

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 mg/12,5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg квинаприл (*quinapril*), еквивалентен на 10,83 mg квинаприлов хидрохлорид и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 18,45 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

20 mg/12,5 mg:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg квинаприл (*quinapril*), еквивалентен на 21,66 mg квинаприлов хидрохлорид и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощно вещество с известно действие: Всяка филмирана таблетка съдържа 35,56 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

10 mg/12,5 mg:

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

20 mg/12,5 mg:

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

БИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20110292193
Разрешение №	BB/НМ/Нр-43533-9
Одобрение №	12-11-2018



4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Възрастни:

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

Пациенти с увредена бъбречна функция:

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

Пациенти в старческа възраст (> 65 години)

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

Деца и юноши (под 18 годишна възраст)

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

Начин на приложение:

Перорална употреба.

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

4.3 Противопоказания

- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при жени, Втори или трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към който и да е от компонентите, включително при пациенти с анамнеза за ангиоедем, свързан с прешестваша терапия с АСЕ инхибитор. изброени в точка 6.1
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток.
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с динамична левокамерна обструкция на изходния кръвоток.
-
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти с анурия или тежко увреждане на бъбречната функция
- Квинаприл/хидрохлоротиазид е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към други лекарствени продукти, производни на сулфонамидите.
- Едновременната употреба на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Реакции на свръхчувствителност



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

Хипотония

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

Симптоматичната хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония.

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

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

Антихипертензивния ефект на тиазидния компонент може да се усили при пациенти, претърпели симпатектомия.

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

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

Сърдечна недостатъчност/Сърдечно заболяване

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

Кашлица

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

Бъбречно заболяване

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

Опитът при пациенти с тежко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс < 10 ml/min) е недостатъчен. Преди започване на лечение с АСЕ инхибитор трябва да се изключи стеноза на реналната артерия при бъбречно-трансплантирани пациенти.



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

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

При някои пациенти с хипертония или сърдечна недостатъчност без прояви на предшестващо бъбречно съдово заболяване е настъпило повишение на стойностите ($>1,25$ пъти от горната граница на нормата) на серумните уреен азот и креатинин, обикновено незначително и преходно, особено в случаите, когато квинаприл е бил прилаган съвместно с диуретик. Повишения на нивата на кръвния уреен азот и серумен креатинин са наблюдавани при съответно 2% и 2% от хипертоничните пациенти на монотерапия с квинаприл и съответно при 4% и 3% от хипертоничните пациенти на квинаприл/хидрохлоротиазид.

Това е по-вероятно да настъпи при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Може да се наложи редукция на дозата и/или прекратяване на лечението с диуретик и/или квинаприл.

Увредена чернодробна функция

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

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

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

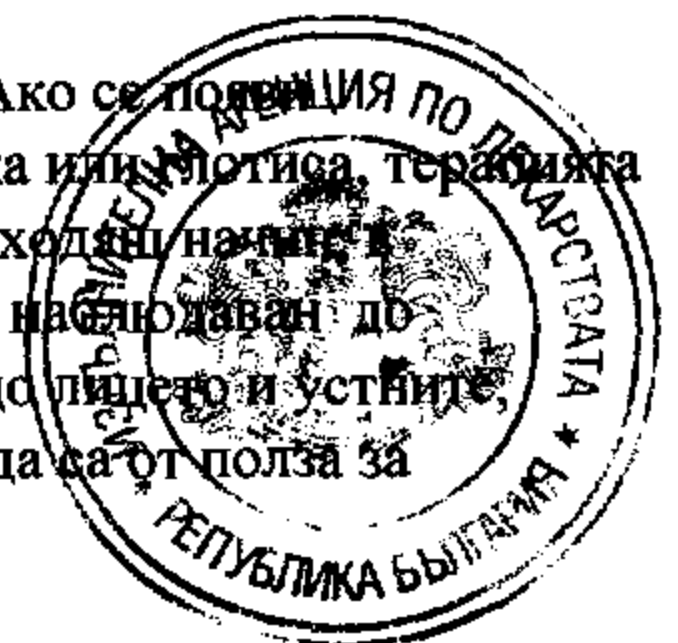
Имуно-медицирани лекарствени реакции/Анафилактични реакции

