



AWD.pharma GmbH & Co. KG

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6 287 / 08.11.2017	
627/22.10.02	
Quadropril®-Tabletten	

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Quadropil®
Квадроприл®

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: 1 таблетка съдържа 6,21 mg spiraprilhydrochloride.1H₂O
(съответстващи на 6,00 mg spiraprilhydrochloride)

3. Лекарствена форма

Таблетка

4. Клинични данни

4.1. Показания

Есенциална хипертония

4.2. Дозировка и начин на употреба

Указания:

В началото на лечението с Квадроприл, особено при пациенти с недостиг на соли и течности (напр. повръщане, диария, лечение с диуретици), придружаваща сърдечна недостатъчност или тежка хипертония, може да се стигне до прекомерно понижаване на кръвното налягане.

Ако е възможно, недостигът на соли и/или течности трябва да се коригира преди началото на лечението, респ. да се редуцира или преустанови терапията с диуретици. След приема на първата доза, а също така и при покачване на дозировката на Квадроприл и/или бримкови диуретици, пациентът трябва да остане най-малко 6 часа под лекарско наблюдение, за да се избегне неконтролирана хипотонична реакция.

При пациенти с малигна хипертония или при придружаваща тежка сърдечна недостатъчност, въвеждането на терапия с Квадроприл трябва да става при стационарни условия.

При липса на друго предписание се препоръчват следните правила за дозиране:

При всички пациенти началната доза е 3 mg спираприлхидрохлорид сутрин (съответстващи на ½ таблетка Квадроприл). Ако с тази доза не се постигне нормализиране на кръвното налягане, дозата може да се увеличи на 6 mg спираприлхидрохлорид (съответстващи на 1 таблетка Квадроприл). Дозата не трябва да се увеличава следващите 3 седмици. По принцип поддържащата доза е 6 mg спираприлхидрохлорид (съответстващо на 1 таблетка Квадроприл).

Дозировка при тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс 10 - 30 ml/min):

препоръчителната доза е 3 mg спираприлхидрохлорид сутрин (съответстващи на ½ таблетка Квадроприл). Терапията се провежда при стриктно клинично наблюдение. В зависимост от параметрите на бъбречната функция, в отделни случаи дозата може да се увеличи на максимално 6 mg спираприлхидрохлорид сутрин (съответстващи на 1 таблетка Квадроприл).

Пациенти с креатининов клирънс < 10 ml/min не трябва да се лекуват с Квадроприл.

При пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс 30 – 60 ml/min), респ. нарушена чернодробна функция, както и при по-възрастни пациенти, не е необходима редукция на дозата.

Таблетката се приема цяла, с достатъчно количество течност, независимо от храненето. Продължителността на терапията се определя от лекуващия лекар.

4.3. Противопоказания

Квадроприл не трябва да се приема при:

- ◆ свръхчувствителност към някое от веществата на лекарствения продукт
- ◆ анамнеза за ангионевротичен едем (напр. вследствие провеждана терапия с АСЕ-инхибитор)
- ◆ стеноза на бъбречни артерии (двустранна или при единствен бъбрек)
- ◆ много тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс < 10 ml/min)
- ◆ състояние след бъбречна трансплантация
- ◆ хемодинамично значима аортна или митрална стеноза, респ. хипертрофична кардиомиопатия
- ◆ първичен хипералдостеронизъм
- ◆ бременност (предварително изключване и прилагане на контрацептивни мерки)
- ◆ кърмене (спиране на кърменето!)

Поради недостатъчен клиничен опит, Квадроприл не трябва да се прилага при:

- ◆ диализа
- ◆ нелекувана, декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- ◆ деца

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

По време на терапията с Квадроприл не трябва да се провежда диализа или хемофилтрация с полиакрилонитрил-металилсулфонат-high-flux-мембрани (напр. “AN 69®”), тъй като в рамките на една диализа или хемофилтрация е налице опасност от поява на реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции), завършващи понякога с животозастрашаващ шок. В случаите на наложена по спешност диализа или хемофилтрация, предварително да се премине към лечение с друг антихипертензивен лекарствен продукт – не АСЕ-инхибитор - или да се използват други диализни мембрани (виж т. 8– Указания).

