

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Аккузид 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Accuzide 10 mg/12,5 mg film-coated tablets

Аккузид 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Accuzide 20 mg/12,5 mg film-coated tablets

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20050539/540
Разрешение №	31648-S, 25-11-2015
Одобрение №	...../.....

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 10 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (quinapril/hydrochlorothiazide).

Всяка таблетка съдържа 20 mg квинаприл и 12,5 mg хидрохлоротиазид (quinapril/hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

10 mg/12,5 mg филмирани таблетки: розови, елипсовидни, двойноизпъкнали, с делителна черта

20 mg/12,5 mg филмирани таблетки: розови, триъгълни, двойноизпъкнали, с делителна черта

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Аккузид е показан за лечение на хипертония при пациенти, при които е подходящо комбинирано лечение с квинаприл и диуретик (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

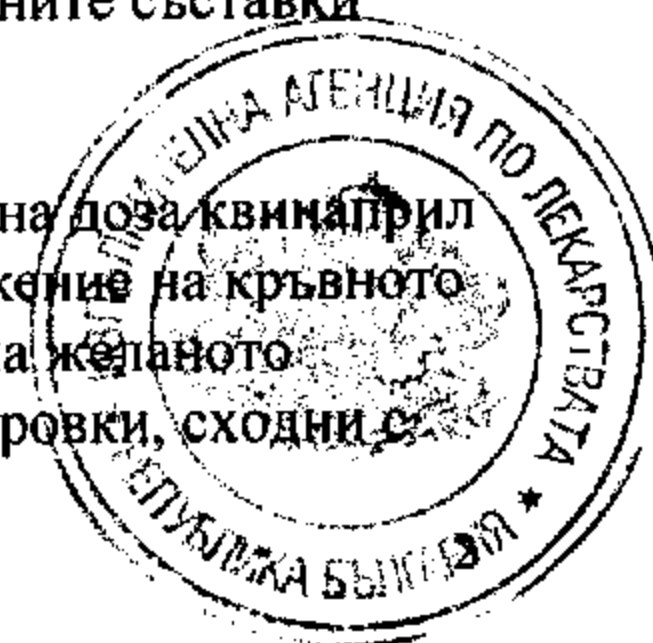
### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

При пациенти, които в момента не получават диуретик, независимо от това дали изобщо е провеждана монотерапия с квинаприл, препоръчителната начална доза квинаприл/хидрохлоротиазид е 10 mg/12,5 mg. След началния период на лечение дозата може да бъде увеличена на 20 mg/12,5 mg или 20 mg/25 mg, в зависимост от показанията. Ефективен контрол на кръвното налягане обикновено се постига с дозировка от 10 mg/12,5 mg до 20 mg/12,5 mg (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

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

При пациенти, които в момента получават диуретик, препоръчителната начална доза квинаприл е 5 mg, за да се намали до минимум възможността от прекалено голямо понижение на кръвното налягане. Дозировката трябва да бъде увеличавана постепенно до постигане на желаното понижение на кръвното налягане. Ако увеличението на дозите доведе до дозировки, сходни с



тези при комбинирания лекарствен продукт квинаприл/хидрохлоротиазид, може да се премине към лечение с него.

#### *Дозировка при бъбречно увреждане*

Квинаприл/хидрохлоротиазид не трябва да се използва 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 квинаприл и при нужда повишете дозата.

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

При необходимост от едновременно диуретично лечение при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) се предпочита прилагането на бримков, а не на тиазиден диуретик, в комбинация с квинаприл. Следователно, при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност квинаприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва.

#### *Употреба при пациенти в старческа възраст*

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

#### *Употреба при деца*

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти не са установени.

### **4.3 Противопоказания**

Аккузид е противопоказан при:

- пациенти със свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, включително с анамнеза за ангиодем, свързан с предшестващо лечение с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори)
- през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- пациенти с наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток
- пациенти с динамична обструкция на изхода на лявата камера
- пациенти с анурия или с тежка бъбречна дисфункция
- пациенти със свръхчувствителност към други лекарства, производни на сулфонамид
- едновременната употреба на Аккузид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

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

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

#### Реакции на свръхчувствителност

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

#### Хипотония



Квинаприл/хидрохлоротиазид може да причини симптоматична хипотония, обикновено не често от всяко от двете лекарства като монотерапия. Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с хипертония без усложнения. При хипертензивни пациенти, лекувани с квинаприл, е по вероятно да настъпи хипотония при състояния на обезводняване на пациентите – лечение с диуретици, бедна на сол диета, диализа, диария, повръщане или ако пациентът е с тежка, ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5).

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

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

При пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, със или без свързана бъбречна недостатъчност, антихипертензивната терапията с АСЕ инхибитори може да причини рязко понижаване на кръвното налягане, което може да бъде свързано с олигурия, азотемия и в редки случаи с остра бъбречна недостатъчност и смърт при такива пациенти. Лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се започне под строг медицински контрол. Пациентите трябва стриктно да се проследяват през първите 2 седмици от лечението, както и при всяко увеличаване на дозата.

#### Сърдечна недостатъчност/ Сърдечно заболяване

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), могат да се очакват промени в бъбречната функция при предразположени индивиди. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на РААС, лечението с квинаприл може да бъде свързано с олигурия и/или прогресираща азотемия и рядко с остра бъбречна недостатъчност и/или смърт (вж. точка 4.8).

#### Кашлица

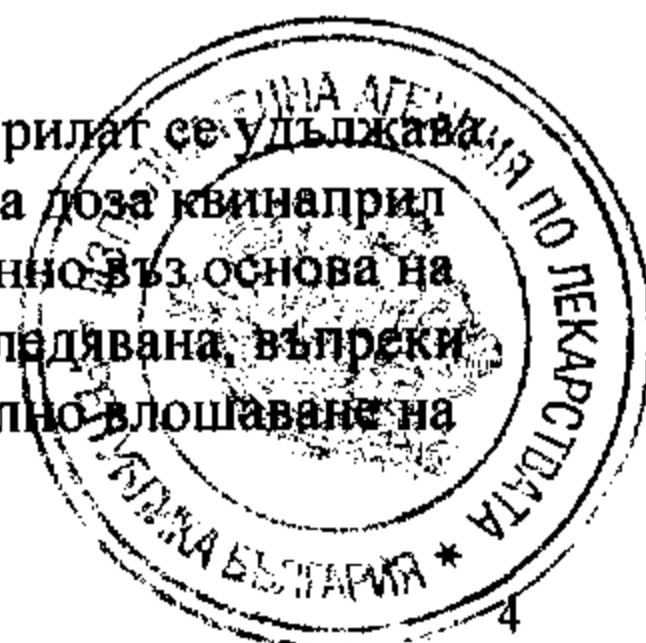
При употреба на АСЕ инхибитори, включително квинаприл, се съобщава за поява на кашлица. Кашлицата, свързана с употребата на АСЕ инхибитори, е непродуктивна, постоянна и отзвучава след спиране на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да бъде разглеждана като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

#### Бъбречно заболяване

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречно заболяване. При пациенти с тежко бъбречно заболяване тиазидите могат да провокират азотемия, а при пациенти с умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 10-20 ml/min) - тиазидите по правило са неефективни, като ефектите от повторни дози може да са кумулативни.

