

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДАТА

101
19.01.09

QUINAPRIL HCT NUCLEUS

КВИНАПРИЛ НСТ НУКЛЕУС

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Quinapril HCT Nucleus 10 mg/12.5 mg film-coated tablets
Quinapril HCT Nucleus 20 mg /12.5 mg film-coated tablets
Quinapril HCT Nucleus 20 mg /25 mg film-coated tablets

Квинаприл НСТ Нуклеус 10 mg/12.5 mg филмирани таблетки
Квинаприл НСТ Нуклеус 20 mg /12.5 mg филмирани таблетки
Квинаприл НСТ Нуклеус 20 mg /25 mg филмирани таблетки

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Квинаприл НСТ Нуклеус 10 mg /12.5 mg
Всяка таблетка съдържа квинаприлов хидрохлорид, еквивалентен на 10 mg квинаприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

Квинаприл НСТ Нуклеус 20 mg /12.5 mg
Всяка таблетка съдържа квинаприлов хидрохлорид, еквивалентен на 20 mg квинаприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид.

Квинаприл НСТ Нуклеус 20 mg /25 mg
Всяка таблетка съдържа квинаприлов хидрохлорид, еквивалентен на 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

За пълния списък на помощните вещества виж раздел 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Квинаприл НСТ Нуклеус 10 mg /12.5 mg:
Овална, розова, двойно-изпъкнала таблетка с делителна черта от двете страни и белязана със знака "I" от едната си страна. Размер 4.5 x 8.7 mm.

Квинаприл НСТ Нуклеус 20 mg /12.5 mg:
Овална, розова, двойно-изпъкнала таблетка с делителна черта от двете страни и белязана със знака "I" от едната си страна. Размер 5.8 x 11.3 mm.

Квинаприл НСТ Нуклеус 20 mg /25 mg:
Кръгла, розова, двойно-изпъкнала таблетка с делителна черта за разчупване от двете страни и белязана със знака "I" от едната си страна. Диаметър 8.5 mm.

Таблетката може да бъде разделяна на две равни половини.



4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

Лечение на есенциална хипертония при пациенти, при които е подходящо комбинирано приложение на квинаприл с диуретик.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръчително е да се определи дозата на отделните съставки преди да се пристъпи към приложение на фиксираната комбинация. Възможно е да се разгледа възможността за непосредствена промяна от монотерапия към фиксирана комбинация в случаите, когато това е клинично уместно.

Обичайната поддържаща доза е 10 mg квинаприл и 12.5 mg хидрохлоротиазид, приемана веднъж дневно, сутрин. Дозата може да се увеличава през интервали от най-малко 3 седмици. Максималната доза е 20 mg квинаприл и 25 mg хидрохлоротиазид.

Таблетките трябва да бъдат приемани с достатъчно количество течност, с или без храна.

Предшестващо лечение с диуретици

Възможна е появата на симптоматична хипотония след първоначалната доза на фиксираната комбинация; това е по-вероятно да се прояви при пациенти, чиито обем и/или соли са намалени в резултат на предшестващо лечение с диуретици. При такива пациенти, лечението с диуретици трябва да бъде преустановено от 2 до 3 дни преди началото на лечението с фиксираната комбинация. В случай, че това не е възможно, лечението трябва да бъде започнато със самостоятелно приложен квинаприл в доза от 5 mg.

Бъбречни нарушения

При пациенти с креатининов клирънс между 30 и 60 ml/min трябва да бъдат определени индивидуалните дози на отделните съставки, като се обърне специално внимание преди преминаването към използване на фиксираната комбинация. Дозата на фиксираната комбинация трябва да бъде възможно най-ниската.

Фиксираната комбинация е противопоказана при пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс < 30 ml/min), виж раздел 4.3.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст, трябва да бъдат определяни индивидуалните дози на отделните съставки, като се обърща специално внимание преди преминаването към използване на фиксираната комбинация. Дозата на фиксираната комбинация трябва да бъде възможно най-ниската.

Употреба при педиатрични пациенти

Ефикасността и безопасността при деца и юноши не е доказана. Поради това, не се препоръчва употребата при деца и юноши.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към квинаприл, към който и да е от компонентите на комбинацията, или към някое от помощните вещества;



- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид или други сулфонамидни производни;
- Предходни случаи на ангиоедем, свързан с предишно лечение с АСЕ инхибитори;
- Наследствен или идиопатичен ангионевротичен оток;
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- Тежко чернодробно увреждане.;
- През втори или трети триместър от бременността (виж раздели 4.4 и 4.6);
- Кърмене (виж раздел 4.6).

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Бременност

През време на бременността не трябва да се започва лечение с АСЕ инхибитори. Пациентките, които планират бременност, трябва да преминат към алтернативно анти-хипертензивно лечение със средство, което да има доказан профил на безопасност за употреба при бременни, в случаите, при които продължаването на лечението с АСЕ инхибитори се счита за необходимо. Когато се диагностицира бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се прекрати незабавно и да се започне алтернативно лечение, ако такова е уместно (виж раздели 4.3 и 4.6).

