

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Корабейс-Ко 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки
Корабейс-Ко 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Corabace-Co 10 mg/12,5 mg film-coated tablets
Corabace-Co 20 mg/12,5 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110190 / 91
Разрешение №	11-33018-7, 29-03-2015
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Корабейс-Ко 10 mg /12,5 mg съдържа квинаприл хидрохлорид, еквивалентен на 10 mg квинаприл (quinapril) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Всяка филмирана таблетка Корабейс-Ко 20 mg /12,5 mg съдържа квинаприл хидрохлорид, еквивалентен на 20 mg квинаприл (quinapril) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (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 от едната страна и обозначени с "D" от същата страна и "18" от другата страна;

20 mg/12,5 mg филмирани таблетки: розови, триъгълни, двойноизпъкнали, с делителна черта от едната страна и обозначени с "D" от същата страна и "19" от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Корабейс-Ко 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 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 квионаприл е 5 mg, за да се намали до минимум възможността от прекалено голямо понижение на кръвното налягане. Дозировката трябва да бъде увеличавана постепенно до постигане на желаното понижение на кръвното налягане. Ако повишението на дозите доведе до дозировки, сходни с тези в комбинирания лекарствен продукт квионаприл/хидрохлоротиазид, може да се премине към лечение с него.

Дозирание при бъбречно увреждане:

Квионаприл/хидрохлоротиазид не трябва да бъде използван като начално лечение при пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min).

При пациенти с лека степен на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс 30-60 ml/min) лечението започва с 5 mg квионаприл и при нужда дозата се повишава.

При пациенти, нуждаещи се от добавяне на диуретик, необходимата дозировка може да бъде достигната с квионаприл/хидрохлоротиазид. Началната доза за лечение е 10 mg/12,5 mg. Контролът върху кръвното налягане може да се поддържа с обичайни дози квионаприл/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 квионаприл. Следователно при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност квионаприл/хидрохлоротиазид не се препоръчва.

Пациенти в старческа възраст:

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

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти не са установени.

4.3 Противопоказания

Корабейс-Ко е противопоказан при:

- свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1, включително при пациенти с анамнеза за ангиоедем, свързан с предишно лечение с 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.

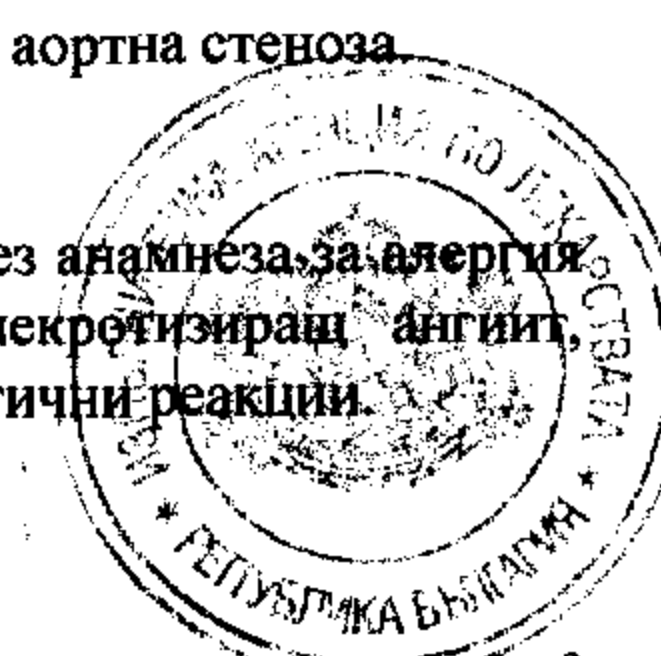
Едновременната употреба на Корабейс-Ко с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти с диабет или при пациенти с бъбречно увреждане със скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m² (Виж т. 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Квионаприл/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, некротизиращи ангиит, респираторен дистрес, включително пневмонит и белодробен оток, и анафилактични реакции.



Хипотония

Квинаприл/хидрохлоротиазид може да предизвика симптоматична хипотония, обикновено не често от всяко от двете лекарства като монотерапия. Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При хипертензивни пациенти, лекувани с квинаприл, е вероятно да настъпи хипотония при състояния на обезводняване – лечение с диуретици, бедна на сол диета, диализа, диария, повръщане, или ако пациентът е с тежка, ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.4).

