани с нарушения във водния или електролитния баланс. При тези пациенти трябва да се предприеме периодично проследяване на серумните електролити (особено на натрия и калия). Тъй като квинаприл понижава продукцията на алдостерон, комбинирането му с хидрохлоротиазид може да намали предизвиканата от диуретици хипокалиемия.

Противоположните въздействия на квинаприл и хидрохлоротиазид върху серумния калий при много от пациентите почти ще се урівновесят, така че няма да се наблюдава краен ефект върху серумния калий. При други пациенти единия или другия ефект може да доминира и някои от тях да имат нужда от калиеви добавки. Първоначално и периодично определяне на серумните електролити на подходящи интервали трябва да се предприемат, за да се разкрият вероятни електролитни нарушения.

Хипокалиемия

Лечението с тиазидни диуретици може да доведе до хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тези нарушения понякога могат да се проявят с един или няколко от следните признаци: сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене, объркване, припадъци и повръщане. Хипокалиемията също така може да сенсibiliзира или засили реакциите на сърцето по отношение токсичните ефекти на дигиталис. Рискът от



хипокалиемия е по-голям при пациенти с цироза на черния дроб, пациенти с усилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти на съвместна терапия с кортикостероиди или АДКХ (виж т 4.5).

Хиперкалиемия

На пациентите трябва да бъде обяснено да не използват калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта без да се консултират с техния лекар (виж. т 4.5).

Хипогликемия и диабет

При пациенти, страдащи от диабет, АСЕ инхибиторите могат да повишат инсулиновата чувствителност и са били асоциирани с хипогликемия при пациенти, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин. Контролът на кръвната захар трябва да бъде внимателно мониториран (виж. т 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза

Агранулоцитоза и потискане функцията на костния мозък се свързват с АСЕ инхибиторите в редки случаи при пациенти с неусложнена хипертония, но по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено със съпътстващо заболяване на съединителната тъкан, при което съвместно се употребяват имunosупресивни или други средства, които могат да доведат до неутропения/агранулоцитоза. Пациентите трябва да бъдат предупреждени да съобщават своевременно за всяка проява на инфекция (напр. възпалено гърло, висока температура), тъй като това може да бъде признак на неутропения (виж т. 4.5).

Рядко е съобщавано за агранулоцитоза по време на лечение с квинаприл. Както и при останалите АСЕ инхибитори трябва да се има предвид проследяване на броя на белите кръвни клетки при пациенти с колагеноза на съдовете и/или бъбречно заболяване.

Операции, анестезия

При пациенти, подложени на големи операции или по време на анестезия със средства, предизвикващи хипотония, квинаприл може да блокира образуването на ангиотензин – II, в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Ако възникне хипотония, за която се смята, че е следствие на този механизъм, тя може да бъде компенсирана чрез увеличаване на обема.

Бременност

Лечение с АСЕ инхибитори не трябва да се започва по време на бременност. При пациентките планиращи да забременеят, терапията с АСЕ инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