Няма достатъчно опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <10 ml/min). Преди да се започне лечение с АСЕ инхибитор трябва да се изключи наличието на стеноза на бъбречна артерия при пациенти с бъбречна трансплантация.

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



В клинични проучвания при хипертоници с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия са наблюдавани повишения на серумната урея (BUN, blood urea nitrogen) и серумния креатинин при някои пациенти след лечение с АСЕ инхибитор. Тези повишения почти винаги са били обратими след спиране на лечението с АСЕ инхибитора и/или диуретика. При такива пациенти бъбречната функция трябва да бъде проследявана през първите няколко седмици от началото на лечението (вж. точка 4.8).

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност, без изявено предшестващо бъбречно заболяване, са настъпили най-често леки и преходни повишения на серумната урея (BUN) и серумния креатинин (>1,25 пъти горната граница на нормата), особено когато квинаприл е даван едновременно с диуретик. Повишения на серумната урея (BUN) и серумния креатинин са наблюдавани при съответно 2% и 2% от пациентите с хипертония, на монотерапия с квинаприл и съответно при 4% и 3% от пациентите с хипертония, на лечение с квинаприл/хидрохлоротиазид. Тези повишения са по-вероятни при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. В тези случаи може да се наложи намаляване на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретик и/или квинаприл. Общата преценка на пациента с хипертония трябва винаги да включва оценка на бъбречната функция (вж. точка 4.2).

#### Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### Нарушена чернодробна функция

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

В редки случаи АСЕ инхибиторите се свързват със синдром, започващ като холестатична жълтеница и прогресиращ до фулминантна чернодробна некроза (в някои случаи фатална). Пациенти, при които по време на терапия с АСЕ инхибитор възникне жълтеница или отчетливо повишени чернодробни ензими, трябва да прекратят приема на квинаприл/хидрохлоротиазид и да бъдат подходящо проследени от лекар.

#### Свързани с имунитета лекарствени реакции/ Анафилактоидни реакции

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

При употребата на тиазиди са съобщавани синдром на Stevens Johnson и обостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

#### Ангиоедем на главата и шията



Съобщава се за ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително при 0,1% от пациентите, приемащи квинаприл. При поява на ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, езика или глотиса, лечението трябва да бъде спряно незабавно; пациентът трябва да бъде лекуван в съответствие с общоприетите медицински правила и наблюдаван внимателно до изчезване на отока. В случаите, когато едемът засяга само лицето и устните, състоянието обикновено преминава без лечение; антихистамините може да са от полза за облекчаване на симптомите. Ангиоедемът, засягащ ларинкса, може да бъде фатален. Засягането на езика, глотиса или ларинкса може да причини обструкция на дихателните пътища, затова в тези случаи трябва веднага да бъде приложено съответно лечение, включващо, но не само разтвор на адреналин (епинефрин) 1:1000 (0,3-0,5 ml) подкожно.

Пациенти, приемащи едновременно квинаприл и инхибитор на протеин, таргетен за рапамицин при бозайници (mammalian target of rapamycin, mTOR) (напр. темсиролимус), или инхибитор на дипептидилпептидаза-IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV) (напр. вилдаглиптин), може да са изложени на повишен риск от ангиоедем. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато пациент, приемащ АСЕ инхибитор, започне лечение и с инхибитор на mTOR или инхибитор на DPP-IV.

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

#### Интестинален ангиоедем

Съобщаваше за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. Клиниката при тези пациенти е била коремна болка (със или без гадене или повръщане), в някои случаи без предшестваща анамнеза за ангиоедем на лицето, а нивата на естераза С-1 са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез изследвания, включващи абдоминална компютърна томография или ултразвук, или по време на хирургична интервенция, като симптомите са отзвучали след спиране на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти с коремна болка, приемащи АСЕ инхибитори.

#### Етнически разлики

При чернокожи пациенти на лечение с АСЕ инхибитор се съобщава за по-висока честота на ангиоедем в сравнение с нечернокожи пациенти. Трябва да се отбележи, че в контролирани клинични изпитвания АСЕ инхибиторите имат по-слаб ефект върху артериалното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при нечернокожи пациенти. Честотата на ангиоедем при чернокожи и нечернокожи пациенти по време на лечение с квинаприл е изчислена в две големи открити клинични проучвания, оценяващи ефективността на квинаприл за лечение на хипертония. В едното проучване, включващо 1 656 чернокожи и 10 583 нечернокожи пациенти, честотата на ангиоедем, независимо от лечението с квинаприл, е била 0,3% при чернокожите пациенти и 0,39% при нечернокожите пациенти. В другото проучване (1 443 чернокожи и 9 300 нечернокожи пациенти) честотата на ангиоедем е била 0,55% при чернокожите пациенти и 0,17% при нечернокожите пациенти.

#### Хемодиализа и афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза)

Клиничният опит показва, че при пациенти на хемодиализа с използване на високопропускливи полиакрилонитрилни ('AN69') мембрани е по-вероятно да възникнат анафилактоидни реакции, ако се лекуват с АСЕ инхибитор. Ето защо тази комбинация трябва да бъде избягвана чрез употреба на алтернативни антихипертензивни лекарства или чрез алтернативни мембрани за хемодиализа. Подобни реакции са наблюдавани и при пациенти, приемащи АСЕ инхибитор по време на LDL-афереза с декстран-сулфат. Следователно този метод не бива да бъде използван при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори.

#### Отклонения в серумните електролити

Пациентите, които получават квинаприл/хидрохлоротизид, трябва да се проследяват за симптоми на индуциран от тиазидите водно-електролитен дисбаланс. При тези пациенти трябва да се извършва периодично изследване на серумните електролити (по-специално натрий и



калий). Тъй като квионаприл намалява производството на алдостерон, комбинацията с хидрохлоротизид може да сведе до минимум възможността от диуретично индуцирана хипокалиемия.

Както и при останалите ACE инхибитори, пациентите на монотерапия с квионаприл може да имат повишени нива на серумния калий. При клинични проучвания хиперкалиемия (серумен калий  $\geq 5,8$  mmol/l) се установява при приблизително 2% от приемащите квионаприл пациенти. Като цяло, повишените нива на серумен калий са отделни случаи, които са отшумявали въпреки продължителната терапия. По-малко от 0,1% от пациентите са прекратили терапията поради хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки, калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, за които е известно, че повишават нивата на серумния калий. Добавянето на калий-съхраняващи диуретици към квионаприл/хидрохлоротиазид, който има в състава си диуретик, не се препоръчва.