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с други антихипертензивни лекарствени средства. 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 симпатектомирани пациенти.

При поява на симптоматична хипотония, пациентът трябва да бъде поставен 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 съпътстваща диуретична терапия.

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

Сърдечна недостатъчност/Сърдечно заболяване

Като следствие от инхибирането на ренин-ангиотензин-алдостероновата система 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 ренин-ангиотензин-алдостероновата система, 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 Нежелани лекарствени реакции).

Кашлица

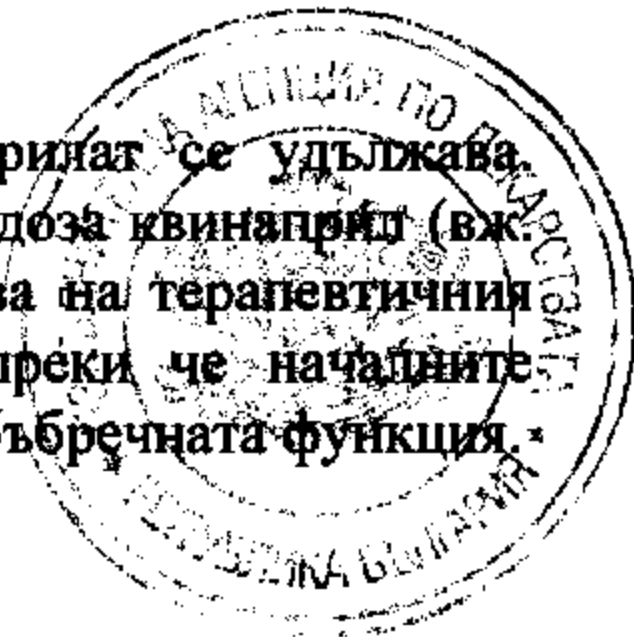
При употреба на АСЕ инхибитори, включително квинаприл, се съобщава за поява на кашлица. Тя е непродуктивна, упорита и отзвучава след спиране на лечението. Предизвиканата от АСЕ инхибитори кашлица трябва да бъде разглеждана като част от диференциалната диагноза на кашлицата.

Бъбречно заболяване

Квинаприл/хидрохлоротиазид трябва да бъде прилаган 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 намаляване на креатининовия клирънс времето на полуживот на квинаприла се удължава. Пациенти с креатининов клирънс < 60 ml/min се нуждаят от по-ниска начална доза квинаприл (вж. точка 4.2). Дозировката при тях трябва да 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 уреята и серумния креатинин при някои пациенти след лечение с АСЕ инхибитор. Тези повишения почти винаги са били обратими след спиране на лечението с АСЕ инхибитора и/или диуретика. При такива пациенти бъбречната функция трябва да бъде 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 уреята и серумния креатинин ($> 1,25$ пъти горната граница на нормата), особено когато квинаприл е даван едновременно с диуретик. Повишения на уреята 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 такива 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).

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 (основния 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

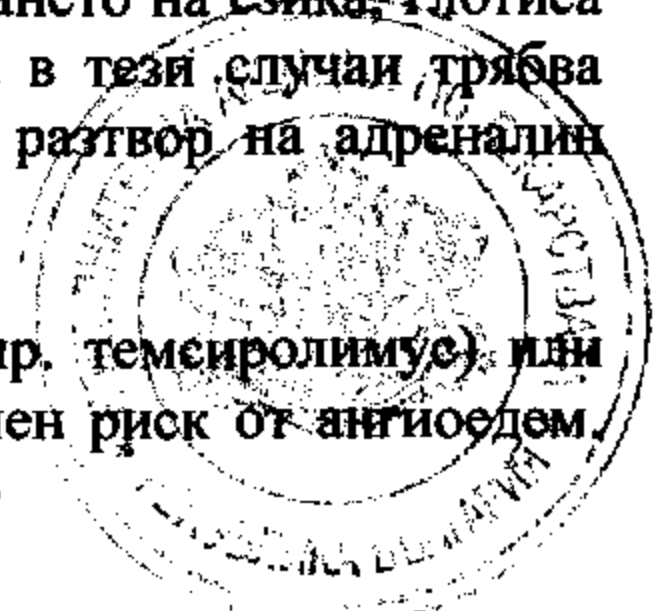
Десенсибилизация: Пациенти, получаващи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение с отрова от ципокрили, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са избегнати чрез временно спиране на АСЕ инхибиторите, но са възникнали отново при възобновяване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