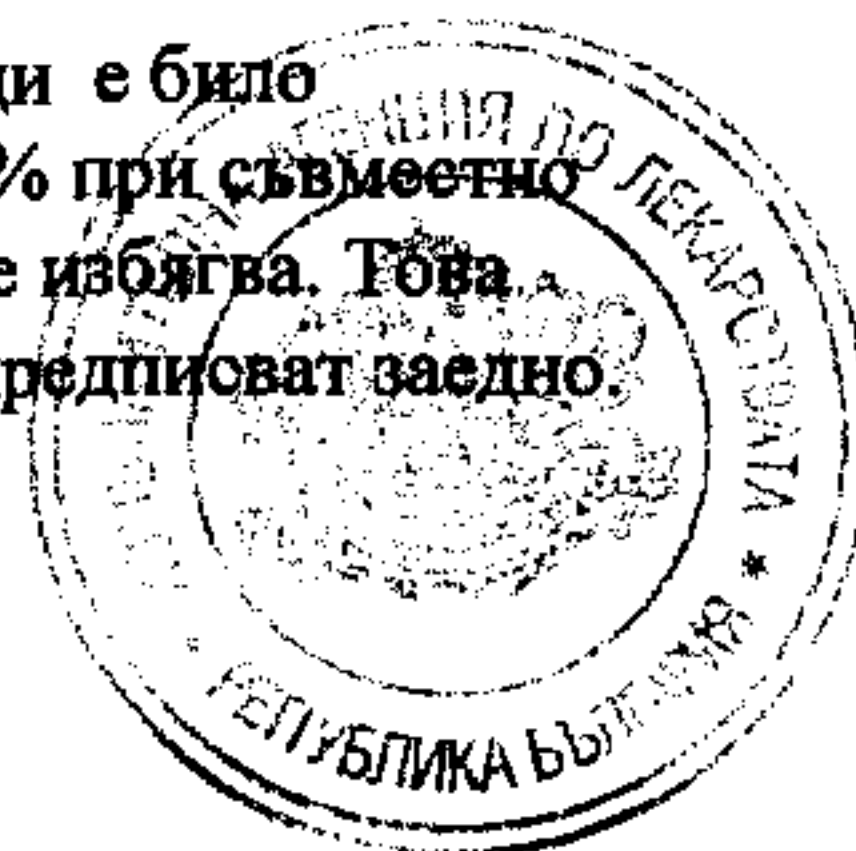
Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетрациклин и други лекарствени продукти, които взаимодействат с магнезий

Поради наличието на магнезий в лекарствената форма, при здрави доброволци е било демонстрирано, че квинаприл намалява абсорбцията на тетрациклин с 28-37% при съвместно приложение. Препоръчва се едновременното приложение с тетрациклин да се избягва. Това взаимодействие трябва да се има предвид, ако квинаприл и тетрациклин се предписват заедно.



Средства повишаващи серумния калий

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа тиазиден диуретик, който увеличава екскрецията на калий с урината, но също така съдържа и АСЕ инхибитор, който запазва калия, чрез понижаване на алдостероновите нива. Не се препоръчва рутинното приложение на калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки, тъй като това може да доведе до повишение на серумния калий.

Други диуретици

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа диуретик. Съвместната употреба на друг диуретик може да има адитивен ефект. Също така, при пациенти, приемащи диуретици, особено такива с хиповолемия и/или намалено количество на сол, може да настъпи прекомерно понижаване на кръвното налягане при започване на терапията или при увеличаване на дозата на АСЕ инхибитора.

Други антихипертензивни средства

Възможно е да настъпи адитивен ефект или потенциране, при комбиниране на квинаприл/хидрохлоротиазид с други антихипертензивни средства като нитрати или вазодилататори.

Операции/анестезия

Въпреки че, няма налични данни, които да доказват взаимодействие между квинаприл и средствата за анестезия, предизвикващи хипотония, трябва да се подхожда с повишено внимание в случаите, когато пациента е подложен на голяма операция или анестезия, тъй като за АСЕ инхибиторите е установено, че блокират образуването на ангиотензин – II, в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Това може да доведе до хипотония, която може да се коригира чрез увеличаване на обема.

Тиазидите може да понижат артериалния отговор към норадреналин. При спешни операции средствата, приемани преди анестетиците и анестетиците трябва се прилагат в ниски дози. Тиазидите могат да повишат отговора към тубокурарин.

Литий

По принцип литий не трябва да се прилага с диуретици. Диуретиците понижават бъбречния клирънс на литий и увеличават значително риска от литиева токсичност. Повишени серумни нива на литий, както и симптоми на литиева токсичност, са били съобщени при пациенти получаващи съвместна терапия с литий и АСЕ инхибитор, в резултат на загубата на натрий, причинена от двете средства. При квинаприл/хидрохлоротиазид риска от литиева токсичност може да е повишен. Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага с повишено внимание, като се препоръчва често проследяване на серумните нива на лития.