Квинаприл

Симптоматична хипотония

Симптоматична хипотония е наблюдавана рядко при пациенти с неусложнена хипертония. При хипертензивни пациенти, приемащи квинаприл, е по-вероятно да се наблюдава хипотония в случай на намален обем, а именно при лечение с диуретици, ограничения на солта в храната, диализа, диария или повръщане, или пациентът страда от тежка ренин-зависима хипертония (виж раздел 4.5 и раздел 4.8). Наблюдавана е симптоматична хипотония при пациенти със сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност. Това е най-вероятно да се появи при пациенти с по-тежки степени на сърдечна недостатъчност, като резултат от употребата на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционална бъбречна недостатъчност. При пациенти с увеличен риск от развитие на симптоматична хипотония, началото на лечението и коригирането на дозата трябва да бъдат внимателно наблюдавани. Трябва да се извършва наблюдение на бъбречната функция и нивата на калия. Подобни съображения са в сила и за пациенти с исхемична болест на сърцето или мозъчно-съдови заболявания, при които прекомерно понижаване на кръвното налягане е възможно да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчно-съдов инцидент.

В случай, че се появи хипотензия, пациентът трябва да бъде поставен легнал по гръб, и ако е необходимо трябва да му бъде направена интравенозна инфузия с физиологичен разтвор. Преходен хипотензивен отговор не е противопоказание за последващи дози, които могат да бъдат приложени без усложнения веднага след покачване на кръвното налягане в резултат на увеличение на обема.

След употребата на квинаприл при пациенти, страдащи от сърдечна недостатъчност, които имат нормално или ниско кръвно налягане, е възможно да се появи допълнително понижаване на кръвното налягане. Това действие е очаквано, и обикновено не е причина, поради която може да се прекъсне лечението. В случай, че хипотензията стане симптоматична, е възможно да се наложи намаление на дозата и/или прекъсване на диуретика и/или квинаприл.



Стеноза на аортата и митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия

Както и при другите АСЕ инхибитори, квинаприл трябва да бъде прилаган внимателно при пациенти, страдащи от стеноза на митралната клапа или обструкция на левокамерния изходен тракт, като аортна стеноза или хипертрофична кардиомиопатия. Фиксираната комбинация не трябва да бъде прилагана в хемодинамично значими случаи.

Нарушения на бъбречната функция

В случай на бъбречно нарушение (креатининов клирънс < 60 ml/min), първоначалната доза на квинаприл трябва да бъде коригирана съгласно креатининовия клирънс на пациента (виж раздел 4.2) а след това корекцията се извършва като функция от отговора на пациента към лечението. Рутинно наблюдение на калия и креатинина е част от обичайната медицинска практика при тези пациенти.

При някои пациенти с двустранны стеноза на бъбречната артерия или със стеноза на бъбречната артерия на единствения бъбрек, които са били третирани с АСЕ инхибитори, е било наблюдавано увеличение в равнищата на кръвната урея и серумния креатинин, което обикновено е обратимо при прекратяване на лечението. Това е много вероятно да се наблюдава при пациенти с бъбречна недостатъчност. В случай, че също е налице бъбречно-съдова хипертензия, съществува увеличен риск от тежка хипотензия и бъбречна недостатъчност. При тези пациенти, лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно определяне на дозата. Тъй като лечението с диуретици може да се яви като допринасящ фактор за гореописаното, то трябва да бъде прекратено, като бъбречната функция трябва да бъде наблюдавана през първата седмица от лечението с квинаприл.

Някои хипертензивни пациенти, при които няма очевидно предшестващо бъбречно заболяване, развиват увеличени нива на кръвната урея и серумния креатинин, обикновено незначителни увеличения и с преходен характер, особено в случаите, при които квинаприл е бил даван заедно с диуретик. Това е по-вероятно да се наблюдава при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане. Възможно е в тези случаи да се наложи намаление на дозата и/или прекратяване на диуретика и/или квинаприл.

Бъбречна трансплантация

Липсва опит за приложението на квинаприл при пациенти с наскоро извършена бъбречна трансплантация. Поради това, лечението с квинаприл не се препоръчва.

Пациенти, подложени на хемодиализа

Докладвани са анафилактични реакции при пациенти, подложени на диализа с високи пропускателни мембрани, като пациентите са били паралелно третирани с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да бъде съобразена употребата на различен тип диализна мембрана или различен клас антихипертензивно средство.

Свръхчувствителност / Ангиоедем

Докладвани са редки случаи на ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глътката и/или гръкляна при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително квинаприл. Това може да се прояви по всяко време през курса на лечението. В такива случаи, приемът на квинаприл трябва да бъде преустановен незабавно и да бъде назначено подходящо лечение и наблюдение, за да се осигури пълно възстановяване на отока и преминаване на симптомите преди да се изпишат пациентите. Дори в бързи случаи, при които има подуване само на езика, без нарушения на дишането, пациентите е възможно да се нуждаят от продължително наблюдение, тъй като лечението с



антихистамини и кортикостероиди може да се окаже недостатъчно.