При употребата на тиазиди са съобщавани синдром на Стивънс-Джонсън и обостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

Ангиедем на главата и шията

Съобщава се за ангиедем при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, включително при 0,1 % от пациентите, приемащи квинаприл. При поява на ларингеален стридор или ангиедем 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. Ангиедемот, 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 съответното лечение, включващо, но не само, разтвор на адреналин (епинефрин) 1:1000 (0,3 до 0,5 ml) подкожно.

Пациенти, приемащи едновременно квинаприл и инхибитор на mTOR (напр. темсиролимус) или инхибитор на DPP-IV (напр. вилдаглиптин), може да са изложени на повишен риск от ангиедем.



Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато пациент, приемащ ACE инхибитор, започне лечение и с инхибитор на mTOR или инхибитор на DPP-IV.

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

Интестинален ангиоедем

Съобщава се за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с ACE инхибитори. Симптоматиката 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 C-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 ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да бъде включен в диференциалната диагноза при пациенти с коремна болка, приемащи ACE инхибитори.

Етнически разлики

При чернокожи пациенти на лечение с ACE инхибитор се съобщава за по-висока честота на ангиоедем в сравнение с нечернокожи. Трябва да се отбележи, че в контролирани клинични изпитвания ACE инхибиторите имат по-слаб ефект върху артериалното налягане при чернокожи, 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 1656 чернокожи и 10 583 нечернокожи пациенти, честотата на ангиоедем, независимо от лечението на квинаприл, е била 0,3 % при чернокожите и 0,39 % при нечернокожите пациенти. В другото проучване (1443 чернокожи и 9300 нечернокожи пациенти) честотата на ангиоедем е била 0,55 % при чернокожи и 0,17 % при нечернокожи пациенти.

Хемодиализа и LDL афереза

Клиничният опит показва, че при пациенти на хемодиализа с използване на високопропускливи полиакрилонитрилни (AN69) мембрани е по-вероятно да възникнат анафилактични реакции, ако се лекуват с ACE 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 ACE инхибитор по време на афереза на липопротеини с ниска плътност с декстран-сулфат. Следователно този метод не бива да бъде използван при пациенти, лекувани с ACE инхибитори.

Отклонения в серумните електролити

Пациентите, които получават квинаприл/хидрохлоротиазид, 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 квинаприл намалява производството на алдостерон, комбинацията с хидрохлоротиазид може да сведе до минимум възможността от диуретично индуцирана хипокалиемия.

Както при останалите ACE инхибитори, пациентите на монотерапия с квинаприл може да имат повишени нива на серумния калий. В клинични проучвания хиперкалиемия (серумен калий $\geq 5,8$ mmol/l) се установява при приблизително 2 % от приемащите квинаприл 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 лечението поради хиперкалиемия. Рисковите фактори за развитие на хиперкалиемия включват бъбречна недостатъчност, захарен диабет и едновременно използване на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и/или калий-съдържащи заместители на солта. Добавянето на калий-съхраняващи диуретици към квинаприл/хидрохлоротиазид, който има в състава си диуретик, не се препоръчва.

Противоположните ефекти на квинаприл и хидрохлоротиазид върху нивата на серумния калий приблизително ще се балансират взаимно при много пациенти, така че няма да има краен ефект до

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).

Тиазидите понижават екскрецията на калций. 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 изследвания 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 гликемичният 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 АСЕ 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 АСЕ инхибитор (вж. точка 4.5).