Кортикостероиди/АКТХ

Наблюдавана е засилена загуба на електролити, особено хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ)

При някои пациенти приложението на НСПВ средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на бримковите, калий-съхраняващите и тиазидните диуретици, както и антихипертензивното действие на АСЕ инхибиторите. Поради тази причина, когато квинаприл/хидрохлоротиазид и НСПВ средства се използват съвместно пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, за да се установи дали е постигнат желаният ефект на квинаприл/хидрохлоротиазид. Освен това е било описано, че НСПВ и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект по отношение на повишаването на серумния калий и може



да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими и настъпват особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция.

Алопуринол, цитостатични и имunosупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид

Съвместното приложение с ACE инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

Алкохол, барбитурати или наркотични средства

Може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

Лекарствени продукти, асоциирани с torsades de pointes

Поради потенциалния риск от хипокалиемия е необходимо повишено внимание, когато хидрохлоротиази се прилага заедно с лекарствени продукти, като дигиталисови гликозиди или средства, асоциирани с *torsades de pointes*

Антиациди

Антиацидите могат да понижат бионаличността на квинаприл/хидрохлоротиазид.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални хипогликемични средства и инсулин)

При пациенти с диабет ACE инхибиторите могат да повишат инсулиновата чувствителност и са били асоциирани с хипогликемия при пациенти, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин. Контролът на кръвната захар трябва да бъде внимателно мониториран (виж. т 4.4).

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

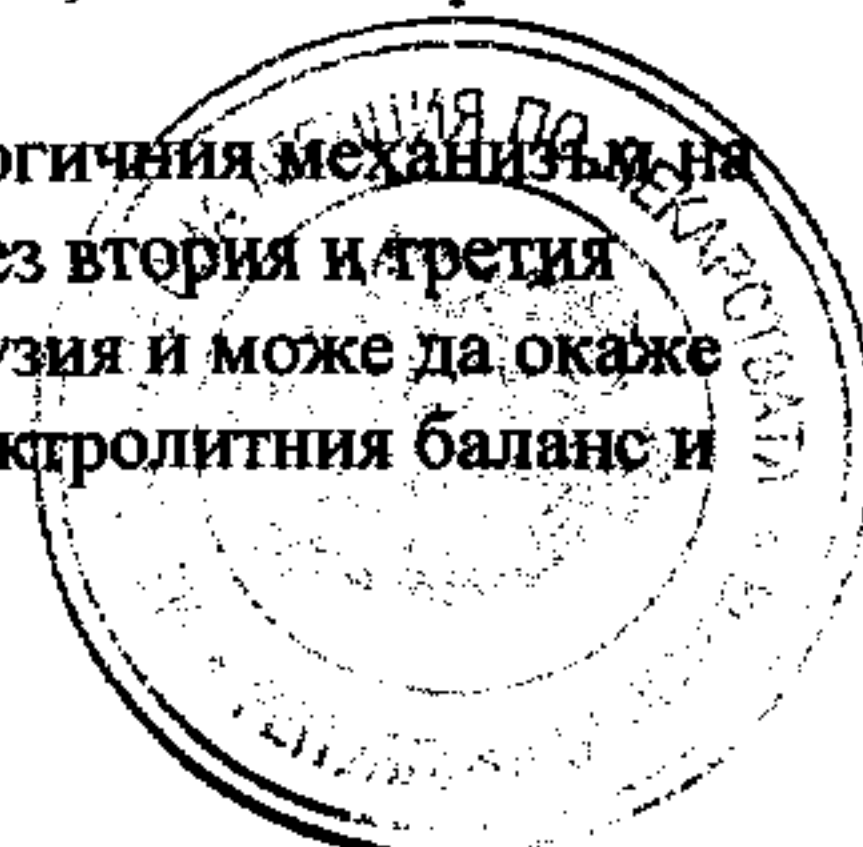
Квинаприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва по време на първия триместър на бременността (вж. точка 4.4) и е противопоказан по време на втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологични данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори по време на първия триместър от бременността не са били убедителни, но леко повишаване на риска не може да бъде изключено. При пациентките планиращи бременност, терапията с ACE инхибитори трябва да се замени с алтернативно антихипертензивно лечение, което има установен профил на безопасност при употреба по време на бременност, освен ако не се счита за крайно необходима. При установяване на бременност, лечението с ACE инхибитори трябва да бъде спряно незабавно и, ако е уместно, трябва да бъде започната алтернативна терапия. Известно е, че терапията с ACE инхибитор по време на втория и третия триместър причинява фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. също 5.3 „Предклинични данни за безопасност”). В случай на експозиция на ACE инхибитор през втория триместър на бременността се препоръчва проверка на бъбречната функция и черепа чрез ултразвук. Новородени, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да бъдат стриктно наблюдавани за хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