Много рядко са били докладвани случаи с фатален изход, в следствие на ангиоедем, свързан с подуване на ларинкса или на езика. При пациенти с оток на езика, глотиса или ларинкса е по-вероятно да се наблюдава обструкция на дихателните пътища, особено при тези с предшестваща хирургична операция на дихателните пътища. В такива случаи трябва незабавно да се приложи спешно лечение. Това може да включва приложение на адреналин и/или поддържане на отворен въздушен път. Пациентът трябва да бъде под постоянно лекарско наблюдение до поява на пълно и цялостно преминаване на симптомите.

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

Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (ЛПНП)

Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (ЛПНП) с декстранов сулфат, рядко са проявявали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Тези реакции са били избягвани посредством временно задържане на приложението на АСЕ инхибитора, преди всяка афереза.

Десенсибилизиране

Някои пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизиращо лечение (вкл. отрова от ципокрили), са проявили продължителни анафилактоидни реакции. При същите пациенти, тези реакции са били избегнати, когато употребата на АСЕ инхибиторите е била временно задържана, но те са се появили отново при повторно невнимателно приложение на лекарствения продукт.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, АСЕ инхибиторите са били свързани със синдром, който започва със застойна жълтеница и прогресира до остра чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е изяснен. Пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, които са развили жълтеница или значимо повишение на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на АСЕ инхибитора и да приемат подходящо последващо лечение.

Неутропения / Агранулоцитоза

Неутропения / агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са били докладвани при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори. При пациенти с нормална бъбречна функция и липса на други усложняващи фактори, неутропения се наблюдава рядко. Неутропенията и агранулоцитозата са обратими след прекратяване на приема на АСЕ инхибитора. Квинаприл трябва да бъде използван с изключително внимание при пациенти, страдащи от колагеноза на съдовете, подложени на имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори, особено в случай, че съществува предварително увредена бъбречна функция. Някои от тези пациенти са развили сериозни инфекции, които в няколко случая не са се повлияли от интензивно антибиотично лечение. В случай, че се използва квинаприл при такива пациенти, се препоръчва периодично наблюдение на броя на белите кръвни клетки, а така също пациентите трябва да бъдат инструктирани да докладват каквито и да било признаци на инфекция.



Етнически различия

Както и при другите АСЕ инхибитори, квинаприл може да бъде по-слабо ефективен, когато се използва за понижаване на кръвното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи, което е вероятно следствие от високата честота на поява на състояние на ниски стойности на ренин при чернокожото население, боледуващо от повишено кръвно налягане.

Кашлица

Докладвана е кашлица при употреба на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, упорита и отшумява след прекратяване на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ инхибитори, трябва да се има в предвид при диференциалната диагноза на кашлица.

Операции/Анестезия

При пациенти, подложени на големи операции или през време на анестезия със средства, които водят до хипотензия, е възможно квинаприл да блокира образуването на ангиотензин-II и вторичното компенсаторно освобождаване на ренин. Ако хипотензията се появи и се приеме, че е следствие на този механизъм, тя може да бъде коригирана посредством увеличаване на обема.

Хиперкалиемия

Повишение на серумния калий се наблюдава при някои пациенти, които са лекувани с АСЕ инхибитори, включително квинаприл. Сред пациентите, изложени на риск от развитие на хиперкалиемия се включват и тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, или онези, които използват успоредно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на солта, или онези пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които са свързани с увеличено равнище на калий в серума (вкл. хепарин). В случай, че съвместната употреба на гореспоменатите средства се счита за уместна, то тогава се препоръчва редовно проследяване на серумните нива на калий (виж раздел 4.5).

Пациенти с диабет

Гликемичният контрол при пациенти с диабет, на които се прилага лечение с орални антидиабетични средства или с инсулин, трябва да бъде упражняван с повишено внимание по време на първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (виж раздел 4.5.)

Литий

Не се препоръчва приложението на Квинаприл НСТ Нуклеус в комбинация с литий, поради потенцирането на токсичността на лития (виж раздел 4.5).

Хидрохлоротиазид

Бъбречни увреждания

При пациенти с бъбречно заболяване, тиазидите може да ускорят появата на азотемия. Възможно е развитието на кумулативни ефекти на лекарството при пациенти с увредена бъбречна функция. В случай, че стане ясно наличието на прогресивно бъбречно нарушение, установено чрез увеличението на небелтъчния азот, е необходимо да бъде извършена внимателна преоценка на лечението, при която да се разгледа възможността за преустановяване на лечението с диуретика (виж раздел 4.3).

Чернодробни нарушения

Тиазидите следва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти с увредена



чернодробна функция или такива с прогресивно заболяване на черния дроб, тъй като незначителни изменения на течностния и електролитен баланс могат да доведат до внезапна чернодробна кома (виж раздел 4.3).

Метаболитни и ендокринни ефекти

Лечението с тиазиди е възможно да понижи глюкозния толеранс. При пациенти с диабет е възможно да се наложи коригиране на дозата на инсулина или орално приеманите хипогликемични средства. Скрытият захарен диабет е възможно да започне да се проявява по време на лечението с тиазиди.