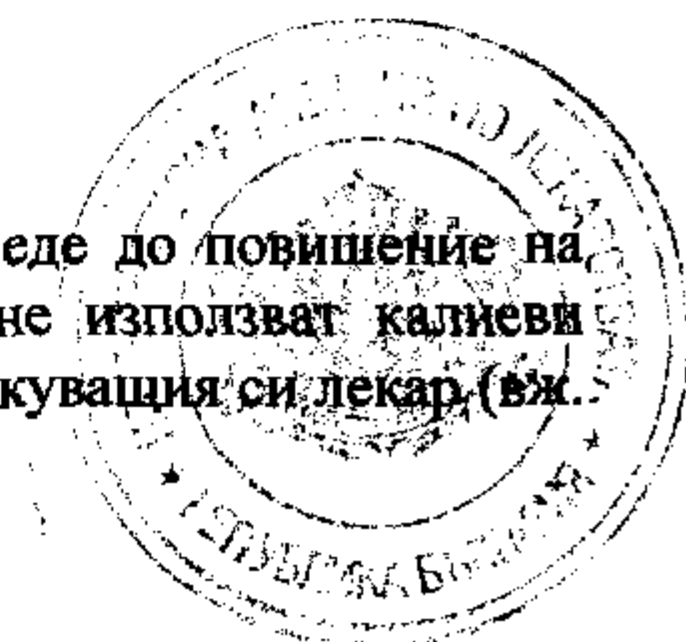
Хипокалиемия

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, при пациенти с изразена диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи едновременно лечение с кортикостероиди или адренкортикотропен хормон (АСТН), или с други лекарства, за които е известно, че повишават риска от индуцирана от тиазидните диуретици хипокалиемия (вж. точка 4.5).

Хипонатриемия 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 имуносупресори 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).

Агранулоцитоза 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 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, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да използват това лекарство.

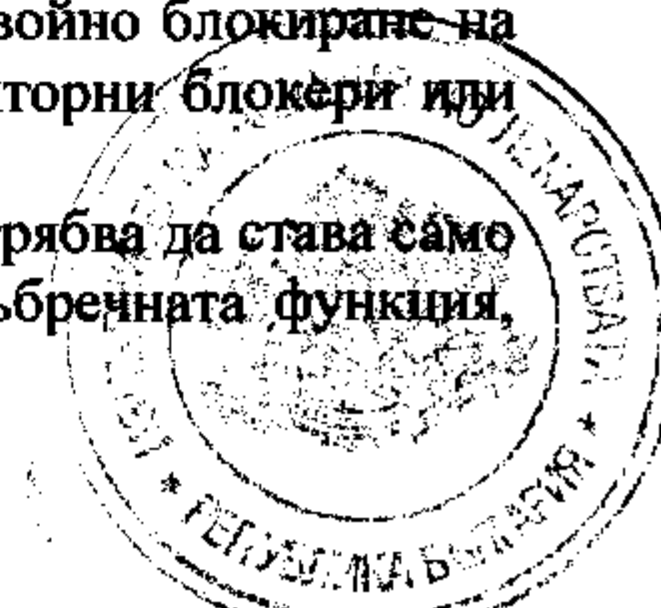
Литий

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).

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.

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 едновременното приложение на тетрациклин и квинаприл 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 или калиеви добавки, тъй като това може да доведе до повишен серумен калий.

Дигоксин

Електролитните нарушения, индуцирани от тиазидния диуретик, напр. хипокалиемия и хипомагнезиемия, увеличават риска от дигоксина 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 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 на 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, адренокортикотропен 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 и DPP-IV

Пациенти, приемащи едновременно квинаприл с инхибитор на mTOR (напр. темсиролимуc) или с инхибитор на 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 имуносупресори, 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 средства (перорални хипогликемични лекарствени средства 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 се поддържат нивата на серумния калий, и да се адаптира лечението на диабета (вж. точка 4.4).

Пресорни амини (напр. норепинефрин)

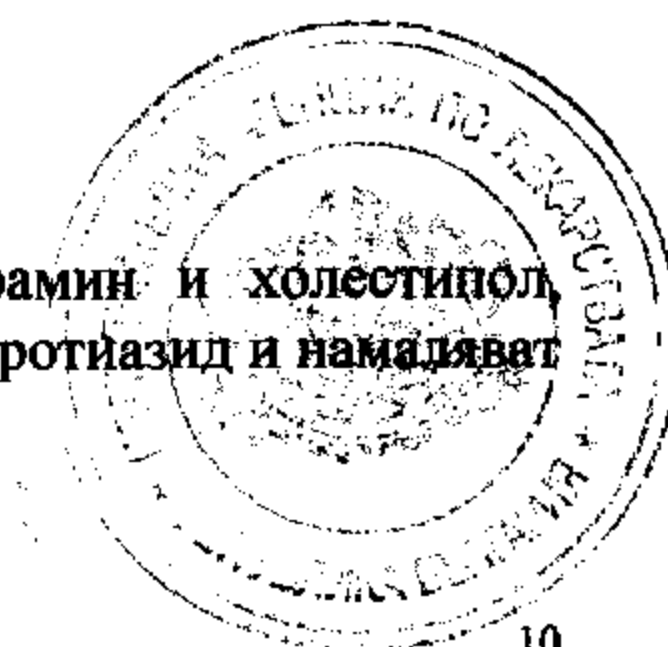
При съвместното приложение с тиазиден диуретик отговорът към пресорни амини намалява, но не до степен да попречи на тяхната употреба.