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

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

Свърхчувствителност/Ангиоедем

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори е съобщено за ангиоедем. Ако се появи ларингеален стридор или ангиоедем на лицето, крайниците, усните, езика или глотиса, терапията трябва да се преустанови незабавно и пациента да бъде лекуван по подходящ начин в съответствие с установената медицинска практика, както и внимателно наблюдаван до изчезване на подуването. В случаите, когато подуването е ограничено до лицето и усните, състоянието обикновено преминава без лечение; антихистамини може да са от полза за



облекчаване на симптомите. Ангиоедем, при който е обхванат ларинкса може да е фатален. В случаите, когато са обхванати езика, глотиса или ларинкса, което е възможно да причини обструкция на дихателните пътища, трябва да се приложи незабавно подходящо лечение, напр. разтвор на адреналин 1: 1 000 (0,3 до 0,5) подкожно..

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

Едновременната употреба на mTOR инхибитори (например сиролимус, еверолимус, темсиролимус):

Пациентите, които приемат едновременно mTOR инхибитори (напр. Сиролимус, еверолимус, темсиролимус), могат да бъдат с повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без респираторно увреждане) (вж. Точка 4.5).

Интестинален ангиоедем

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

Етнически разлики

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

Хемодиализа и афезера на липопротеини с ниска плътност (LDL)

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

Нарушения в серумните електролити

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

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

Калциевата екскреция се намалява от тиазидите. При някои пациенти на продължителна терапия с тиазиди са наблюдавани патологични изменения в околощитовидната жлеза.



хиперкалциемия и хипофосфатемия. Не са наблюдавани по-сериозни усложнения на хиперпаратиреоидизъм (бъбречна литиаза, резорбция на костите и пептични язви).

Приемът на тиазиди трябва да бъде преустановен преди извършването на тестове на паратиреоидната функция.

Тиазидите увеличават уринната екскреция на магнезий, което може да резултира в хипомагнезиемия. Вж. точка 4.5.

Други метаболитни смущения: Тиазидните диуретици имат склонността да намаляват глюкозния толеранс и да повишават серумните нива на холестерола, триглицеридите и пикочната киселина. Обикновено тези ефекти са незначителни, но клинично изразени подагра и диабет могат да бъдат предизвикани при чувствителни пациенти.

Хипокалиемия

Лечението с тиазидни диуретици може да доведе до хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза. Тези нарушения понякога могат да се проявят с един или няколко от следните признаци: сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна слабост, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене, объркване, припадъци и повръщане. Хипокалиемията също така може да сенсibiliзира или засили реакциите на сърцето по отношение токсичните ефекти на дигиталис. Рискът от хипокалиемия е по-голям при пациенти с цироза на черния дроб, пациенти с усилена диуреза, пациенти с неадекватен перорален прием на електролити и при пациенти на съвместна терапия с кортикостероиди или АДКХ (виж т 4.5).

Хиперкалиемия

Съпътстващи медикаменти, които биха могли да повишат серумните нива на калия (например, хепарин, ко-тримоксазол, известен също като триметоприм / сулфаметоксазол), трябва да бъдат внимателно обмислени.

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

Хипогликемия и диабет

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

Неутропения/агранулоцитоза

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

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

Операции, анестезия

При пациенти, подложени на големи операции или по време на анестезия със средства, предизвикващи хипотония, квинаприл може да блокира образуването на ангиотензин - II, в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Ако възникне хипотония, за която се



смята, че е следствие на този механизъм, тя може да бъде компенсирана чрез увеличаване на обема.