С лечението с тиазидни диуретици се свързва и увеличението на нивата на холестерол и триглицериди.

Възможна е появата на хиперуремия или внезапно развитие на подагра при някои пациенти, които приемат тиазиди.

Въздействия върху електролитния баланс

Както и при всеки пациент, който е подложен на лечение с диуретик, трябва да се извършва определяне на серумните нива на електролитите на подходящи интервали.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазида, е възможно да доведат до нарушен баланс на течностите или електролитите (хипокалиемия, хипонатриемия, и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни знаци за нарушен флуиден или електролитен баланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, мускулни болки или спазми, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия, и стомашно-чревни смущения, като например гадене или повръщане.

Въпреки, че е възможно да се развие хипокалиемия при употребата на тиазидни диуретици, едновременното лечение с квинаприл е възможно да намали хипокалиемията, предизвиквана от диуретика. Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с цироза на черния дроб, при пациенти, които имат активна диуреза, при пациенти с неправилен перорален прием на електролити, и при пациенти, които са подложени на едновременно лечение с кортикостероиди и АКТХ (виж раздел 4.5).

Възможно е да се прояви обем-увеличаваща хипонатриемия при едематозни пациенти в горещо време. Недостига на хлориди е общо взето слаб, като лечение обикновено не се налага.

Тиазидите е възможно да намалят отделянето на калций с урината и да предизвикат периодично и слабо увеличение на серумните нива на калций, в отсъствието на други заболявания, които да повлияват калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия е възможно да бъде индикация за скрит хиперпаратиреоидизъм. Приемът на тиазидите трябва да бъде преустановен преди провеждане на тестове за паратиреоидна функция.

Установено е, че тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което е възможно да доведе до хипомагнезиемия.

Анти-допингов тест

Хидрохлоротиазид, който се съдържа в този лекарствен продукт, би могъл да предизвика положителен аналитичен резултат при провеждането на анти-допингов тест.

Други

Възможна е появата на реакции на свръхчувствителност при пациенти с или без предшествали случаи на алергия или бронхиална астма. Досега не е известна възможност за изостряне или активиране на системен лупус еритематозос.



Комбинацията квинаприл/хидрохлоротиазид

Риск от хипокалиемия

Комбинацията от АСЕ инхибитор с тиазиден диуретик не изключва появата на хипокалиемия. Трябва да се извършва постоянно наблюдение върху калиевите нива.

Литий

Квинаприл НСТ Нуклеус не се препоръчва в комбинация с литий, поради потенциирането на токсичността на лития (виж раздел 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Квинаприл

Тетрациклини

Квинаприл НСТ Нуклеус съдържа магнезий, който образува хелатен комплекс с тетрациклините, в следствие на което намалява тяхната резорбция. Тази комбинация трябва да бъде избягвана.

Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки

АСЕ инхибиторите намаляват загубата на калий, предизвиквана от диуретиците. Калий-съхраняващите диуретици (вкл. спиронолактон, триамтерен или амилорид), калиевите добавки, или калий-съдържащите заместители на солта, е възможно да доведат до значително увеличение в серумните равнища на калия. При показание за едновременно приложение, тези лекарства трябва да бъдат използвани с повишено внимание и с често наблюдение на серумните нива на калия, поради доказана хипокалиемия (виж раздел 4.4).

Диуретици (тиазидни или бримкови)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици, е възможно да доведе до намаление на обема и риск от хипотензия при започване на лечението с квинаприл (виж раздел 4.4). Хипотензивните ефекти е възможно да бъдат намалени чрез прекъсване приема на диуретика, посредством увеличаване на обема или посредством прием на сол, или чрез започване на лечение с прилагане на ниски дози квинаприл.