По време на LDL- афереза с декстрансулфат, под влияние на приложението на АСЕ-инхибитор могат да се проявят животозастрашаващи анафилактоидни реакции.

По време на десенсибилизираща терапия спрямо инсектни отрови (напр. ужилване от пчели и оси) и едновременно приложение на АСЕ-инхибитори могат да се проявят някои животозастрашаващи анафилактоидни реакции (напр. спадане на кръвното налягане, респираторен дистрес, повръщане, алергични реакции).

Ако е необходимо провеждането на LDL-афереза или десенсибилизираща терапия спрямо инсектни отрови, лечението с АСЕ-инхибитор трябва предварително да се замени с друг антихипертензивен лекарствен продукт, но не β-блоккер.

Квадроприл трябва да се прилага само след много критична оценка на съотношението полза/риск, при редовен контрол на основните, клиничните и биохимични параметри при:

- ◆ клинично значими електролитни нарушения
- ◆ наличие на нарушена имунореактивност или колагенозно заболяване (напр. лупус еритематозес, склеродермия)



- ◆ придружаващо системно лечение с лекарства, потискащи имунната реакция (напр. кортикостероиди, цитостатици, антимаболити), но също така алопуринол, прокаинамид или литий
- ◆ клинично значима протеинурия (над 1 g дневно)
- ◆ първично чернодробно заболяване или чернодробна недостатъчност
- ◆ тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс 10 – 30 ml/min)

Преди употребата на Quadropril трябва да се изключи наличието на двустранна стеноза на бъбречните артерии (или едностранна при единствен бъбрек), както и да се изследва бъбречната функция.

Особено в началото на терапията, Quadropril следва да се прилага само при интензивно проследяване на кръвното налягане и/или съответните лабораторни параметри при:

- ◆ пациенти с недостиг на соли и течности
- ◆ пациенти с тежка хипертония
- ◆ пациенти с придружаваща сърдечна недостатъчност
- ◆ възрастни пациенти (над 65 год. възраст)

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Познати са следните взаимодействия на Quadropril или други АСЕ-инхибитори при едновременен прием на:

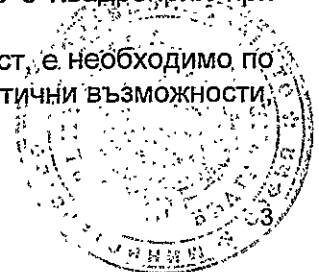
- ◆ Натриев хлорид - отслабване на антихипертензивното действие на Quadropril.
- ◆ Антихипертензивни лекарствени продукти - засилване на антихипертензивните ефекти на Quadropril, особено от диуретици.
- ◆ Аналгетични и противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. ацетилсалицилова киселина, индометацин) - възможно е отслабване на антихипертензивния ефект на Quadropril.
- ◆ Калий, калийсъхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, амилорид, триамтерен), както и други лекарства, особено тези, повишаващи нивото на калия в серума (напр. хепарин) - повишаване на концентрацията на калий в серума.
- ◆ Алкохол - понижение на артериалното налягане и отслабване действието на алкохола.
- ◆ Литий - повишаване на концентрацията на лития в серума (регулярен контрол!).
- ◆ Сънотворни и общи и местни анестетици - засилено понижение на артериалното налягане (информирание на анестезиолога по отношение на лечението с Quadropril!).
- ◆ Алоруринол, цитостатици, имunosупресори, системни кортикостероиди, прокаинамид - понижение броя на левкоцитите в кръвта, левкопения.
- ◆ Инсулин, орални антидиабетни лекарствени продукти (бигуанидини, сулфанилурейни лекарства, акарбоза) - засилване ефекта на понижаване на кръвната захар (хипогликемия).

4.6. Бременност и кърмене

Липсва достатъчен клиничен опит при хора относно приложението на лекарството по време на бременност и кърмене.

Затова е необходимо при жени в детородна възраст преди лечение с АСЕ-инхибитор, напр. Quadropril, да се изключи бременност. По време на лечение с Quadropril при тези жени трябва да се вземат мерки за запазване на бременността.

Ако все пак по време на лечение с Quadropril се установи бременност, е необходимо по лекарско предписание да се премине към други щадящи плода терапевтични възможности.