Недеполяризиращи мускулни релаксанти (напр. тубокурарин)

Наблюдава се увеличен отговор към мускулни релаксанти.

Средства, повлияващи анионния обмен

Абсорбцията на хидрохлоротиазид е нарушена от средства като холестирамин и холестипол, повлияващи анионния обмен. Еднократни дози от тези смоли свързват хидрохлоротиазид и намаляват абсорбцията му от гастро-интестиналния 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.

Двойна блокада на ренин-ангиотензиновата система (РААС)

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин-рецепторни блокери или алискирен е свързана 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 на 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 пробенецид. Едновременното приложение на хидрохлоротиазид и алопуринол може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

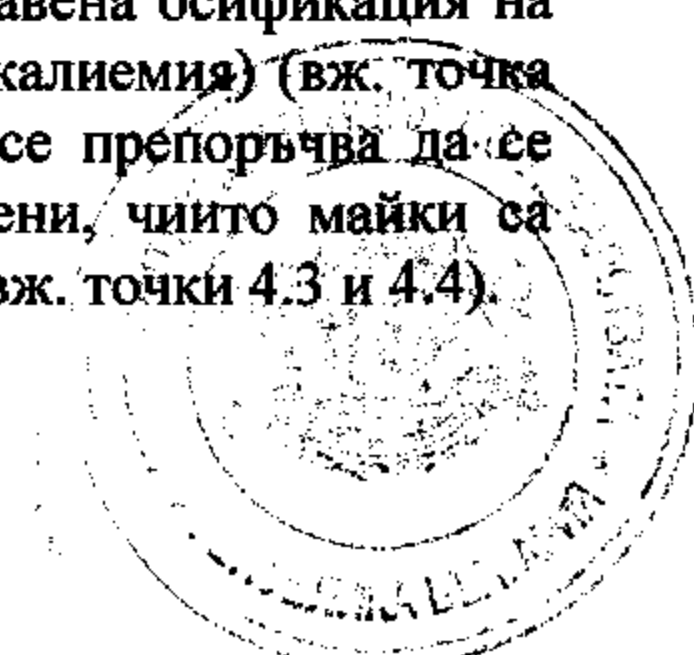
Бременност

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. точка 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 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 да причини фетални и неонатални усложнения, като иктер, нарушение на електролитния баланс и тромбцитопения. 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 Корабейс-Ко 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 Корабейс-Ко 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 Корабейс-Ко по време на кърмене не се препоръчва. Ако Корабейс-Ко 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

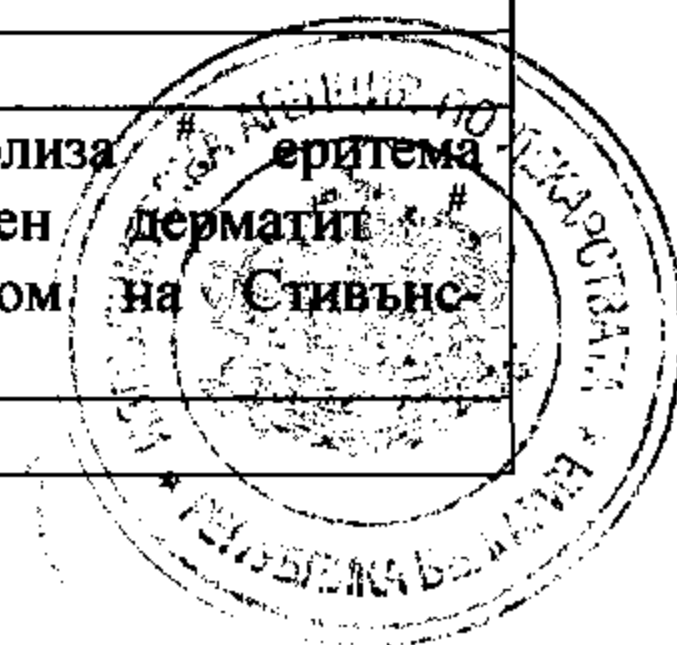
Способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена, особено при започване на лечението с Корабейс-Ко.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани и съобщавани по време на лечението с квинаприл/хидрохлоротиазид със следната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), 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 [#] , ринит [#]
	Нечести	Вирусна инфекция, инфекция на нископните пътища, синусит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Неизвестна	Агранулоцитоза ^{###} , хемолитична анемия [#] , неутропения ^{##} , тромбцитопения [#] , еозинофилия [#]
Нарушения на имунната система	Неизвестна	Анафилактоидна реакция [#]
Нарушения на метаболизма	Чести	Хиперкалиемия ^{###} , подагра [#] , хиперурикемия [#]