Други антихипертензивни средства

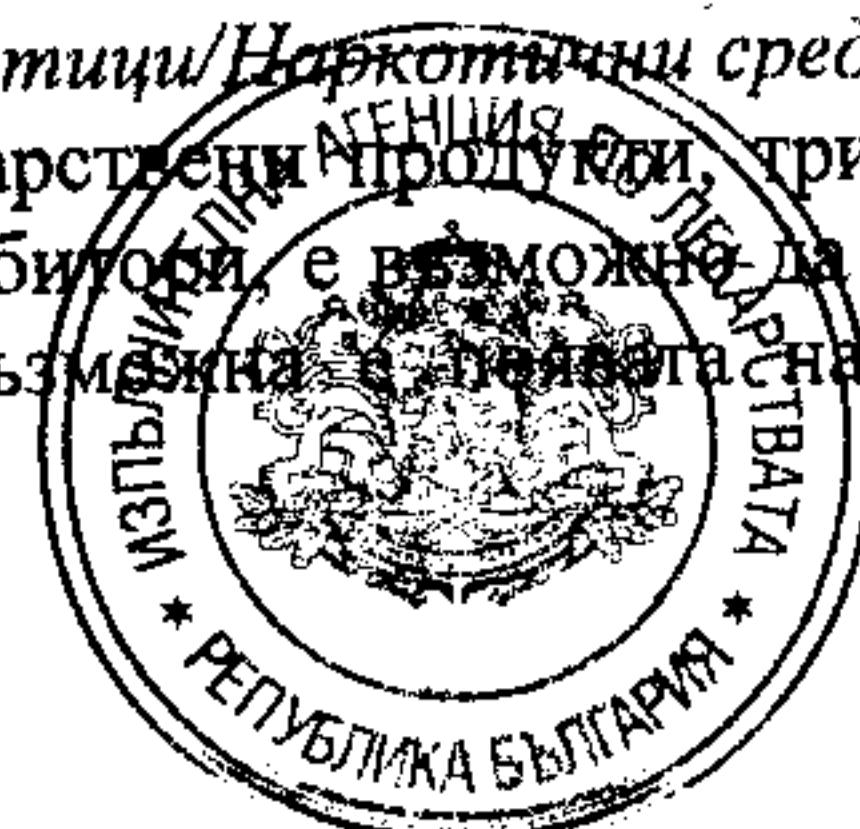
Едновременната употреба на тези средства е възможно да усили хипотензивното действие на квинаприл. Едновременната употреба на нитроглицерин и други нитрати, или други съдоразширяващи лекарствени продукти е възможно допълнително да понижи кръвното налягане.

Литий

Докладвано е обратимо увеличение на серумните концентрации на литий и токсичност при едновременно приложение на литий с АСЕ инхибитори. Употребата на квинаприл с литий не се препоръчва, но в случай, че комбинацията е доказано необходима, трябва да се извършва внимателен мониторинг на серумните нива на литий (виж раздел 4.4).

Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Анестетици/Наркотични средства

Едновременната употреба на някои анестетични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици, заедно с АСЕ инхибитори, е възможно да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане. Възможна е появата на статична



хипотензия. (Виж раздел 4.4).

Комбинация с НСПВС

В случаите, когато АСЕ инхибитори се прилагат успоредно с нестероидни противовъзпалителни лекарства (в т.ч. селективни СОХ-2 инхибитори, ацетилсалицилова киселина (>3 г/ден) и неселективни НСПВС), е възможно да се получи намаляване на антихипертензивния ефект. Едновременната употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до увеличен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможна остра бъбречна недостатъчност, както и увеличение в серумния калий, особено при пациенти с предварително съществуваща нарушена бъбречна функция. Комбинацията трябва да се прилага с повишено внимание, особено при по-възрастни пациенти. Пациентите трябва да бъдат хидратирани в подходяща степен, като трябва да се обърне внимание върху мониторинга на бъбречната функция след започване на съвместното приложение и периодично след това.

Симпатомиметици

Симпатомиметиците е възможно да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

Антидиабетични лекарствени продукти

Епидемиологични проучвания предполагат, че едновременното приложение на АСЕ инхибитори и антидиабетични лекарствени продукти (инсулин, перорално приемани хипогликемични средства) може да засили понижаващият глюкозата ефект, с риск от развитие на хипогликемия. Този феномен е по-вероятно да се наблюдава през първите седмици на комбинираното лечение, и при пациенти с бъбречно увреждане.

Антиацидни средства

Антиацидите е възможно да понижат бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

Хепарин

Възможно е повишение в концентрациите на серумния калий.

Алкохол

Алкохолът е възможно да увеличи съдоразширяването и да усилва хипотензивното действие на АСЕ инхибиторите.

Алопуринол, прокаинамид, цитостатици или имunosупресанти
Увеличава се риска от левкопения, виж раздел 4.4.

Хидрохлоротиазид

Амфотерицин В (парентерален), карбеноксолон, кортикостероиди, кортикотропин (АКТХ) или стимулиращи слабители.

Хидрохлоротиазид е възможно да усилва нарушенията в електролитния баланс, особено хипокалиемията.

Калциеви соли

Възможно е да се появят повишени нива на серумния калций, в следствие на понижено отделяне, при положение, че калциеви соли се прилагат едновременно с тиазидни диуретици.

Сърдечни гликозиди

Увеличеният риск от дигиталисова токсикоza се свързва предимно с комбинацията от тиазид



хипокалиемия.

Холестираминова смола и колестипол

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се намалява с 85% при едновременно приложение с холестирамин, и с 43% когато се приложи едновременно с колестипол. Двата продукта трябва да бъдат приемани през интервал от няколко часа.

Сулфонамидните диуретици трябва да бъдат приемани най-малко един час преди или 4 до 6 часа след този лекарствен продукт.

Недеполяриращи миорелаксанти (в т.ч. тубокураринов хлорид)

Ефектите на тези средства могат да бъдат потенцирани от хидрохлоротиазид.

Лекарствени продукти, свързани с вентрикуларна тахикардия (torsades de pointes)

В следствие на риска от настъпване на хипокалиемия, трябва да се обърне повишено внимание на случаите, когато се прилага хидрохлоротиазид с лекарства, които са свързани с *torsades de pointes*, в т.ч. някои антиаритмични средства, антипсихотици и други лекарства, за които се знае че предизвикват *torsades de pointes*.