Хидрохлоротиазид:

Опитът с прием на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид може да се очаква, че при приемът му през втория и третия триместър на бременността ще компрометира фето-плацентарната перфузия и може да окаже ефекти върху плода и новороденото като иктер, нарушения на водно-електролитния баланс и



тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при отоци по време на бременност, гестационна хипертония или прееклампсия поради риска от понижен плазмен обем и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на болестта.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при есенциална хипертония при бременни жени освен в редки случаи, когато не може да се приложи никакво друго лечение.

Кърмене

Ограничените фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2).

Въпреки че тези концентрации изглежда са клинично незначими, използването на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо по време на кърмене не се препоръчва за недоносените бебета, както и за първите няколко седмици след раждането, заради хипотетичния риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради липса на достатъчен клиничен опит.

При по-голямо бебе употребата на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо от кърмещи майки може да се обмисли, ако това лечение е необходимо за майката и детето се наблюдава за всякакви неблагоприятни последици.

Хидрохлоротиазид:

При хора хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малко количество. Тиазидите във високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират образуването на кърма.

Използването на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо по време на кърмене не се препоръчва. Използването на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо по време на кърмене трябва да се поддържа възможно най-ниската доза

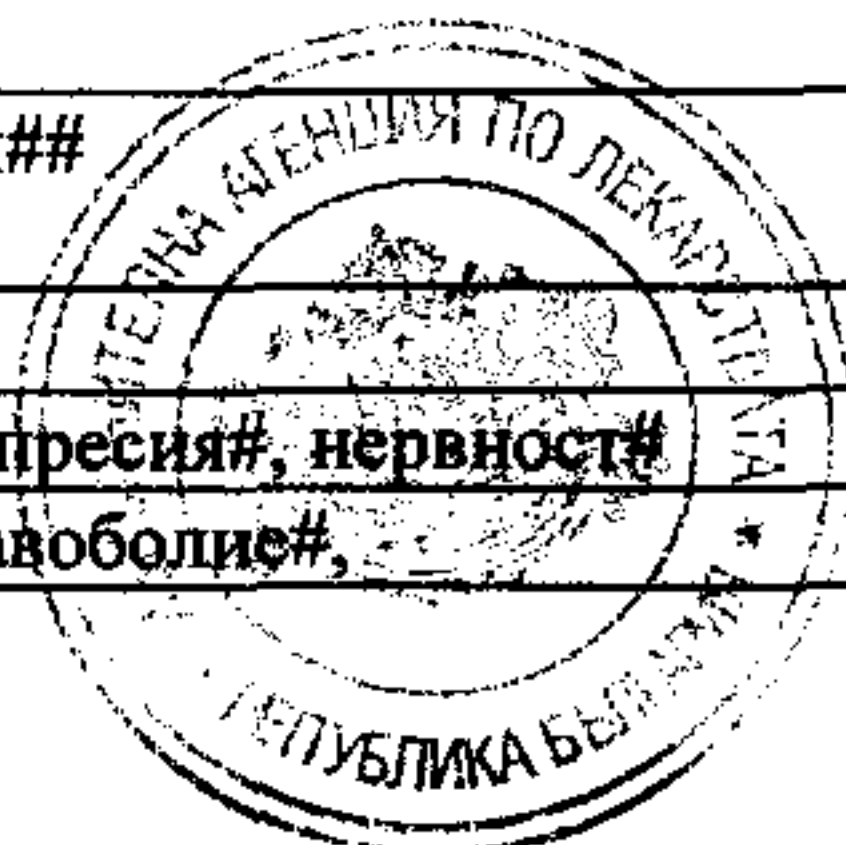
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за извършване на дейности, като работа с машини или управление на моторно преворно средство може да е нарушена.