Противоположните ефекти на квионаприл и хидрохлоротиазид върху нивата на серумния калий приблизително ще се балансират взаимно при много пациенти, така че няма да има краен ефект по отношение на серумния калий. При други пациенти единият или другият ефект може да преобладава и някои пациенти могат все пак да се нуждаят от калиеви добавки. Серумните електролити трябва да се изследват в началото и периодично след това на подходящи интервали за установяване на възможен електролитен дисбаланс.

Вторичните дефицити на хлориди след тиазидна терапия са като цяло леки и изискват специфично лечение само при изключителни обстоятелства (напр. при чернодробно или бъбречно заболяване).

Екскрецията на калций се понижава от тиазиди. При малък брой пациенти на продължителна терапия с тиазиди са наблюдавани патологични промени в паратиреоидната жлеза, проявени с хиперкалциемия и хипофосфатемия. Не са наблюдавани по-сериозни усложнения на хиперпаратиреоидизъм (бъбречна литиаза, костна резорбция и пептична язва).

Тиазидите трябва да се прекъснат преди да се направят изследванията за паратиреоидната функция.

Тиазидите повишават екскрецията на магнезий с урината и може да доведат до хипомагнезиемия (вж. точка 4.5).

#### Други метаболитни нарушения

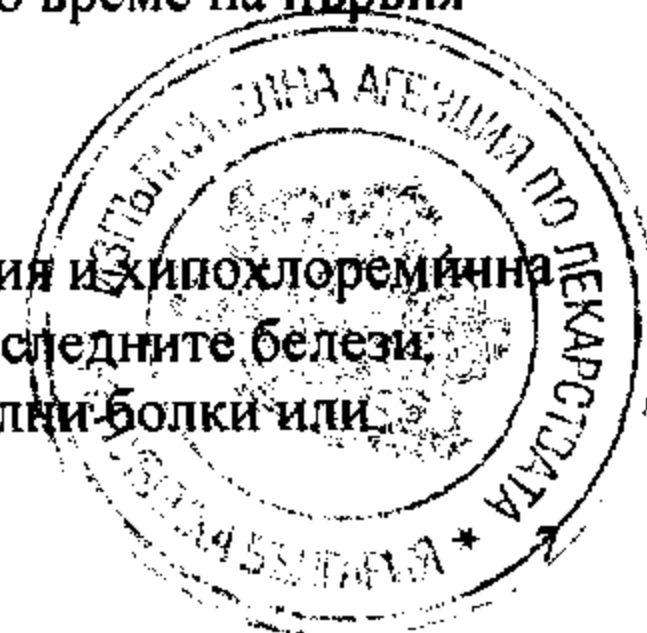
Тиазидните диуретици повишават серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. Тези ефекти обикновено са минимални, но при предразположени пациенти може да се провокира изявата на подагра или диабет.

#### Диабет

Индуцираната от тиазидния диуретик хипергликемия може да влоши контрола на кръвната захар. Намаляването на серумния калий увеличава глюкозния интолеранс. Да се мониторира гликемичния контрол, при нужда да се приемат калиеви добавки, за да се поддържат нивата на серумния калий, и да се адаптира лечението на диабета, ако е необходимо (вж. точка 4.5). При пациенти с диабет ACE инхибиторите могат да увеличат чувствителността към инсулин и се свързват с хипогликемия при лечение с инсулин или перорални хипогликемични средства. Гликемичният контрол трябва да бъде внимателно проследяван, особено по време на първия месец от лечението с ACE инхибитор (вж. точка 4.5).

#### Хипокалиемия

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 слабост, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене, обърканост, гърчове и повръщане. Хипокалиемията може също да повиши чувствителността или да засили реакцията на сърцето към токсичните действия на дигиталиса. Рискът от хипокалиемия е най-голям при пациенти с чернодробна цироза, с изразена диуреза, с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи едновременно лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН) или с други лекарства, за които е известно, че повишават риска от индуцирана от тиазидните диуретици хипокалиемия (вж. точка 4.5).

Хипонатриемията от разреждане може да възникне в горещо време при пациенти с отоци; подходящата терапия е ограничаване на приема на вода, а не прием на сол, с изключение на редките случаи, когато хипонатриемията е животозастрашаваща. При действителна загуба на сол, се избира подходяща заместителна терапия.

#### Хиперкалиемия

Трябва внимателно да се обмисли съпътстващо лечение, което може да доведе до повишение на нивата на серумния калий. Пациентите трябва да бъдат информирани да не използват калиеви добавки или заместители на солта, съдържащи калий, без да се посъветват с лекуващия си лекар (вж. точка 4.5).

#### Неутропения/агранулоцитоза

АСЕ инхибиторите се свързват рядко с агранулоцитоза и потискане на костния мозък при пациенти с неусложнена хипертония, но по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако имат заболяване на съединителната тъкан, свързано с едновременната употреба на имunosупресори или други лекарствени продукти, които могат да бъдат свързани с неутропения/агранулоцитоза.

Пациентите трябва да бъдат уведомени да съобщават незабавно всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, треска), тъй като това може да е белег на неутропения (вж. точка 4.5).

Агранулоцитозата е съобщавана рядко по време на лечение с квинаприл. Както при други АСЕ инхибитори, трябва да се обмисли мониториране на броя на белите кръвни клетки при пациенти с колагенно-съдово заболяване и/или бъбречно заболяване.

#### Хирургия/анестезия

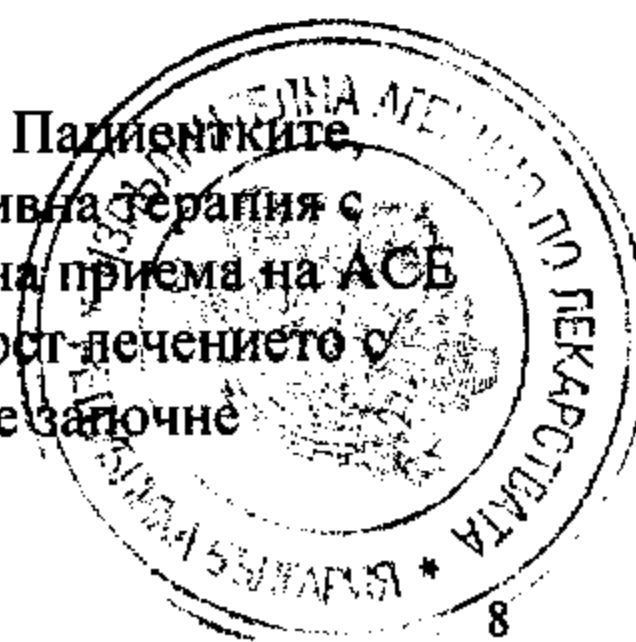
При пациенти, подложени на големи оперативни интервенции или по време на анестезия със средства, които предизвикват хипотония, квинаприл може да блокира образуването на ангиотензин II вторично на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако настъпи хипотония и се приеме, че се дължи на този механизъм,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

#### Остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома

Хидрохлоротиазид е сулфонамид и може да предизвика идиосинкретична реакция, която да доведе до остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват внезапно намаление на зрителната острота или болка в очите и обикновено възникват в рамките на часове до седмици от началото на терапията. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначалната мярка е преустановяване приема на хидрохлоротиазид възможно най-бързо. Ако вътреочното налягане остане извън контрол, може да е необходимо да се обмисли подходящо лекарствено или хирургично лечение. Рисковите фактори за развитие на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за сулфонамидна или пеницилинова алергия.

#### Бременност

Не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори по време на бременност. Пациентките, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативна антихипертензивна терапия с доказан профил на безопасност при бременност, освен ако продължаването на приема на АСЕ инхибитор не се счита за крайно необходимо. При установяване на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде прекратено незабавно и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).



### Лактоза

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

### Литий

Литият обикновено не трябва да бъде прилаган заедно с диуретици. Диуретиците намаляват бъбречния клирънс на лития и увеличават риска от литиева интоксикация (вж. точка 4.5).

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

### Тетрациклин и други лекарства, които взаимодействат с магнезий

Поради наличието на магнезиев карбонат в състава на лекарството, едновременно приложение на квинаприл и тетрациклин при здрави доброволци намалява абсорбцията на тетрациклин с 28-37%. Едновременното приложение с тетрациклин трябва да се избягва. Това взаимодействие трябва да се има предвид, когато се изписват едновременно квинаприл/хидрохлоротиазид и тетрациклин.

### Лекарства, повишаващи серумния калий

Квинаприл/хидрохлоротиазид съдържа тиазиден диуретик, който повишава уринната екскреция на калий, но също така съдържа АСЕ инхибитор, който запазва калия чрез намаляване нивата на алдостерон. Не е препоръчително рутинно да се добавят калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или други лекарства, за които е известно, че повишават нивата на серумния калий, тъй като това може да доведе до повишен серумен калий. При пациенти в старческа възраст или с нарушена бъбречна функция едновременното приложение на АСЕ инхибитор и сулфаметоксазол/триметоприм е свързано с тежка хиперкалиемия, за която се смята, че се дължи на триметоприм. Затова трябва да се внимава при едновременно приложение на продукти, съдържащи квинаприл/хидрохлоротиазид и триметоприм, и да се наблюдават нивата на серумния калий.

### Дигоксин

Електролитните нарушения, индуцирани от тиазидния диуретик, напр. хипокалиемия и хипомагнезиемия увеличават риска от дигоксинова токсичност, което може да доведе до фатални аритмии (вж. точка 4.4).

### Други диуретици

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

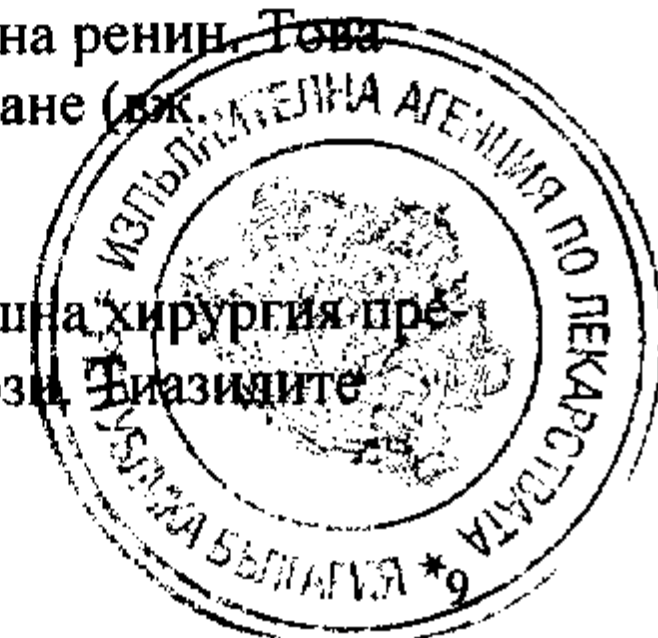
### Други антихипертензивни лекарства

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

### Хирургия/анестезия

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

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





### Литий

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

### Кортикостероиди, адренкортикотропен хормон (АСТН)

Наблюдавана е повишена загуба на електролити, особено хипокалиемия.

### Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС), включително селективни циклооксигеназа-2 инхибитори (СОХ-2 инхибитори)

При пациенти в старческа възраст, с намален обем на телесните течности (включително тези на диуретична терапия) или с компрометирана бъбречна функция, едновременното приложение на НСПВС, включително селективни СОХ-2 инхибитори, и АСЕ инхибитори, включително квинаприл, може да доведе до влошаване на бъбречната функция, като е възможна и остра бъбречна недостатъчност. Тези ефекти обикновено са обратими. При пациенти, приемащи квинаприл и НСПВС, бъбречната функция трябва да се проследява периодично.

При някои пациенти приложението на НСПВС може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на бримковите, калий-съхраняващите и тиазидните диуретици. и може да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите. Затова, когато се прилага квинаприл/хидрохлоротиазид едновременно с НСПВС, пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да се определи дали се постига желаният ефект на квинаприл/хидрохлоротиазид. Допълнително е описано, че НСПВС и АСЕ инхибитори имат адитивен ефект върху повишението на серумния калий, като бъбречната функция може да намалява.

### Средства, инхибиращи mTOR или DPP-IV

Пациенти, приемащи едновременно квинаприл с инхибитор на протеин, таргетен за рапамицин при бозайници (mTOR) (напр. темсиролимус), или с инхибитор на дипептидилпептидаза-IV (DPP-IV) (напр. вилдаглиптин), може да са изложени на повишен риск от ангиоедем. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато пациент, приемащ АСЕ инхибитор, започне лечение и с инхибитор на mTOR или инхибитор на DPP-IV.

### Алопуринол, цитостатици и имunosупресори, системни кортикостероиди или прокаинамид

Едновременното приложение с АСЕ инхибитори може да увеличи риска от левкопения.