и храненето	Нечести	Нарушен глюкозен толеранс
Психични нарушения	Чести	Безсъние #
	Нечести	Обърканост #, депресия #, нервност #
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване #, главоболие #, сънливост #
	Нечести	Транзиторна исхемична атака #, синкоп #, парестезия #, променен вкус #
	Редки	Нарушение на равновесието
	С неизвестна честота	Мозъчно-съдов инцидент #
Нарушения на очите	Нечести	Амблиопия #
	Много редки	Замъглено зрение #
	С неизвестна честота	Остра миопия и остра закритоъгълна глаукома
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Световъртеж #, шум в ушите #
Сърдечни нарушения	Чести	Стенокардия ###, тахикардия #, сърцебиене #
	Нечести	Миокарден инфаркт #
	С неизвестна честота	Аритмия
Съдови нарушения	Чести	Вазодилатация #
	Нечести	Хипотония #
	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония #
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Кашлица #
	Нечести	Диспнея #, сухота в гърлото
	Редки	Еозинофилна пневмония ###, обструкция на горните дихателни пътища от ангиоедем (може да бъде фатална) #
	С неизвестна честота	Бронхоспазъм #
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Повръщане #, диария #, диспепсия #, абдоминална болка #, гадене #
	Нечести	Метеоризъм #, сухота в устата
	Редки	Констипация, глосит
	Много редки	Илеус #, ангиоедем на тънките черва
	С неизвестна честота	Панкреатит #
Хепато-билиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит #, холестатична жълтеница #
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алоpecia #, реакция на фоточувствителност #, сърбеж #, обрив #, ангиоедем ###, повишено изпотяване ##
	Редки	Кожни промени, които могат да са свързани с треска, мускулна и ставна болка (миалгия, артралгия, артрит), съдово възпаление (васкулит), псориазис-подобен дерматит #
	Много редки	Уртикария #
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза #, еритема мултиформе #, ексфолиативен дерматит #, пемфигус #, пурпура, синдром на Стивънс-Джонсън #
Нарушения на мускулно-	Чести	Болки в гърба #, миалгия #



скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Артралгия [#]
	С неизвестна честота	Системен лупус еритематодес
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречно нарушение [#] , протеинурия
	С неизвестна честота	Тубуло-интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция [#]
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора [#] , отпадналост [#] , болка в гърдите [#]
	Нечести	Генерализиран оток [#] , температура [#] , периферен оток [#]
	С неизвестна честота	Серозит
Изследвания	Чести	Повишен креатинин в кръвта [#] , повишена урея в кръвта ^{#*}
	С неизвестна честота	Повишен холестерол в кръвта [#] , повишени триглицериди в кръвта [#] , намален хематокрит [#] , повишение на чернодробните ензими, повишение на серумния билирубин, повишени антинуклеарни антитела [#] , 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 приема на 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 (виж и [#]).

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 лекарствени 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 национална система за съобщаване на Изпълнителна агенция по лекарствата.



Контакти:

Изпълнителна агенция по лекарствата.

България

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма налични данни за предозиране на Корабейс-Ко 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 на 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.