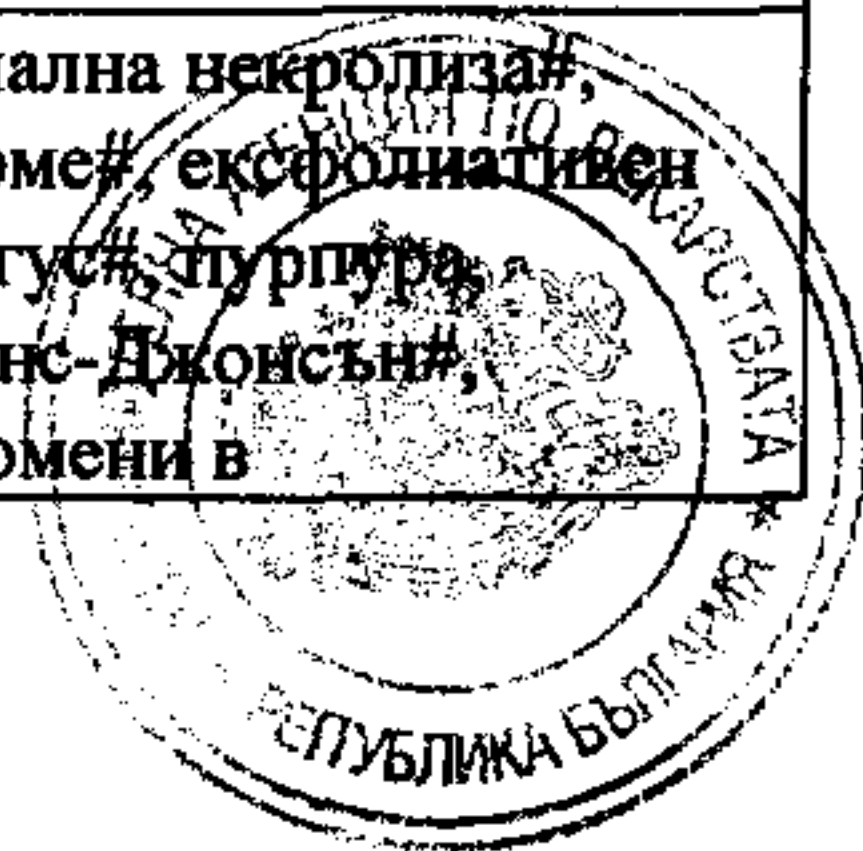
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани и съобщени по време на лечение с квинаприл/хидрохлоротиазид със съответната честота на поява: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органи класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Агранулоцитоза## хемолитична анемия# неутропения## тромбоцитопения#
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактоидна реакция#
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия##
Психични нарушения	Чести	Безсъние#
	Нечести	Объркване#, депресия#, нервност#
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване#, главоболие#,



		сомнолентност#,
	Нечести	Парестезия# Преходни исхемични атаки# синкоп, нарушения във вкусовите възприятия,
	Редки	Нарушение на равновесието
	С неизвестна честота	Церебрален кръвоизлив#
Нарушения на очите	Нечести	Амблиопия#
	Много редки	Смущения в зрението#
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус#, световъртеж#
Сърдечни нарушения	Чести	Инфаркт на миокарда#
	Нечести	Ангина пекторис##, тахикардия#, палпитации#
	С неизвестна честота	Аритмия
Съдови нарушения	Чести	Вазодилатация#
	Нечести	Хипотония#, синкоп#
	С неизвестна честота	Постурална хипотония#
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Бронхит, кашлица#, фарингит#, ринит#, инфекция на горните дихателни пътища
	Нечести	Диспнея#, синусит
	Редки	Еозинофилен пневмонит##, ангионевротичен оток#
	С неизвестна честота	Бронхоспазъм#
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка#, диария#, диспепсия#, гадене#, повръщане#
	Нечести	Флатуленция#, сухота в устата или гърлото#, промяна във вкусовите възприятия#
	Редки	Констипация, глосит
	Много редки	Илеус#, интестинален ангиоедем
	С неизвестна честота	Панкреатит#
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит#, холестатичен иктер#
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алопеция#, фоточувствителни реакции#, пруритус#, обрив#, ангиоедем##, обилно потене##
	Редки	Кожните изменения може да бъдат асоциирани с повишена температура, болка в мускулите и ставите (миалгия, артралгия, артрит), възпаление на съдовете (васкулит), подобен на псориазис обрив#
	Много редки	Уртикария#
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза#, еритема мултиформе#, екسفолитивен дерматит#, пемфигус#, пурпура, синдром на Стивънс-Джонсън#, серозит, някои промени в