### Алкохол, барбитурати или наркотични средства

Може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

### Лекарствени продукти, свързани с torsade de pointes

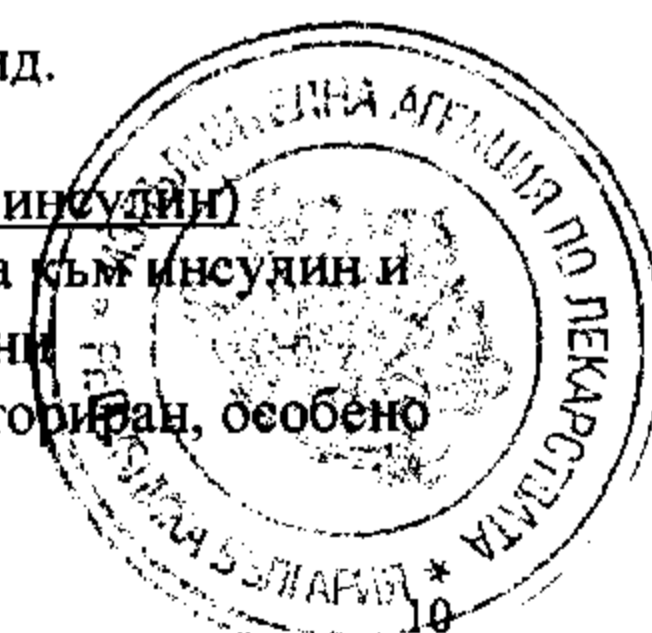
Поради потенциалния риск от хипокалиемия трябва да се обърне внимание, когато хидрохлоротиазид се прилага едновременно с лекарства, като дигиталисови гликозиди или лекарствени продукти, свързани с torsade de pointes.

### Антиациди

Антиацидите могат да намалят бионаличността на квинаприл/хидрохлоротиазид.

### Антидиабетни лекарствени продукти (перорални хипогликемични лекарства и инсулин)

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



през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор, да се приемат калиеви добавки, за да поддържате нивата на серумния калий, и да се адаптира лечението на диабета (вж. точка 4.4).

#### Пресорни амини (напр. норепинефрин)

При съвместното приложение с тиазиден диуретик отговорът към пресорни амини намалява, но не до степен да попречи на тяхната употреба.

#### Недеполяриращи мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Наблюдава се увеличен отговор към мускулни релаксанти.

#### Анион-обменни смоли

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена от средства, като холестирамин и колестипол, повлияващи анионния обмен. Единични дози от тези средства свързват хидрохлоротиазид и намаляват абсорбцията му от стомашно-чревния тракт съответно до 85% и 43%.

#### Други лекарствени продукти

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия, когато квинаприл се прилага едновременно с пропранолол, дигоксин или циметидин.

Антикоагулантният ефект на еднократна доза варфарин (измерен, чрез протромбиново време) не се променя значително след едновременното му приложение с квинаприл два пъти дневно.

Едновременното прилагане на многократни дози от 10 mg аторвастатин с 80 mg квинаприл води до незначителна промяна на фармакокинетичните параметри в равновесно състояние на аторвастатин.

#### Двойна блокада на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС):

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1). Пациенти на квинаприл/хидрохлоротиазид и други лекарства, повлияващи РААС, трябва да бъдат внимателно проследявани за промени в кръвното налягане, бъбречната функция и стойностите на електролитите.

Да не се прилага алискирен съвместно с квинаприл/хидрохлоротиазид при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

#### Лекарства за лечение на подагра (алопуринол, урикозурични лекарства, ксантин оксидазни инхибитори)

Индуцираната от тиазидния диуретик хиперурикемия може да влоши контрола на подагра с алопуринол и пробеницид. Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и алопуринол може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

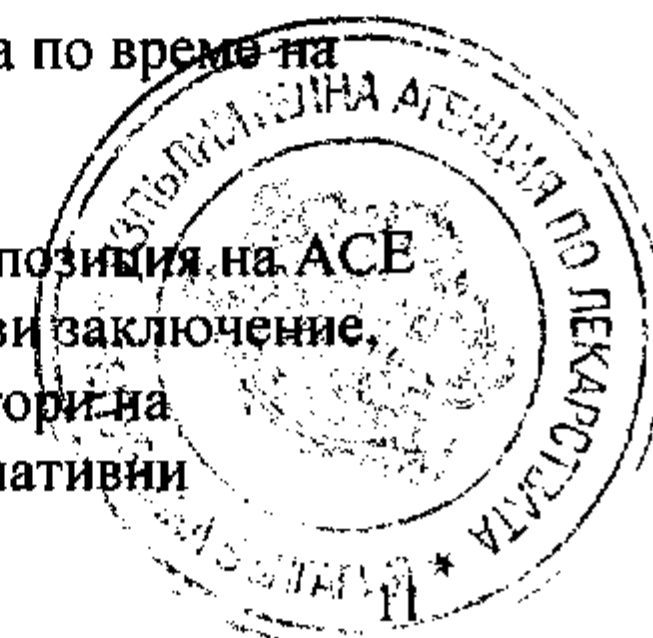
## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

#### *АСЕ инхибитори*

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

От епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не може да се направи заключение, но не може да се изключи леко повишаване на риска. Лечението с АСЕ инхибитори на пациентки, планиращи бременност, трябва да бъде сменено с подходящи алтернативни



антихипертензивни терапии с доказан профил на безопасност за употреба при бременност, освен ако продължаването на приема на АСЕ инхибитор не се счита за крайно необходимо. Когато се установи бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се прекрати и, ако е уместно, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на терапия с АСЕ инхибитор по време на втория и третия триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (вж.точка 5.3.) Ако е приет АСЕ инхибитор от втория триместър на бременността, се препоръчва да се направи ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж.точки 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид*

Опитът с употреба на хидрохлоротиазид по време на бременност е ограничен, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Поради механизма на фармакологично действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба през втория и третия триместър на бременността може да компрометира фетоплацентарната перфузия и може да причини фетални и неонатални усложнения, като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при оток и хипертония по време на бременност или прееклампсия поради риска от намален обем на плазмата и плацентарна хипоперфузия, без да има благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при есенциална хипертония при бременни жени, освен в редки случаи, когато не може да се използват други терапии.

#### Кърмене

##### *Квинаприл*

Ограничени фармакокинетични данни показват много ниски концентрации в кърмата (вж. точка 5.2). Въпреки че тези концентрации изглежда нямат клинична значимост, употребата на Аккузид по време на кърмене не се препоръчва при недоносени деца и в първите няколко седмици след раждане, поради предполагаемия риск от сърдечно-съдови и бъбречни ефекти и поради това, че няма достатъчно клиничен опит.

При кърмачета на по-голяма възраст, употребата на Аккузид от кърмеща майка може да се обмисли, ако това лечение е необходимо за майката и детето бъде наблюдавано за поява на нежелани реакции.