Остра Миопия и Вторична Закритоъгълна Глаукома:

Хидрохлоротиазид е сулфонамид, който може да причини идиосинкратична реакция, водеща до остра преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Симптомите включват в остро начало на понижаване на зрителната острота или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от началото на лечението. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрение. Първичното лечение е да се спре приемът на хидрохлоротиазид колкото е възможно по-скоро. Може да се наложи да се обмислят съвременно медикаментозно или хирургично лечение ако вътреочното налягане остава неконтролирано. Рисковите фактори за развиване на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамиди или пеницилини. *Бременност*

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

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

Лактоза

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

Литий:

Като цяло литий не трябва да се приема с диуретици. Диуретичните агенти намаляват бъбречния клирънс на лития и повишават риска от литиева токсичност (виж точка 4.5)

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тетрациклин и други лекарствени продукти, които взаимодействат с магнезий

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

Средства повишаващи серумния калий

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



Други диуретици

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

Други антихипертензивни средства

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

Операции/анестезия

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

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

Литий

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

Кортикостероиди/АКТХ

Наблюдавана е засилена загуба на електролити, особено хипокалиемия.

Нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВ)

При някои пациенти приложението на НСПВ средства може да намали диуретичния, натриуретичния и антихипертензивния ефект на бримковите, калий-съхраняващите и тиазидните диуретици, както и антихипертензивното действие на АСЕ инхибиторите. Поради тази причина, когато квинаприл/хидрохлоротиазид и НСПВ средства се използват съвместно, пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, за да се установи дали е постигнат желаният ефект на квинаприл/хидрохлоротиазид. Освен това е било описано, че НСПВ и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект по отношение на повишаването на серумния калий и може да доведат до влошаване на бъбречната функция. Тези ефекти обикновено са обратими и настъпват особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция.

Алопуринол, цитостатични и имunosупресивни средства, системни кортикостероиди, прокаинамид

Съвместното приложение с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от хипокалиемия.



Алкохол, барбитурати или наркотични средства

Може да настъпи засилване на ортостатичната хипотония.

Лекарствени продукти, асоциирани с torsades de pointes

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

Антиациди

Антиацидите могат да понижат бионаличността на квинаприл/хидрохлоротиазид.

Антидиабетни лекарствени продукти (перорални хипогликемични средства и инсулин)

При пациенти с диабет АСЕ инхибиторите могат да повишат инсулиновата чувствителност и са били асоциирани с хипогликемия при пациенти, лекувани с перорални антидиабетни средства или инсулин. Контролът на кръвната захар трябва да бъде внимателно мониториран особено през първия месец на лечението с АСЕ инхибитор (вж. т 4.4).

Пресорни амини (например норадреналин):

Съществува възможност за намален отговор към действието на пресорните амини, но не толкова значително, че да се изключи тяхната употреба.

Анионно-обменни смоли:

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се нарушава в присъствието на анионно-обменни смоли като холестирамин и холестипол. Единични дози от смолите свързват хидрохлоротиазида и намаляват неговата абсорбция от гастроинтестиналния тракт съответно до 85% и 43%.

Други агенти:

Не са възникнали никакви фармакокинетични взаимодействия от клинично значение при съвместното използване на квинаприл с пропранолол, хидрохлоротиазид, дигоксин или симетидин.

Антикоагулантният ефект на единична доза варфарин (измерен чрез протромбиново време) не беше значително променен при съвместно прилагане с квинаприл два пъти дневно.

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (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).

mTOR инхибитори (например темсиролимус, еверолимус и сиролимус):

Пациентите, които приемат съпътстващо лечение с mTOR инхибитори, могат да бъдат с повишен риск от ангиоедем (вж. Точка 4.4).

Ко-тримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол)

Пациентите, които приемат съпътстващ котримоксазол (триметоприм / сулфаметоксазол), могат да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. Точка 4.4).

4.6 Фертилитет, Бременност и кърмене

Бременност



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

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

Хидрохлоротиазид:

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

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

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

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

Кърмене

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

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

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

Хидрохлоротиазид:

При хора хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата в малко количество. Тиазидите в високи дози, предизвикващи интензивна диуреза, могат да инхибират образуването на кърма. Използването на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо по време на кърмене не се препоръчва. Използването на Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо по време на кърмене трябва да се поддържа възможно най-ниската доза