		лабораторните показатели (еозинофилия# и/или повишени АНА титри#, ускорена СУЕ)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба#, миалгия#, хиперурикемия#, подагра
	Нечести	Артралгия#
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречна дисфункция#, протеинурия, инфекция на пикочните пътища
	С неизвестна честота	Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Импотентност#
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения#, болка в гърдите#, умора#
	Нечести	Повишена температура#, генерализиран оток #, #, периферен оток#
Изследвания	Чести	Повишен серумен креатинин#, повишен азот от кръвната уреа#*
	С неизвестна честота	Повишаване на нивата на холестерола# и триглицеридите#. Понижение на хематокрита# и на броя на белите кръвни клетки#, както и увеличение на чернодробните ензими и серумния билирубин. При пациенти с вродена Г-6-ФДХ недостатъчност са съобщени отделни случаи на хемолитична анемия#.
Инфекции и инфестации	Нечести	Вирусна инфекция
Нарушения на ендокринната система	Нечести	При пациенти с диабет тиазидите могат да променят инсулиновите нужди, като е възможно и развитие на латентен диабет#

* Подобни повишения е по-вероятно да настъпят при пациенти на съвместна терапия с диуретик, отколкото при такива на монотерапия с квинаприл. Наблюдаваните повишения обикновено са обратими при продължителна терапия.

#Нежелани лекарствени реакции, свързани с квинаприловия компонент, наблюдаваните честоти са при прием на квинаприл/хидрохлортиазид

Нежелани лекарствени реакции, свързани с квинаприловия компонент, наблюдаваните честоти са за квинаприл, нежеланите лекарствени реакции не са свързани с квинаприл/хидрохлортиазидния компонент.

Резултати от клинично-лабораторни изследвания:

Серумни електролити: (виж т.4.4).

Пикочна киселина в серума, глюкоза, магнезий, *BPI*, изследване на функцията на паращитовидните жлези и калций: (виж т. 4.4).

Хематологично изследване: (виж т.4.4).

4.9 Предозиране

Не са налични данни предозиране с квинаприл/хидрохлортиазид при хора.



Най-вероятните клинични прояви ще бъдат симптоми, които могат да се отдадат на предозиране при монотерапия с квинаприл, като тежка хипотония, обикновено лекувана чрез интравенозна инфузия на физиологичен разтвор.

Най-често наблюдаваните признаци и симптоми на предозиране при монотерапия с хидрохлоротиазид са причинени от загуба на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия, хипонатриемия) и дехидратация, в резултат на активната диуреза.

Няма налична специфична информация за лечение при предозиране с квинаприл/хидрохлоротиазид.

Хемодиализата и перитонеалната диализа имат минимален ефект върху елиминирането на квинаприл и квинаприлат. Лечението е симптоматично и поддържащо в съответствие с обичайната медицинска практика.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Квинаприл и диуретици, АТС код: C09BA06

Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо е фиксирана комбинация от АСЕ инхибитор – квинаприл и диуретик – хидрохлортиазид. Съвместното приложение на двете вещества, намалява артериалното налягане в по-по голяма степен, отколкото всеки един от компонентите, приложен самостоятелно. Квинаприл, подобно на останалите АСЕ инхибитори, противодейства на загубата на калий, която е присъща за хидрохлортиазид.