##### *Хидрохлоротиазид*

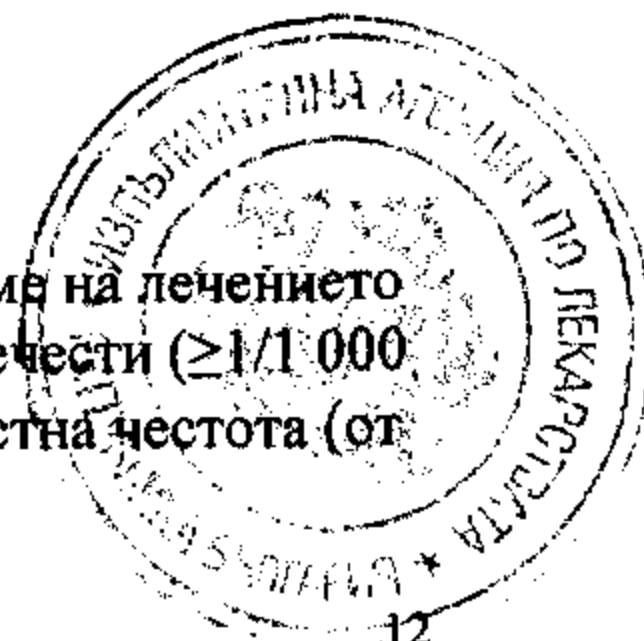
Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малки количества. Високи дози тиазиди, предизвикващи засилена диуреза, могат да потиснат образуването на кърма. Употребата на Аккузид по време на кърмене не се препоръчва. Ако Аккузид се използва по време на кърмене, трябва да се прилагат възможно най-ниски терапевтични дози.

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

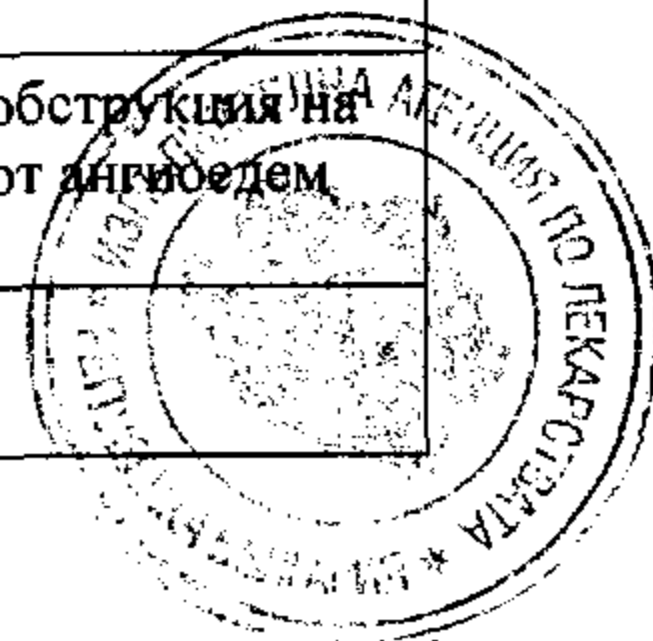
Способността за извършване на дейности, като работа с машини или шофиране, може да бъде нарушена, особено при започване на лечението с Аккузид.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

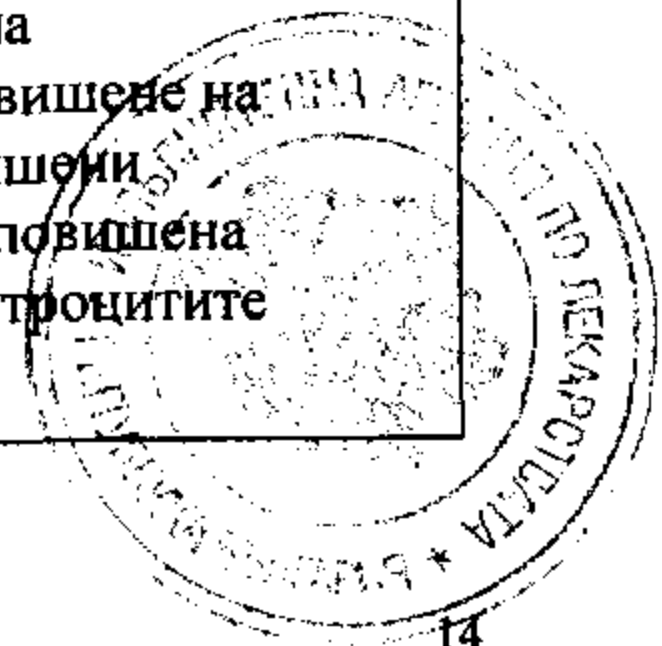
Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с Аккузид със следната честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести	Бронхит, инфекция на горните дихателни пътища, фарингит <sup>#</sup> , ринит <sup>#</sup>
	Нечести	Вирусна инфекция, инфекция на пикочните пътища, синусит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Агранулоцитоза <sup>##</sup> , хемолитична анемия <sup>#∞</sup> , неутропения <sup>##</sup> , тромбоцитопения <sup>#</sup> , еозинофилия <sup>#</sup>
Нарушения на имунната система	Неизвестна	Анафилактична реакция <sup>#</sup>
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия <sup>##</sup> , подагра <sup>#</sup> , хиперурикемия <sup>#</sup>
	Нечести	Нарушен глюкозен толеранс
Психични нарушения	Чести	Безсъние <sup>#</sup>
	Нечести	Обърканост <sup>#</sup> , депресия <sup>#</sup> , нервност <sup>#</sup>
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване <sup>#</sup> , главоболие <sup>#</sup> , сънливост <sup>#</sup>
	Нечести	Транзиторна исхемична атака <sup>#</sup> , синкоп <sup>#</sup> , парестезия <sup>#</sup> , променен вкус <sup>#</sup>
	Редки	Нарушение на равновесието
	С неизвестна честота	Мозъчно-съдов инцидент <sup>#</sup>
Нарушения на очите	Нечести	Амблиопия <sup>#</sup>
	Много редки	Замъглено зрение <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Остра миопия и остра закритоъгълна глаукома
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж <sup>#</sup> , шум в ушите <sup>#</sup>
Сърдечни нарушения	Чести	Стенокардия <sup>##</sup> , тахикардия <sup>#</sup> , сърцебиене <sup>#</sup>
	Нечести	Миокарден инфаркт <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Аритмия
Съдови нарушения	Чести	Вазодилатация <sup>#</sup>
	Нечести	Хипотония <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония <sup>#</sup>
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица <sup>#</sup>
	Нечести	Диспнея <sup>#</sup> , сухота в гърлото
	Редки	Еозинофилна пневмония <sup>##</sup> , обструкция на горните дихателни пътища от ангиодем (може да бъде фатална) <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Бронхоспазъм <sup>#</sup>