Комбинацията квинаприл/хидрохлоротиазид

Литий

Диуретиците могат да повишат риска от литиева токсичност и да увеличат без друго повишения риск от литиева токсичност с АСЕ инхибитори. Поради това, комбинацията на квинаприл и хидрохлоротиазид с литий не се препоръчва, като трябва да се извършва внимателен мониторинг на серумните нива на литий, в случай, че приложението на комбинацията е доказано необходимо.

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства

Описано е, че при едновременно приложение на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) и АСЕ инхибитори, се наблюдава сумарен ефект по отношение увеличението на серумния калий, докато бъбречната функция може да отслабне. Тези ефекти по принцип са обратими. Рядко може да е прояви остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с понижена бъбречна функция, като например по-възрастни или дехидратирани пациенти. Хроничното приложение на НСПВС е възможно да намали антихипертензивния ефект на АСЕ инхибитора. Приложението на НСПВС е възможно да понижи диуретичния, натриуретичния, и антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици.

Триметоприм

Триметоприм (с неговото амилорид-подобно действие в дисталните тубули), използван едновременно с АСЕ инхибитори и тиазиди, може да предизвика внезапна хиперкалиемия.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АСЕ инхибитори не се препоръчва през първата третина от бременността (виж раздел 4.4). Употребата на АСЕ инхибитори е противопоказана през втори и трети триместър от бременността (виж раздели 4.3 и 4.4).



Епидемиологични доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ инхибитори през първи триместър от бременността не са били категорични; въпреки всичко слабо увеличение на риска не може да бъде изключено. Освен в случаите, когато лечението с АСЕ инхибитори се счита за основно, пациентките, които планират бременност трябва да преминават към алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременността. Когато бременността се диагностицира, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се прекрати незабавно и в случай че е уместно, да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че подлагането на лечение с АСЕ инхибитори през втори и трети триместър от бременността води до фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне вкостяването на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотензия, хиперкалиемия). (Виж раздел 5.3).

В случай, че експозицията спрямо АСЕ инхибитори се случва през време на втората третина от бременността, препоръчително е да се извърши проверка на бъбречната функция и черепа с ултразвук.

Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за хипотония (виж раздели 4.3 и 4.4).

Продължителна експозиция към хидрохлоротиазид през трети триместър от бременността е възможно да предизвика фето-плацентарна исхемия и риск от забавяне на растежа на плода. Освен това, редки случаи на хипогликемия и тромбоцитопения при новородени са били докладвани в случай на експозиция на майката близо около раждането. Хидрохлоротиазид е възможно да намали плазмения обем, а така също и кръвната циркулация в матката и плацентата.

Кърмене

И квинаприл и хидрохлоротиазид се екскретират с кърмата. Употребата на тиазиди, прилагани при кърмещи майки, се свързва с понижаване или дори потискане на отделянето на кърма. Възможна е поява на свръхчувствителност към сулфонамидни производни, хипокалиемия и ядрена жълтеница.

Поради възможността от сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмените бебета от страна и на двете лекарства, трябва да бъде взето решение дали да се прекрати кърменето или да се прекъсне лечението, вземайки под внимание важността на това лечение за майката.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарственият продукт има незначително или средно-степенно влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Когато шофирате превозно средство или работите с машини, трябва да бъде взето под внимание, че е възможно от време на време да се появи замаяност или умора.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани по време на лечение с квинаприл и други АСЕ инхибитори, със следната честота: Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1,000, <1/100), редки (>1/10,000, <1/1,000), много редки (<1/10,000), включително и изолирани случаи.

Квинаприл

Хематологични и лимфни нарушения:



Нечести: Тромбоцитопения.

Психиатрични нарушения:

Чести: Безсъние, умора, сънливост, депресивно състояние

Нечести: Смущения в съня, нервност

Редки: Депресия, объркване

Нарушения на нервната система:

Чести: Замайност, нарушения в равновесието, сънливост

Нечести: Парестезия, синкоп

Редки: Невропатия

Очни нарушения:

Редки: Амблиопия, смущения в зрението

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: Шум в ушите

Сърдечни смущения:

Нечести: Сърцебиене, тахикардия, гръдна ангина, асистолия

Много редки: Нарушения в ритмичността

Съдови смущения:

Чести: Хипотония

Нечести: Съдоразширение

Много редки: Инфаркт на миокарда или случай на мозъчно-съдово нарушение, възможна вторична прекомерна хипотензия при високо рискови пациенти, феномен на Рейно

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

Чести: Кашлица

Редки: Бронхоспазм, влошаване на астма, ринит

Стомашно-чревни смущения:

Чести: Гадене, повръщане, диария

Нечести: Диспепсия, болка в стомаха, анорексия, сухота в устата, метеоризъм, храносмилателни смущения

Редки: Променени вкусови усещания, запек, панкреатит

Много редки: Илеус

Чернодробно-жлъчни нарушения:

Рядки: Нарушения на чернодробната функция

Много редки: Хепатит

Кожни и подкожно-тъканни нарушения :

Нечести: Екзантема, сърбеж, уртикария, ексфолиативен дерматит, диафореза, алоpecia, фотосенсибилизация

Редки: Пемфигус, псориазисо-подобна екзантема.