тъй като при приложението на Квадроприл, особено през последните 6 месеца на бременността, може да се стигне до увреждане на плода.

Ако лечението в кърмаческия период е наложително, трябва да се спре кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

При лечение на артериална хипертония с това лекарство се изисква редовен лекарски контрол. Поради индивидуално различни реакции, рефлексите могат да бъдат толкова променени, че да се наруши способността за шофиране, за обслужване на машини или за работа без сигурна опора.

Това се отнася в най-голяма степен в началото на терапията, при повишаване на дозата и смяна на лекарството, както и при взаимодействие с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции.

При лечение с Квадроприл или други АСЕ-инхибитори се наблюдават следните нежелани лекарствени реакции:

Сърдечно-съдова система

Понякога, особено в началото на лечението с Квадроприл, както и при пациенти с недостиг на соли и/или течности (напр. при предварително лечение с диуретици) сърдечна недостатъчност, тежка артериална (или ренална) хипертония, но също и при повишаване дозата на диуретиците и/или на Квадроприл силно може да се понижи артериалното налягане (хипотония, ортостаза) със симптоми като световъртеж, зрителни нарушения, може да настъпи рядко и загуба на съзнание (синкоп).

Съществуват единични случаи на силно понижение на артериалното налягане, като съществуват единични съобщения за следните нежелани лекарствени реакции на АСЕ-инхибитори, свързани със силно понижаване на артериалното налягане: тахикардия, палпитации, ритъмни нарушения, ангина пекторис, инфаркт на миокарда, преходни нарушения на мозъчното кръвообращение, мозъчен инсулт.

Бъбреци

Понякога могат да настъпят или да се засилят нарушенията на бъбречната функция, а в отделни случаи - остра бъбречна недостатъчност.

Рядко се наблюдава протеинурия, отчасти с едновременно влошаване на бъбречната функция.

Дихателна система

Понякога може да се появи суха, дразнеща кашлица и бронхит, рядко задух, синусит, ринит, единични случаи на бронхоспазъм, глосит и сухота в устата.

В единични случаи, при лечение с АСЕ-инхибитори е възможно развитие на ангионевротичен едем със засягане на ларинкса, фаринкса и/или езика.

Гастроинтестинален тракт / черен дроб

Понякога могат да се появят гадене, епигастрални оплаквания и нарушения на храносмилането, рядко повръщане, диария, запек и загуба на апетит.

Рядко е наблюдаван синдром, започващ с холестатичен иктер, прогресиращ до чернодробна некроза (понякога с летален изход). Взаимовръзката е неясна.

При поява на жълтеница или при значително покачване на чернодробните ензими трябва да се прекъсне терапията с АСЕ-инхибитори и пациентите трябва да бъдат под лекарски контрол.

При лечение с АСЕ-инхибитори са описани единични случаи на нарушение на чернодробната функция, хепатит, панкреатит и илеус.



Кожа, съдове

Понякога могат да настъпят алергични кожни реакции като екзантем, рядко уртикария, сърбеж, както и ангионевротичен едем със засягане на устните, лицето и/или крайниците. В единични случаи са описани тежки кожни реакции като мултиформен еритем. Кожните промени могат да протекат с треска, миалгия, артралгия, васкулити, еозинофилия и/или повишен ANA-титър.

При подозрение за тежки кожни реакции трябва веднага да се съобщи на лекуващия лекар или да се прекъсне терапията с Квадроприл.

При лечение с ACE-инхибитори са наблюдавани и единични случаи на псориаатични кожни реакции, фотосенсибилизация, алопеция, онихолиза и влошаване на болестта на Raynaud.

Нервна система

Понякога могат да се появят главоболие, преумора, рядко замаяност, депресия, нарушения на съня, импотентност, парестезии, нарушения в равновесието, обърканост, шум в ушите, замъглено зрение, нарушения, промяна или преходна загуба на вкуса.

Лабораторни параметри

Понякога може да се понижи концентрацията на хемоглобина, хематокрита и броя на левкоцитите или тромбоцитите.

Рядко може да се развие (особено при болни с нарушена бъбречна функция, колагенози или придружаващо лечение с алопуринол, прокаинамид или определени лекарства, потискащи имунната система) анемия, тромбоцитопения, неутропения, еузинофилия, в отделни случаи - агранулоцитоза или панцитопения.