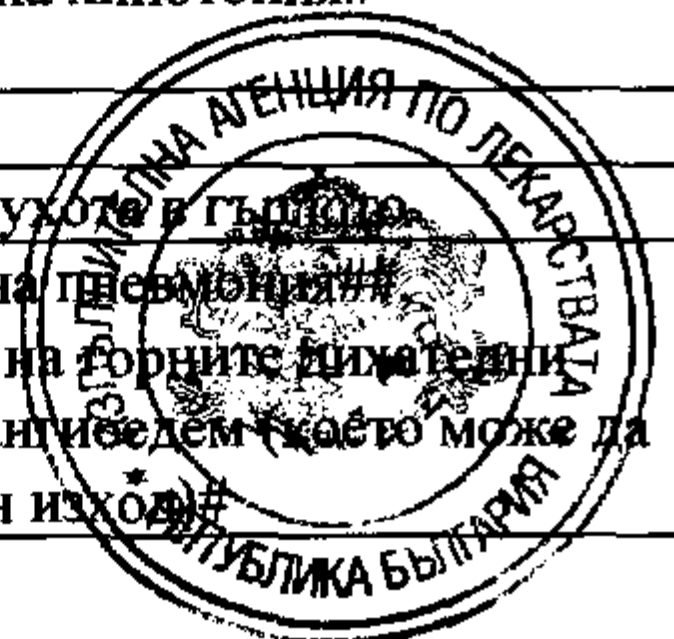
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Способността за извършване на дейности, като работа с машини или управление на моторно преворно средство може да е нарушена особено при започването на терапията с квинаприл,

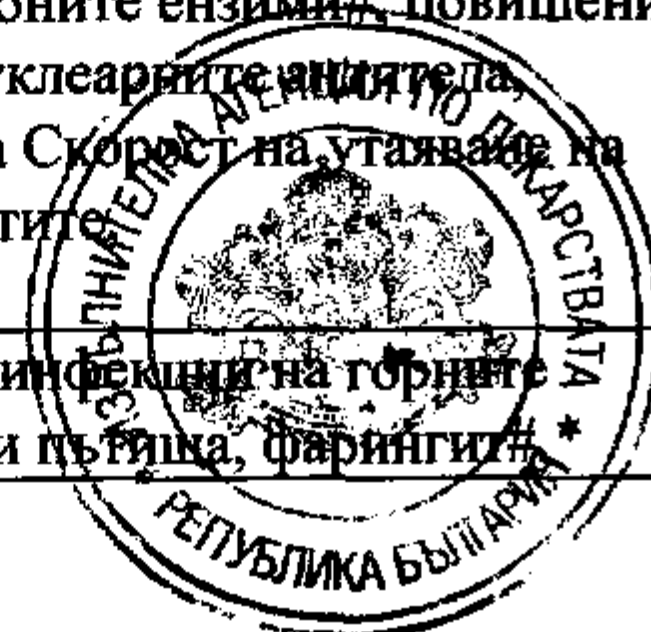
4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

Системо-органични класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	С неизвестна честота	Агранулоцитоза## хемолитична анемия## неутропения## тромбоцитопения# еозинофилия#
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактоидна реакция#
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалиемия## Подагра#, хиперурикемия#
	Нечести Uncommon	Нарушен глюкозен толеранс
Психични нарушения	Чести	Безсъние#
	Нечести	Объркване#, депресия#, нервност#
Нарушения на нервната система	Чести	Замайване#, главоболие#, сомнолентност#,
	Нечести	Парестезия# Преходни исхемични атаки# синкоп, нарушения във вкусовите възприятия, Синкоп#, Дисгезия#
	Редки	Нарушение на равновесието
	С неизвестна честота	Цереброваскуларен инцидент #
Нарушения на очите	Нечести	Амблиопия#
	Много редки	Смущения в зрението#
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус#, световъртеж#
Сърдечни нарушения	Чести	Ангина пекторис##, тахикардия#, палпитации#
	Нечести	Инфаркт на миокарда#
	С неизвестна честота	Аритмия
Съдови нарушения	Чести	Вазодилатация#
	Нечести	Хипотония#
	С неизвестна честота	Ортостатична хипотония#
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	Чести	Кашлица#
	Нечести	Диспнея#, сухота в гърлото
	Редки	Еозинофилна пневмония## обструкция на горните дихателни пътища от ангиоедем (което може да има фатален изход)#