Липсва 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: Инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, в комбинация с диуретик

АТС код: C09BA 06

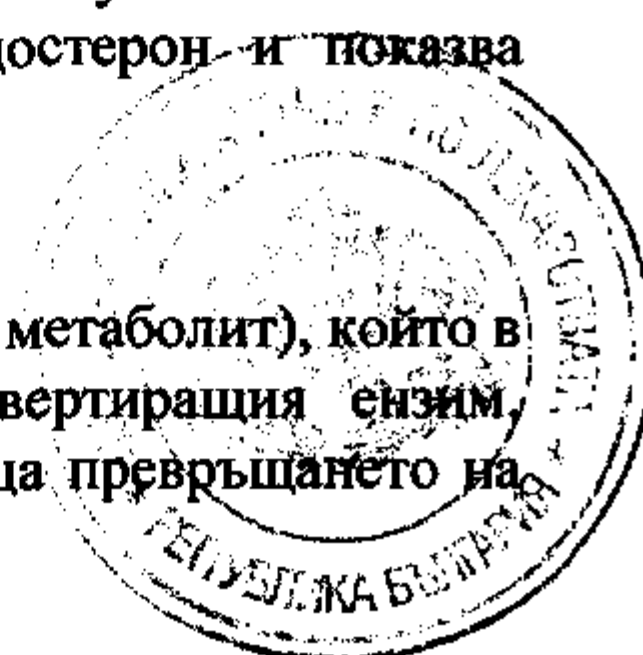
Корабейс-Ко е таблетка, съдържаща фиксирана комбинация, която съчетава инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим – квинаприл хидрохлорид, и диуретик – хидрохлоротиазид (HCTZ).

В клинични проучвания едновременното приложение на квинаприл и хидрохлоротиазид води до по-голямо понижение на кръвното налягане в сравнение с монотерапията с всяко едно 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 намаляване на калиевата загуба, свързана с хидрохлоротиазид.

Механизъм на действие

Квинаприл се деестерифицира бързо до квинаприлат (квинаприл диацид, основен метаболит), който в проучвания при хора и животни е мощен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Ангиотензин-конвертиращият ензим (ACE) е пептидилдипептидаза, катализираща 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 ACE, в резултат на което се понижава вазопресорната активност на 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 нискоренинова 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 нискоренинова група), отколкото при нечернокожи. ACE е идентичен с киназа II, ензим, който разгражда брадикинина, мощен пептиден вазодилатор; все още предстои да бъде изяснено дали повишените концентрации на брадикинина играят роля за терапевтичния ефект на квинаприл.

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

Приложението на 10 до 80 mg квинаприл при пациенти с лека до тежка хипертония води до понижение 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 и никаква промяна на сърдечната честота, сърдечния индекс, бъбречния кръвоток, скоростта на гломерулна филтрация или филтрационната фракция.

Механизмът, който стои в основата на антихипертензивното действие на диуретиците, е неизвестен. При хронично приложение настъпва понижаване на периферното съдово съпротивление; това обаче може би се дължи на промени в натриевия баланс.

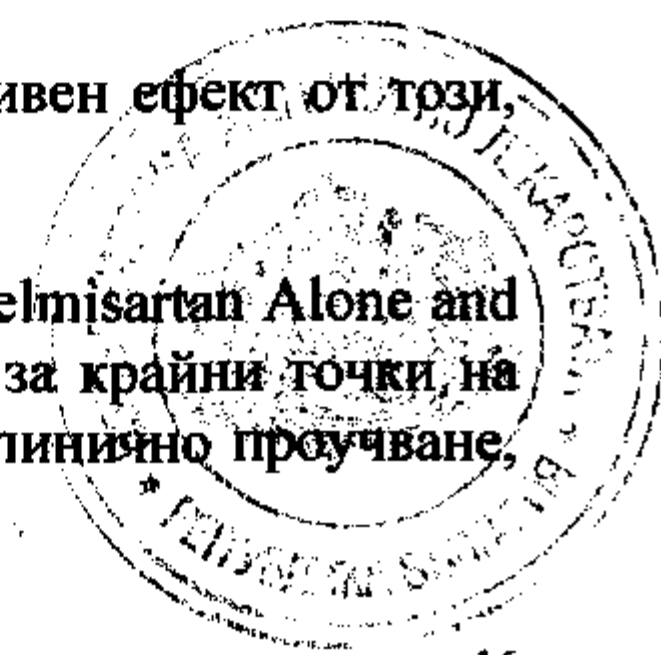
Хидрохлоротиазид е диуретик, който действа пряко върху бъбрека, като увеличава екскрецията на натрий и хлориди и съпътстващия ги обем вода. Хидрохлоротиазид повишава също и екскрецията на калий и бикарбонати и понижава калциевата екскреция. Хроничното лечение с хидрохлоротиазид повишава от 2 до 6 пъти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