<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Чести	Повръщане <sup>#</sup> , диария <sup>#</sup> , диспепсия <sup>#</sup> , абдоминална болка <sup>#</sup> , гадене <sup>#</sup>
	Нечести	Метеоризъм <sup>#</sup> , сухота в устата
	Редки	Констипация, глосит
	Много редки	Илеус <sup>#</sup> , ангиоедем на тънките черва
	С неизвестна честота	Панкреатит <sup>#</sup>
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	С неизвестна честота	Хепатит <sup>#</sup> , холестатична жълтеница <sup>#</sup>
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Нечести	Алоpecia <sup>#</sup> , реакция на фоточувствителност <sup>#</sup> , сърбеж <sup>#</sup> , обрив <sup>#</sup> , ангиоедем <sup>##</sup> , повишено изпотяване <sup>##</sup>
	Редки	Кожни промени, които могат да са свързани с треска, мускулна и ставна болка (миалгия, атралгия, артрит), съдово възпаление (васкулит), псориазис-подобен дерматит <sup>#</sup>
	Много редки	Уртикария <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза <sup>#</sup> , еритема мултиформе <sup>#</sup> , ексфолиативен дерматит <sup>#</sup> , пемфигус <sup>#</sup> , пурпура, синдром на Stevens-Johnson <sup>#</sup>
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Чести	Болки в гърба <sup>#</sup> , миалгия <sup>#</sup>
	Нечести	Атралгия <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Системен лупус еритематодес
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	Нечести	Бъбречно нарушение <sup>#</sup> , протеинурия
	С неизвестна честота	Тубуло-интерстициален нефрит
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	Нечести	Еректилна дисфункция <sup>#</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Чести	Умора <sup>#</sup> , отпадналост <sup>#</sup> , болка в гърдите <sup>#</sup>
	Нечести	Генерализиран оток <sup>#</sup> , температура <sup>#</sup> , периферен оток <sup>#</sup>
	С неизвестна честота	Серозит
<b>Изследвания</b>	Чести	Повишен креатинин в кръвта <sup>#</sup> , повишена урея в кръвта <sup>**</sup>
	С неизвестна честота	Повишен холестерол в кръвта <sup>#</sup> , повишени триглицериди в кръвта <sup>#</sup> , намален хематокрит <sup>#</sup> , повишение на чернодробните ензими, повишение на серумния билирубин, повишени антинуклеарни антитела <sup>#</sup> , повишена скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)



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

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

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

∞ При пациенти с вроден G-6-PDH дефицит са съобщавани отделни случаи на хемолитична анемия<sup>#</sup>.

Резултати от клинични лабораторни изследвания:

Серумни електролити (вж. точка 4.4)

Серумни нива на пикочна киселина, глюкоза, магнезий, протеин-свързан йод (PBI), паратиреоидни функционални тестове и калций (вж. точка 4.4).

Хематологичен тест (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9. Предозиране**

Няма налични данни за предозиране с Аккузид при хора.

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

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

Няма специфична информация за лечение на предозирането с квинаприл/хидрохлоротиазид.

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

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Лекарства, действащи върху ренин-ангиотензиновата система, ACE инхибитори и диуретици  
АТС код: C09BA06



Аккузид представлява таблетка с фиксирана комбинация, която съчетава АСЕ инхибитор, квинаприл хидрохлорид, и диуретик, хидрохлоротиазид (HCTZ).

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

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

#### Механизъм на действие

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

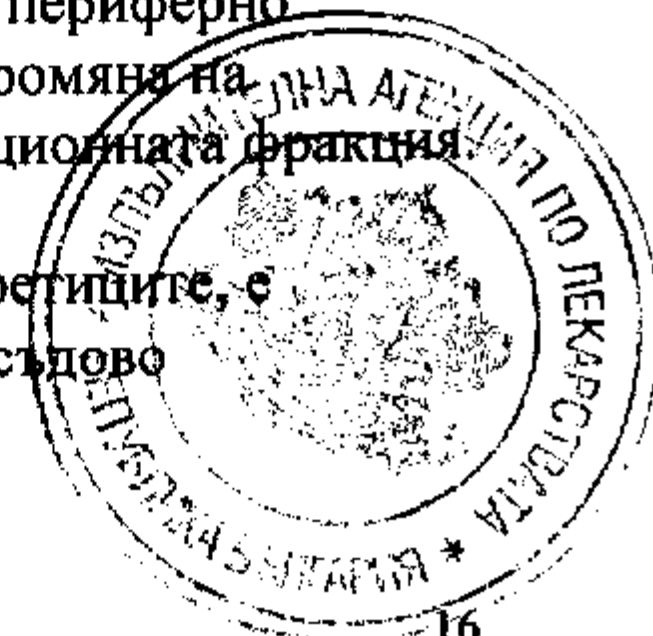
Въпреки че основният механизъм на антихипертензивния ефект се счита, че е чрез системата ренин-ангиотензин-алдостерон, квинаприл оказва антихипертензивно действие даже и при пациенти с ниско-ренинова хипертония. Монотерапията с квинаприл се е оказала ефективно антихипертензивно лечение при всички проучени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

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

Приложението на 10 mg до 80 mg квинаприл 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 понижаващ ефект върху кръвното налягане при някои пациенти са необходими 2 седмици. При употреба на препоръчителните дози антихипертензивните ефекти при повечето пациенти продължават през целия 24-часов интервал на дозиране и се запазват при продължително лечение.

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



Хидрохлоротиазид е диуретик, който действа пряко върху бъбрека, като увеличава екскрецията на натрий и хлориди и съпътстващия ги обем вода. Хидрохлоротиазид повишава също и екскрецията на калий и бикарбонати и понижава екскрецията на калций. Хроничното лечение с хидрохлоротиазид повишава от 2 до 6 пъти ПРА.