В отделни случаи се съобщава за хемолитична анемия, дори свързана с дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа, без е ясна причинно-следствената връзка с ACE-инхибитора.

Рядко, особено при болни с нарушена бъбречна функция, може да се наблюдава повишение на серумните концентрации на урея, креатинин и калий и понижение на натрия в серума.

При пациенти със захарен диабет се наблюдава повишаване на серумния калий. Възможно е повишено излъчване на белтъци в урината.

В отделни случаи може да настъпи повишаване на билирубина и на чернодробните ензими.

Указания:

Посочените по-горе лабораторни показатели трябва да се контролират преди началото и редовно по време на лечението с Квадроприл. Често контролиране на серумните електролити, концентрацията на серумния креатинин и пълната кръвна картина, се налага особено в началото на лечението и при рискови пациенти (пациенти с бъбречна недостатъчност, колагенози, на лечение с имуносупресори, цитостатици, Алопуринол, прокаинамид).

Изследване на левкоцитите в кръвта се налага при наличие на висока температура, уголемени лимфни възли и/или възпаление на гърлото.

4.9. Предозиране

Симптоми на интоксикация

В зависимост от степента на предозиране са възможни следните симптоми: тежка хипотония, брадикардия, кардиогенен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност.



Лечение на интоксикацията

При животозастрашаващ ангионевротичен едем със засягане на езика, глотиса и/или ларинкса, се препоръчват следните спешни мерки:

Незабавно подкожно инжектиране на 0,3-0,5mg епинефрин, респ. бавно интравенозно 0,1mg епинефрин (да се обърне внимание на указанията за разреждане!) под ЕКГ - контрол и измерване на артериалното налягане. Непосредствено след това се прилагат кортикостероиди.

Освен това се препоръчва интравенозно приложение на антихистаминови лекарствени продукти и H₂-блокери.

При недостиг на C₁-инактиватор може да се обърне внимание на прилагане на C₁-инактиватор допълнително към терапията с епинефрин.

При предозиране респ. интоксикация според вида и степента на изразеност на симптомите се назначават терапевтични мерки в зависимост от дозата и времето от приемане на лекарството.

Наред с общите мерки, водещи до елиминиране на спираприл (напр.стомашна промивка, прилагане на абсорбиращи средства, натриев сулфат до 30 минути след приемане на Квадроприл) трябва, под интензивен контрол, да се наблюдават респ. коригират жизнените показатели.

Спираприлът и спираприлатът подлежат на диализа.

При артериална хипотония се прилага обемозаместителна терапия и корекция на електролитите, а при липса на отговор се назначават интравенозна терапия с катехоламини. При рефрактерна на терапия брадикардия се налага имплантиране на пейсмейкър.

Непрекъснато трябва да се следи серумното ниво на креатинин и електролити.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

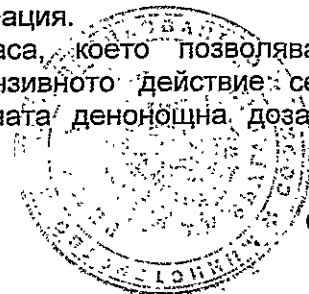
Спираприлхидрохлоридът се хидролизира в черния дроб до спираприл, който инхибира ангиотензин конвертиращия ензим.

Ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ) е една пептидил-дипептидаза, която катализира превръщането на ангиотензин I в активната вазоконстрикторна субстанция ангиотензин II. АСЕ-инхибиторите намаляват образуването на ангиотензин II в плазмата и тъканите, при което може да се стигне до намаляване на секрецията на алдостерон, което води до повишаване концентрацията на калий в серума. Отпада отрицателната обратна връзка между концентрацията на ангиотензин II и рениновата секреция. Това води до повишена плазмена ренинова активност. Поради това, че АСЕ разгражда вазодилатативния пептид брадикинин, действието на АСЕ-инхибиторите води до повишена активност на циркулиращата и локална креатин-кининова система (и по този начин се активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да участва в понижаване на артериалното налягане от АСЕ-инхибиторите и да бъде отговорен за някои нежелани техни ефекти.

Спираприл понижава артериалното налягане при хипертоници, както в легнало, така и в изправено положение, без компенсаторно повишение на сърдечната честота.