Много редки: Еритема мултиформе, онихолиза



В случай на тежка кожна реакция, лечението трябва да бъде спряно незабавно, като е задължително поставянето под лекарско наблюдение.

Скелетно-мускулни, съединително-тъканни и костни нарушения:

Редки: Миалгия, болезненост в ставите, болки в гърба

Бъбречни и пикочни нарушения:

Редки: Увредена бъбречна функция, хиперкалиемия

Нарушения в репродуктивната система и гърдите:

Нечести: Импотентност

Нарушения от общ характер:

Чести: Главоболие, умора, болки в гръдния кош

Нечести: Астения

Редки: Ангиоедем (с подуване на лицето, устните, езика, глътката).

Честотата на поява на случаите на ангионевротичен оток се увеличава при чернокожи пациенти.

Докладвани са редки случаи на агранулоцитоза и също така синдром, включващ треска, серозит, васкулит, болка в мускулите, болка в ставите/артрит, положителен АНА-титър, СР-повишение, еозинофилия, и левкоцитоза. Докладвани са гинекомастия и васкулит при употреба на други АСЕ-инхибитори и не може да се изключи възможността, че тези странични реакции са групово специфични.

Лабораторни стойности: Докладвани са преходни увеличения в серумния креатинин и стойностите на уреята, особено свързани с едновременното лечение с диуретици. Докладвано е леко понижаване в хемоглобиновите нива и стойностите на хематокрит при употреба на други АСЕ инхибитори. Не може да бъде изключено, че тези наблюдения са специфични за групата.

Хидрохлоротиазид

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с хидрохлоротиазид със следната честота: Много чести (>1/10), чести (>1/100, <1/10), нечести (>1/1,000, <1/100), редки (>1/10,000, <1/1,000), много редки (<1/10,000), включително изолирани случаи.

Инфекции и инвазии:

Нечести: Сиаладенит

Хематологични и лимфни нарушения:

Нечести: Тромбоцитопения

Рядки: Левкопения, потискане на костния мозък

Много редки: Неутропения/агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия

Метаболитни и хранителни нарушения:

Чести: Електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия и хипокалиемия), хиперуремия, хипергликемия, хипокальциемия, увеличение на холестерола и триглицеридите



Нечести: Анорексия

Психиатрични нарушения:

Нечести: Нрушения в съня, депресия
Редки: Безпокойство

Нарушения на нервната система:

Нечести: Парестезия, загуба на апетит
Рядки: Леко замайване

Очни смущения:

Редки: Ксантопсия, преходно неясно виждане

Смущения на ухото и лабиринта:

Нечести: Световъртеж

Сърдечни нарушения:

Нечести: Ортостатична хипотония, сърдечни аритмии

Съдови смущения:

Редки: Некротичен ангиит (васкулит, кожен васкулит)

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения:

Редки: Дихателни страдания (включително пневмонит и белодробен оток)

Стомашно-чревни смущения:

Нечести: Стомашно възпаление, диария, запек
Редки: Панкреатит

Чернодробно-жлъчни нарушения:

Редки: Жълтеница (интрахепатална холестатична жълтеница).

Нарушения на кожа и подкожна тъкан:

Редки: Реакции на фоточувствителност, обрив, уртикария, анафилактични реакции, токсична епидермална некролиза
Много редки: Кожни лупус еритематозо-подобни реакции, реактивация на кожен лупус еритематодес

Мускулно-скелетни, съединително-тъканни и костни нарушения:

Нечести: Мускулни спазми

Бъречни и пикочни смущения:

Редки: Интерстициален нефрит, нарушени бъбречни функции

Нарушения от общ характер и състояния в мястото на приложение:

Нечести: Слабост
Редки: Треска



4.9. Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране са: увеличена диуреза, нарушен електролитен баланс, тежка хипотония, потискане на съзнанието (включително кома), конвулсии, парези, сърдечни аритмии, брадикардия, бъбречна недостатъчност.

Лечение

Трябва да се приложат мерки за предотвратяване на абсорбцията (в т.ч. стомашен лаваж, приложение на адсорбенти и натриев сулфат в рамките на 30 минути след приема) и бърза елиминация, ако поглъщането е станало скоро. В случай, че се появи хипотензия, пациентът трябва да бъде поставен в шоково положение и трябва незабавно да му бъдат дадени сол и обем заместващи продукти. Трябва да се обсъди третиране с ангиотензин-II. Брадикардията или силната вагусова реакция трябва да бъдат третирани чрез приложение на атропин. Трябва да се обсъди възможността за употреба на пейс-мейкър. Особено важно е извършването на продължителен мониторинг на водата, електролитите, киселинно-алкалния баланс и кръвната глюкоза. В случай на проявена хипокалиемия, е необходимо приложението на калий.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици, АТС код: С09ВА06
Квинаприл НСТ Нуклеус е фиксирана комбинация от АСЕ инхибитор-квинаприл и диуретика хидрохлоротиазид. Едновременното им приложение понижава кръвното налягане в по-голяма степен от който и да било от двата компонента поотделно, приложени като монотерапия. Възможно е квинаприл, както и други АСЕ инхибитори, да противодейства на загубата на калий, която е присъща за употребата на хидрохлоротиазид.

