

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
ACCUZIDE 20 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes
ACCUZIDE 20 mg/25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Aktīvās vielas: kvinaprils (*Quinaprilum*) un hidrohlortiazīds (*Hydrochlorothiazidum*).

ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, rievotas, ovālas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes. Tablete satur 10 mg kvinaprila un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

ACCUZIDE 20 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, rievotas, trīsstūrveidīgas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes. Tablete satur 20 mg kvinaprila un 12,5 mg hidrohlortiazīda.

ACCUZIDE 20 mg/25 mg apvalkotās tabletes ir sārtas, rievotas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes. Tablete satur 20 mg kvinaprila un 25 mg hidrohlortiazīda.

Zāles satur laktozi.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Kvinaprila/hidrohlortiazīda (HHTZ) kombinācija indicēta hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuriem nepieciešama kombinēta terapija ar kvinaprilu un diurētisku līdzekli.

4.2 Devas un lietošanas veids

Pacientiem, kuri neārstējas ar diurētisku līdzekli, neatkarīgi no tā, vai viņi saņem kvinaprila monoterapiju vai kvinaprilu nelieto, ieteicamā sākumdeva ir 10/12,5 mg kvinaprila/HHTZ (1 tablete ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg). Pēc tam devu var palielināt līdz nepieciešamai balstdevai - 20/12,5 mg (1 tablete ACCUZIDE 20 mg/12,5 mg) vai 20/25 mg (1 tablete ACCUZIDE 20 mg/25 mg vai 2 tabletes ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg) dienā. Pietiekamu asinsspiediena kontroli parasti nodrošina deva 10/12,5 mg vai 20/12,5 mg.

Šie kombinēto zāļu (kvinaprila/HHTZ) pieejamie varianti ļauj individuāli pielāgot atsevišķo komponentu devas atbilstoši klīniskajai situācijai.

Pacientiem, kuri ārstējas ar diurētisku līdzekli, kvinaprila ieteicamā sākumdeva ir 5 mg, lai izvairītos no pārmērīgas asinsspiediena krišanās. Devu pēc tam palielina, kamēr panākts nepieciešamais asinsspiediena līmenis. Ja devu pielāgošanas rezultātā pacients lieto tādas pašas devas kādas ir kombinēto zāļu sastāvā, tad līdzšinējo terapiju var aizstāt ar kvinaprila/ HHTZ tableti (ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg, ACCUZIDE 20 mg/12,5 mg vai ACCUZIDE 20 mg/25 mg).

Nieru mazspēja

Pacientiem ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 60 ml/min) sākotnējai terapijai neizmanto kvinaprilu/HHTZ. Pacientiem ar vieglas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss 30-60 ml/min) terapiju sāk ar 5 mg kvinaprila un devu pielāgo līdz nepieciešamajai balstdevai.

Pacientiem, kuriem vajadzīgs arī diurētisks līdzeklis, var pielāgot devu, izmantojot kvinaprilu/ HHTZ. Terapiju sāk ar 10/6,25 mg (1/2 tablete ACCUZIDE 20 mg/12,5 mg) vai 10/12,5 mg (1 tablete ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg). Asinsspiediena kontroli var nodrošināt ar parastajām kvinaprila/HHTZ devām.

Ja pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) jāordinē arī diurētisks līdzeklis, tiazīdu grupas diurētikas vietā kombinēšanai ar kvinaprilu labāk izvēlēties cīlpa diurētisku līdzekli. Tāpat pacientiem ar smagas pakāpes nieru mazspēju kvinaprils/HHTZ nav ieteicams.

Gados vecākiem cilvēkiem

Kvinaprila/HHTZ klīniskie efekti gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) cilvēkiem un par viņiem jaunākiem pieaugušiem, lietojot tādas pašas dienas devas, neatšķiras, pie tam ar vecumu nepalielinās arī blakusparādību biežums.

Bērniem

Kvinaprila/HHTZ lietošanas drošība un iedarbība bērniem nav noteikta.

4.3 Kontrindikācijas

Kvinaprils ir kontrindicēts grūtniecēm, sievietēm, kuras plāno grūtniecību un sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras neizmanto atbilstošas kontracepcijas metodes (skatīt apakšpunktus 4.4 un 4.6")

Kvinaprils/HHTZ ir kontrindicēts pacientiem, kuriem ir paaugstināta jutība pret kādu no zāļu sastāvdaļām, kā arī pacientiem, kuriem bijusi angioneirotiskā tūska, ārstējoties ar angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoriem.

Kvinaprils/HHTZ ir kontrindicēts pacientiem ar iedzimtu/ idiopātisku angioneirotisko tūsku.

Kvinaprilu/HHTZ nedrīkst lietot pacientiem ar ventrikulāru obstrukciju.

Kvinaprils/HHTZ ir kontrindicēts pacientiem ar anūriju vai smagu nieru disfunkciju.

Kvinaprils/HHTZ ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu jutību pret citiem sulfanilamīdu atvasinājumiem.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kvinaprils/HHTZ jālieto ar piesardzību pacientiem ar aortas stenozi.