Квинаприл е предлекарство, което се хидролизира до квинаприлат – мощен, продължително действащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в плазмата и тъканите. 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 брадикинините. При клинични изпитвания е било установено, че квинаприл е липидно – неутрален и не оказва отрицателно въздействие върху метаболизма на глюкозата. Квинаприл намалява общото периферно и бъбречното артериално съпротивление.

Като цяло няма клинично значими промени в бъбречния кръвоток или скоростта на гломерулната филтрация. Квинаприлат понижава артериалното налягане в легнало, седнало или изправено положение. Максималният ефект се постига след 2 - 4 часа при приложение на препоръчаните дози. Достигането на максималният, понижаващ кръвното налягане ефект може да отнеме 2 до 4 седмици терапия при някои пациенти. Намаляване на лявокамерната хипертрофия е било наблюдавано при приложение на квинаприл в експериментални модели на хипертония при животни. Липсват данни за заболяемостта / смъртността.

Хидрохлортиазид и антихипертензивно средство, което увеличава 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. Съвместната употреба на квинаприл и хидрохлортиазид води до по-силен хипотензивен ефект, отколкото което и да е от двете средства, приложено самостоятелно като монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Квинаприл



Бионаличността на активния метаболит квинаприлат представлява 30-40% от приложената перорална доза квинаприл. Максималните плазмани концентрации се достигат приблизително след 2 часа. Абсорбцията на квинаприл не се повлиява от едновременното приемане на храна, но много високото съдържание на мазнини в храната може да я намали. Приблизително 97% от активното вещество се свързва с плазмените протеини. При многократно приложение квинаприлат има полуживот от 3 часа. Стационарно състояние се достига за 2-3 дни. Квинаприлат се екскретира непроменен основно през бъбреците. Кларънсът е 220 ml/min.

При пациенти с нарушена бъбречна функция полуживотът на квинаприлат се удължава и се повишават неговите плазмени концентрации. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция, концентрациите на квинаприлат са понижени, поради инхибиране на хидролизата на квинаприл.

След еднократна перорална доза от 20mg квинаприл, приложена при шест кърмещи жени съотношението между концентрациите в кърмата и плазмата (*Milk/Plasma ratio*) за квинаприл е било 0,12. Квинаприл не се открива в кърмата 4 часа след приложението на дозата. Концентрациите на квинаприл в кърмата са били под границата на отчитане ($< 5 \mu\text{g/L}$) във всеки един момент. Определено е, че кърмачетата биха получили около 1,6 % от майчината доза, изчислена спрямо телесното тегло.

Хидрохлоротиазид

Бионаличността му е 60-80%. Диуретичния ефект се проявява в рамките на 2 часа след приложението, с максимално действие настъпващо след 4 часа. Ефектът продължава 6-12 часа. Хидрохлоротиазид се екскретира непроменен през бъбреците. Средният плазмен полуживот е в границите на 5-15 часа.

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специален риск за хората, основано на конвенционалните изпитвания за токсичност при многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал. Не са проведени изпитвания по отношение на генотоксичността или канцерогенността на комбинацията (квинаприл/хидрохлоротиазид). Проучванията за репродуктивна токсичност при плъхове предполагат, че квинаприл и/или хидрохлоротиазид нямат неблагоприятно въздействие върху фертилитета и репродуктивните способности, както и че не са тератогенни. Установено е, че ACE инхибиторите като клас са фетотоксични (причиняват увреждане и/или смърт на фетуса), ако се прилагат през втория или третия триместър на бременността.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат

Магнезиев карбонат, тежък

Кросповидон (Тип А)

Повидон (K30)

Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката (Опадру розово)

Хипромелоза

Титанов диоксид (Е 171)

Хидроксипропилцелулоза



Макрогол 400
Железен оксид, червен (Е 172)
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

Опаковки с Полиамид/Al/PV/Al блистери, съдържащи: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 156, 250 и 500 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma Limited
Ares, Odyssey Business Park
West End Road
South Ruislip HA4 6QD
Обединеното кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