	С неизвестна честота	Бронхоспазъм#
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Коремна болка#, диария#, диспепсия#, гадене#, повръщане#
	Нечести	Флатуленция#, сухота в устата
	Редки	Констипация, глосит
	Много редки	Илеус#, ангиоедем на тънкото черво
	С неизвестна честота	Панкреатит#
Хепатобилиарни нарушения	С неизвестна честота	Хепатит#, холестатична жълтеница #
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Алопеция#, фоточувствителни реакции #, пруритус#, обрив#, ангиоедем###, хиперхидроза ##
	Редки	Кожните смущения може да бъдат асоциирани с повишена температура, болка в мускулите и ставите (миалгия, артралгия, артрит), възпаление на съдовете (васкулит), псориазиформен дерматит #
	Много редки	Уртикария#
	С неизвестна честота	Токсична епидермална некролиза#, еритема мултиформе#, ексфолиативен дерматит#, пемфигус#, пурпура, синдром на Стивънс-Джонсън#,
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба#, миалгия#,
	Нечести	Артралгия#
	Not known	Системен лупус еритематозус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Бъбречна дисфункция#, протеинурия,
	С неизвестна честота	Тубулоинтерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Еректилна дисфункция #
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Астения#, болка в гърдите#, умора#
	Нечести	Пирексия#, генерализиран оток #, #, периферен оток#
	С неизвестна честота	Серозит
Изследвания	Чести	Увеличени кръвни нива# на креатинин и уреа*
	С неизвестна честота	Повишени нива на холестерола и триглицеридите в кръвта#, понижен хематокрит#, повишение на чернодробните ензими#, повишение на антинуклеарните антитела, повишена скорост на утаяване на еритроцитите
Инфекции и инфестации	Common	Бронхит, инфекции на горните дихателни пътища, фарингит#



		ринит#
	Нечести	Вирусна инфекция, инфекции на пикочните пътища, синусит
Нарушения на ендокринната система	Нечести	При пациенти с диабет тиазидите могат да променят инсулиновите нужди, като е възможно и развитие на латентен диабет#

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

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

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

При пациенти с вродена липса на G-6-PDH са докладвани индивидуални случаи на хемолитична анемия.

Резултати от клинично-лабораторни изследвания:

Серумни електролити: (виж т.4.4).

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

Хематологично изследване: (виж т.4.4).

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

4.9 Предозиране

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

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

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

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



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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Квинаприл и диуретици, АТС код: С09ВА06

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

Квинаприл е предлекарство, което се хидролизира до квинаприлат – мощен, продължително действащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в плазмата и тъканите. АСЕ катализира превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, който от своя страна е мощен вазоконстриктор. Инхибирането на АСЕ води до намаляване на концентрацията на ангиотензин II и понижаване секрецията на алдостерон. Освен това вероятно се инхибира и метаболизма на брадикинините. При клинични изпитвания е било установено, че квинаприл е липидно – неутрален и не оказва отрицателно въздействие върху метаболизма на глюкозата. Квинаприл намалява общото периферно и бъбречното артериално съпротивление.

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

Хидрохлоротиазид е антихипертензивно средство, което увеличава рениновата активност в плазмата. Той намалява бъбречната реабсорбция на електролити в дисталните каналчета и повишава екскрецията на натрий, хлориди, калий, магнезий, бикарбонати и вода. Може да се намали екскрецията на калций. Съвместната употреба на квинаприл и хидрохлоротиазид води до по-силен хипотензивен ефект, отколкото което и да е от двете средства, прилагано самостоятелно като монотерапия.

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 проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова 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 проучване, 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

Квинаприл

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

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

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

Хидрохлоротиазид

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката
Лактоза монохидрат
Магнезиев карбонат, тежък
Кросповидон (Тип А)
Повидон (К30)
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката (Опадру розово)

Хипромелоза
Титанов диоксид (Е 171)
Хидроксипропилцелулоза
Макрогол 400
Железен оксид, червен (Е 172)
Железен оксид, жълт (Е 172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Малта

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо 10 mg/12,5 mg филмирани таблетки, рег. № 20110293
Квинаприл/хидрохлоротиазид Ауробиндо 20 mg/12,5 mg филмирани таблетки, рег. № 20110293



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

04.05.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2018 г.