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

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

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

Две големи рандомизирани контролирани проучвания Текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл (ONGOING Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial — ONTARGET) и Клинично проучване, свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - VA NEPHRON-D) проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер. ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - ALTITUDE), има за цел да тества ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване, или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът, са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

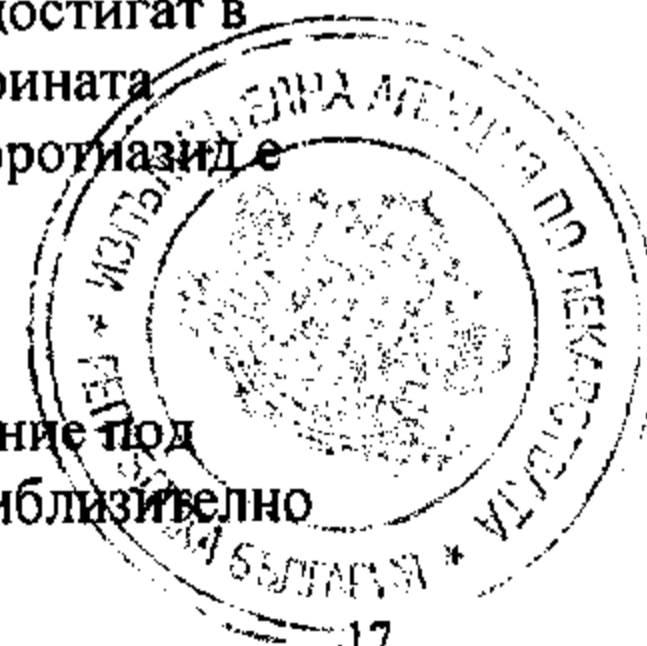
## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение пиковите плазмени концентрации на квинаприл се достигат в рамките на 1 час. Количеството екскретиран квинаприл и негови метаболити в урината показват, че неговата абсорбция е приблизително 60%. Абсорбцията на хидрохлоротиазид е малко по-бавна (1-2,5 часа) и по-голяма (50%-80%).

### Разпределение

38% от перорално приложеният квинаприл се намира в системното кръвообращение под формата на квинаприлат. Квинаприл има плазмен елиминационен полуживот приблизително





1 час. Пиковите плазмени концентрации на квинаприлат се наблюдават приблизително 2 часа след перорален прием на квинаприл. Приблизително 97% от квинаприл или квинаприлат, циркулиращи в плазмата, са свързани с белтъци.

#### Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Площта под кривата плазмена концентрация - време (AUC) и пиковите концентрации на квинаприлат са по-големи при лица в старческа възраст спрямо стойностите, наблюдавани при по-млади пациенти; това изглежда свързано по-скоро с понижението на бъбречната функция, отколкото със самата възраст. От общия брой пациенти, които са получавали квинаприл/хидрохлоротиазид в клинични проучвания, 15% са били на възраст  $\geq 65$  години, а 1,5% - на 75 или повече години. Като цяло не се наблюдават разлики в ефективността или безопасността между тези пациенти и по-младите пациенти. Не може обаче да се изключи по-изразена чувствителност при някои по-възрастни индивиди.

#### Биотрансформация/Елиминиране

Квинаприлат се елиминира главно чрез бъбречна екскреция и има ефективно време на полуакмулиране 3 часа.

При пациенти с бъбречна недостатъчност полуживотът на квинаприлат нараства с намаляването на креатининовия клирънс. Фармакокинетични проучвания при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на хронична хемодиализа или непрекъснатата амбулаторна перитонеална диализа показва, че диализата има слаб ефект върху елиминирането на квинаприл и квинаприлат. Елиминирането на квинаприлат е понижено също и при пациенти в старческа възраст ( $\geq 65$  години) и корелира добре със състоянието на бъбречната функция. (вж. точка 4.2)

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

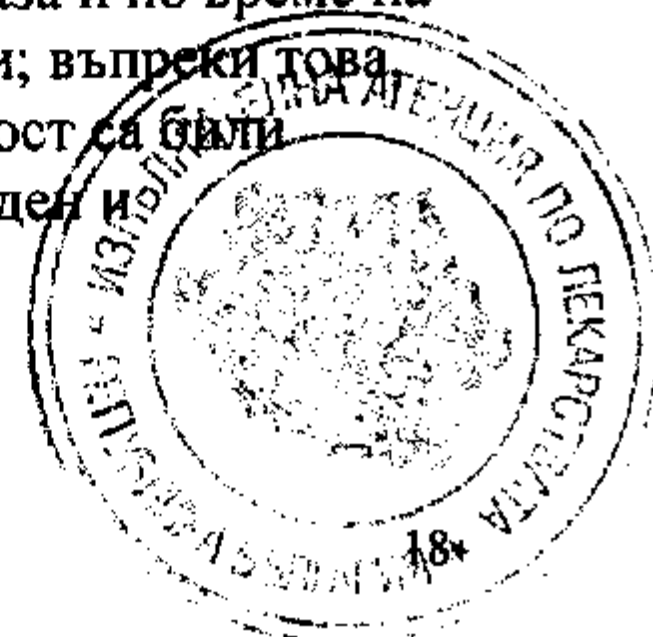
Не са провеждани проучвания с квинаприл/хидрохлоротиазид за карциногенност, за мутагенност и върху фертилитета при животни.

#### Карциногенност

Квинаприл хидрохлорид, приложен при мишки или плъхове в дозировки до 75 или 100 mg/kg/ден (50-60 пъти по-големи от максималната дневна доза при хора) в продължение на 104 седмици, не е бил карциногенен. Нито квинаприл, нито квинаприлат са били мутагенни при бактериалния тест на Ames с или без метаболитно активиране. Изследването на квинаприл е показало също 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).

#### Нарушение на фертилитета

Не са били наблюдавани фетотоксични или тератогенни ефекти при плъхове при дозировки на квинаприл до 300 mg/kg/ден (180 пъти по-големи от максималната дневна доза при човека) въпреки появата на токсичност при майката при дози от 150 mg/kg/ден. Телесното тегло на поколенията е било по-ниско при плъхове, третирани в късната гестационна фаза и по време на кърмене с дозировки  $\geq 25$  mg/kg/ден. Квинаприл не е бил тератогенен при зайци; въпреки това както и при други ACE инхибитори, токсичност при майката и ембриотоксичност са били установени при някои зайци даже и в ниски дозировки съответно от 0,5 mg/kg/ден и 1 mg/kg/ден.



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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Аккузид 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

##### *Ядро на таблетката:*

магнезиев карбонат  
магнезиев стеарат  
лактоза монохидрат  
кросповидон  
повидон.

##### *Филмова обвивка:*

хипромелоза  
хидроксипропилцелулоза  
титанов диоксид железен оксид, червен  
железен оксид, жълт  
макрогол  
опадри розово  
канделилов восък.

#### Аккузид 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки:

##### *Ядро на таблетката:*

магнезиев карбонат  
магнезиев стеарат  
лактоза монохидрат  
кросповидон  
повидон.

##### *Филмова обвивка:*

хипромелоза  
хидроксипропилцелулоза  
титанов диоксид  
железен оксид, червен  
железен оксид, жълт  
макрогол  
опадри розово  
канделилов восък.

### 6.2 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 от Al-PA/Al/PVC, поставени в картонена кутия, съдържаща 30, 50 или 100 таблетки.

Не всички 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**

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

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Аккузид 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20050539

Аккузид 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 20050540

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

Дата на първо разрешаване: 24.11.2005 г.

Дата на последно подновяване: 22.03.2011г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРИНЕ НА ТЕКСТА**