При хемодинамични изследвания е доказано, че спираприл значително намалява периферното съдово съпротивление. Обикновено не настъпва клинично проявена промяна в бъбречния кръвоток и скоростта на гломерулната филтрация.

Понижението на артериалното налягане се запазва 24 часа, което позволява еднократното дневно приемане на Квадроприл. Антихипертензивното действие се запазва дори и при продължителна терапия с препоръчителната денонощна доза.





Внезапното прекъсване на лечението със спираприл води до бързо и силно изразено повишаване на артериалното налягане (ребаунд феномен).

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбцията на спираприл след перорално приложение е около 45%. Максималното плазмено ниво се достига за 45-90 минути. Спираприл се метаболизира почти изцяло до активния метаболит спираприлат, който достига максимална плазмена концентрация 2-3 часа след приемането на Квадроприл. Спираприлът и спираприлатът са около 90% свързани с плазмените протеини. Привидният обем на разпределение на спираприла е средно 25 литра, а неговото време на полуелиминиране е около 20-30 минути. Елиминирането на спираприлата протича бифазно, с α -фаза от 2 часа и една β -фаза от 40 часа. Спираприлът и неговият активен метаболит спираприлат се елиминират приблизително в равни части чрез бъбреците и фекалиите. При здрави доброволци и steady state-условия от пероралната доза се откриват около 44% в урината и около 51% във фекалиите.

Съществува линейна зависимост между креатининовия клирънс и плазмения клирънс на спираприлат. Абсолютната бионаличност на спираприл е приблизително 50%, а тази на спираприлат приблизително 70%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

При плъхове и мишки средните летални дози след перорален прием са над 3000 респ. над 2500 mg/kg. При кучета настъпват леко изразени стомашно-чревни нарушения при дози до 2000 mg/kg.

Хронична токсичност

При прием на спираприл при плъхове и кучета се наблюдават промени (хипертрофия, хиперплазия) в юктагломеруларния апарат. Тези промени вероятно се дължат на липсата на обратна връзка и инхибиране на ренин-секретиращите клетки от ангиотензин II. Максималната нетоксична доза е около 12 mg/kg дневно за 12 месеца.

Тази доза е около 100 пъти по-висока от терапевтичната за хора.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

При изследвания при плъхове и мишки не се установява канцерогенност. При изследвания за доказване на генни мутации *in vitro* и хромозомни аберации *in vivo* резултатите са негативни. От друга страна спираприл в много високи, токсични дози, приложен *in vitro*, предизвиква хромозомни аберации. Този ефект вероятно не се дължи на пряко взаимодействие на спираприл с ДНК. Затова в терапевтични дози при хора може напълно сигурно да се изключи мутагенно действие.

Репродуктивна токсичност

При плъхове и зайци не се проявяват тератогенни и токсични ефекти върху майката и плода.

При много високи дози при пери- и постнатални изследвания на репродукцията при плъхове се наблюдава повишена честота на хидронефроза и дилатация на бъбречното легенче.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и тяхните количества.

Lactose monohydrate

99,770 mg





AWD.pharma GmbH & Co. KG

Quadropril® Tabletten

Maize starch	22,500 mg
Polyvidone K 30	3,000 mg
Glycine hydrochloride	3,000 mg
Alginate acid	13,000 mg
Highly dispersed silicon dioxide	1,500 mg
Magnesium stearate	1,200 mg
Iron(III) oxide red E 172	0,030 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости

Досега не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години

Да не се използва след изтичане датата на срока на годност!

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C!

6.5. Данни за опаковката

3 блистера с перфорация с по 10 таблетки в картонена кутия.

Блистерите се състоят от:

Фолио за основа PA/Al/PVC

Покривно фолио твърдо Al-фолио, с печатни надписи

Листовка за пациента

Картонена кутия, с печатни надписи

6.6. Препоръки при употреба

Няма

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

AWD.pharma GmbH & Co. KG

Leipziger Str. 7-13

D – 01097 Dresden

Телефон: 0049-351-834-0

Телефакс: 0049-351-834-2199

8. Регистрационен номер в Регистъра за употреба на лекарствения продукт

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на актуализация на текста

15.07.1998 г.