След перорално приложение на хидрохлоротиазид диурезата започва в рамките на 2 часа, достига максимум след около 4 часа и продължава около 6-12 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 – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване,



свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е 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 АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

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

ALTITUDE (Клинично проучване, проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ 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 на екскретирания квинаприл и негови метаболити в урината показват, че абсорбцията му е приблизително 60%. Абсорбцията на хидрохлоротиазид е малко по-бавна (между 1 и 2,5 часа) и по-голяма (50-80%).

Разпределение

38% от перорално приложения 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 два часа след перорален прием на квинаприл. Приблизително 97% от квинаприл или квинаприлат, циркулиращи в плазмата, са свързани с белтъци.

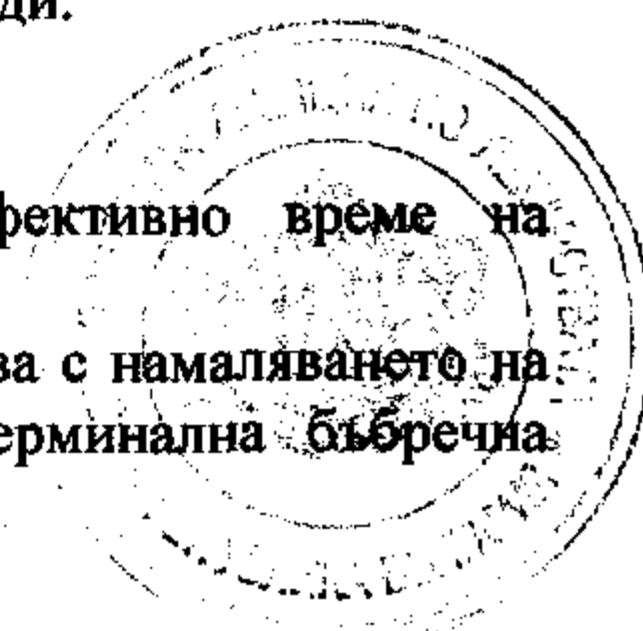
Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

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; което изглежда е 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 ≥ 65 години, а 1,5% – на 75 или повече години. Като цяло не се наблюдават разлики в ефикасността или безопасността между тези 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 полуаккумулиране три 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 непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа показват, че диализата има слаб ефект върху елиминирането на квинаприл и квинаприлат. Елиминирането на квинаприлат е понижено също и при пациенти в старческа възраст (≥ 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 проведени достатъчно 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 (съответно 50 до 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 със 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 поколението е било по-ниско при плъхове, третирани в късната гестационна фаза и по време на кърмене с дозировки ≥ 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 със или без метаболитна активация. Хидрохлоротиазид във високи концентрации е предизвикал мутации при лимфомни клетки от мишки. Способността на редица лекарства да предизвикат 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

Корабейс-Ко 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Магнезиев карбонат

Кросповидон

Повидон



Магнезиев стеарат

Филмова обвивка

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Хидроксипропилцелулоза

Макрогол

Железен оксид червен (E172)

Железен оксид жълт (E172)

Корабейс-Ко 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Магнезиев карбонат

Кросповидон

Повидон

Магнезиев стеарат

Филмова обвивка

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Хидроксипропилцелулоза

Макрогол

Железен оксид червен (E172)

Железен оксид жълт (172)

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, поставени в картонени кутии, съдържащи 30 таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

„Чайкафарма Висококачествените Лекарства” АД
бул. „Г. М. Димитров” № 1, гр. София 1172, България
тел.: + 359 2 962 54 54
факс: + 359 2 9603 703
e-mail: info@tchaikapharma.com



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Корабейс-Ко 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки – Рег. №:20110190

Корабейс-Ко 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки – Рег. №:20110191

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

Корабейс-Ко 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 28.03.2011

Корабейс-Ко 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки: 28.03.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Февруари, 2016