Квинаприл се хидролизира до активния метаболит квинаприлат, мощен продължителнодействащ инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) в плазмата и тъканите. АСЕ катализира преобразуването на ангиотензин-I до ангиотензин-II, който има мощен съдосвиващ ефект. Потискането на АСЕ води до понижаване на концентрациите на ангиотензин-II и намалена секреция на алдостерон. Метаболизма на брадикинина вероятно също се потиска. Установено е в клинични изследвания, че квинаприл е липидно-неутрален и не оказва отрицателно въздействие върху метаболизма на глюкозата. Квинаприл намалява общото периферно и бъбречно артериално съпротивление.

Общо казано, липсват клинично значими промени в бъбречния кръвоток или нивото на гломерулна филтрация. Квинаприлат води до понижаване на кръвното налягане в легнало, седящо и изправено положение. Пиковите ефекти се постигат след 2-4 часа при приложение на препоръчаните дози. Постигането на максимално понижаваш кръвното налягане ефект е възможно да изисква при някои пациенти провеждането на лечение, продължаващо от 2 до 4 седмици. 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 тиазиден диуретик и антихипертензивно средство, което увеличава активността на ренина в плазмата. Хидрохлоротиазид понижава бъбречната



реабсорбция на електролити в дисталната част на тубулите и увеличава отделянето на натрий, хлориди, калий, магнезий, бикарбонат и вода. Отделянето на калций може да бъде намалено. Едновременното приложение на квинаприл и хидрохлоротиазид предизвиква по-силен хипотензивен ефект от този, предизвикван от което и да е от двете средства, приемано самостоятелно като монотерапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Квинаприл

Бионаличността на активния метаболит квинаприлат, е 30-40% от дадената перорална доза квинаприл. Пикови плазмени концентрации се достигат след приблизително 2 часа. Абсорбцията на квинаприл не се повлиява от едновременното приемане на храна, но необичайно високо съдържание на мазнини в храната е възможно да я понижи. Приблизително 97% от лекарството се свързва с плазмените протеини. При повторно приложение, квинаприлат има полуживот от 3 часа. Стабилни концентрации се достигат след 2-3 дни. Квинаприлат се екскретира главно непроменен през бъбреците. Клирънсът е 220 ml/min.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, плазменият полуживот на квинаприлат се удължава и се повишават неговите плазмени концентрации. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция, концентрациите на квинаприлат са понижени, в следствие от потиснатата хидролиза на квинаприл.

Хидрохлоротиазид

Бионаличността е 60-80%. Диуретичният ефект е очевиден в рамките на 2 часа след приложението, с максимален ефект настъпващ след 4 часа. Ефектът се поддържа в продължение на 6-12 часа. Хидрохлоротиазид се отделя непроменен чрез бъбреците. Средния полуживот в плазмата е в границите на 5-15 часа.

Полуживотът на хидрохлоротиазид се удължава при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни, събрани на базата на обичайните фармакологични изследвания за безопасност, като хронична токсичност, генотоксичност и определяне на карциногенния потенциал, не разкриват специални рискове за хората. Не са провеждани изследвания по отношение определянето генотоксичността или карциногенността на комбинацията (квинаприл/хидрохлоротиазид). Изследвания за репродуктивната токсичност, провеждани при плъхове подсказват, че квинаприл и/или хидрохлоротиазид не оказват негативно въздействие върху плодовитостта и репродуктивното поведение, и не са тератогенни. Установено е, че АСЕ инхибиторите като клас са фетотоксични (причиняващи травма и/или смърт на фетуса), когато се приемат през втори или трети триместър от бременността.

6 ФАРАМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Помощни вещества

Сърцевина на таблетката
Магнезиев карбонат, тежък
Калциев хидрогенфосфат, безводен
Прежелатинизирано царевично нишесте
Кроскармелоза натрий



Магнезиев стеарат

Филмова обвивка на таблетката

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Макрогол

Железен оксид, жълт (E 172)

Железен оксид, червен (E 172)

6.2 Несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да не се съхранява при температура над 30 °C.

Блистери: Съхранявай в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазва от влага.

Таблетни контейнери: Пазете контейнера плътно затворен.

6.5 Естество и съдържание на контейнера

Блистерна опаковка (Алуминий/полиамид/PVC): 10, 14, 30, 50 и 100 таблетки.

Таблетен контейнер (полипропилен): 100 таблетки

Възможно е не всички размери на опаковката да бъдат предлагани на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване.

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Nucleus ehf.,

Box 55,

Naustanesi,

IS-116 Reykiavik,

Исландия

8 НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ДАТА НА ИЗДАВАНЕ НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2008 г.