Paaugstinātas jutības reakcijas:

Paaugstinātas jutības reakcijas var rasties pacientiem ar vai bez alerģijas vai bronhiālās astmas gadījumiem anamnēzē, piemēram, purpura, fotosensitivitāte, nātrene, nekrotisks asinsvadu vai limfvadu iekaisums, elpošanas ceļu problēmas, tai skaitā pulmonīts un plaušu tūska, anafilaktiskas reakcijas.

Hipotensija:

Kvinaprils/HHTZ var izraisīt simptomātisku hipotensiju, taču parasti ne biežāk kā monoterapija ar vienu vai otru no zāļu sastāvdaļām. Nekomplicētas hipertensijas pacientiem simptomātiska hipotensija

novērota reti. Hipertensijas pacientiem, kuri lieto kvinaprilu, hipotensijas attīstīšanās iespēja ir lielāka pacientiem ar šķidruma deficītu, piemēram, pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar diurētiskiem līdzekļiem, kuri lieto bezsāls diētu, kuriem tiek veikta dialīze, pacientiem ar caureju vai vemšanu, vai pacientiem ar smagu renīna- atkarīgu hipertensiju (skatīt apakšpunktu 4.5).

Kvinaprils/HHTZ ordinējams piesardzīgi, ja pacients vienlaikus lieto vēl citus hipotensīvos līdzekļus. Kvinaprila/HHTZ kombinācijā ietilpstošais tiazīds var pastiprināt pārējo hipotensīvo līdzekļu, it īpaši ganglioblokatoru un perifēro adrenoblokatoru darbību. Tiazīdu grupas komponenta hipotensīvā iedarbība var būt pastiprināta arī pacientiem pēc simpatektomijas.

Ja iestājas simptomātiska hipotensija, pacients jānogulda uz muguras un, ja nepieciešams, viņam vēnā jāievada fizioloģiskais NaCl šķīdums. Īslaicīga hipotensīva reakcija nav kontrindikācija terapijas turpināšanai ar kvinaprilu/HHTZ, tomēr tad, ja notiek šāds atgadījums, jāizvēlas mazākas kvinaprila vai jebkuru līdzekļus lietotu diurētisko līdzekļu devas.

Sastrēguma sirds mazspējas pacientiem, gan tādiem, kuriem tā saistīta ar nieru mazspēju, gan pacientiem bez nieru mazspējas, hipertensijas ārstēšana ar AKE inhibitoru var izraisīt pārmērīgu asinsspiediena pazemināšanos, kas var norisināties ar oligūriju un azotēmiju, bet atsevišķos gadījumos var beigties ar akūtu nieru mazspēju un nāvi. Terapija ar kvinaprilu/HHTZ jāuzsāk stingrā medicīniskā uzraudzībā. Pacienti uzmanīgi jānovēro terapijas pirmajās divās nedēļās un ikreiz, kad tiek palielināta zāļu deva.

Sirds mazspēja/ Sirds slimība:

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas inhibīcijas rezultātā sagaidāma nieru funkcijas pavājināšanās uz to predisponētiem pacientiem. Pacientiem ar smagas pakāpes sirds mazspēju, kuriem nieru darbība ir atkarīga no renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas aktivitātes, ārstēšanās ar kvinaprilu var izraisīt oligūriju un/vai pieaugošu azotēmiju, bet atsevišķos gadījumos—akūtu nieru mazspēju un/vai nāvi.

Klepus:

Ziņots, ka AKE inhibitoru lietošanas laikā novērots klepus. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un pāriet, pārtraucot terapiju. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāņem vērā, diferencējot klepus cēloņus.

Nieru slimība:

Kvinaprils/HHTZ ordinējams piesardzīgi pacientiem ar nieru slimību. Smagas nieru slimības gadījumā tiazīdi var paātrināt azotēmijas rašanos, bet mērena nieru bojājuma gadījumā (kreatinīna klīrenss 10-20ml/min) tiazīdi ir neefektīvi, un atkārtotu devu efekts var būt kumulatīvs.

Nav pietiekošas pieredzes pacientiem ar smagu nieru bojājumu (kreatinīna klīrenss <10 ml/min).

Samazinoties kreatinīna klīrensam, pagarinās kvinaprilāta eliminācijas pusperiods. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 60 ml/min, jānozīmē mazāka sākuma deva (skatīt apakšpunktu 4.2. "Devas un lietošanas veids"). Šiem pacientiem devu palielina, vadoties pēc ārstnieciskā efekta un vērīgi sekojot nieru funkcijai, lai gan sākotnējās izpētes dati neliecina, ka zāles vēl vairāk pasliktinātu nieru funkciju.

Klīniskos pētījumos hipertensīviem pacientiem ar vienpusēju vai divpusēju nieru artērijas stenozi, dažiem pacientiem pēc AKE inhibitoru terapijas tika novērota urīnvielas slāpekļa un seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs. Šī paaugstināšanās gandrīz vienmēr bija atgriezeniska pēc AKE inhibitoru un/ vai diurētisko līdzekļu lietošanas pārtraukšanas. Šādiem pacientiem nieru funkcija jāuzrauga dažu pirmo terapijas nedēļu laikā.

Dažiem ar kvinaprilu ārstētiem hipertensijas vai sirds mazspējas pacientiem bez iepriekš bijušām nieru asinsvadu slimības izpausmēm tika novērota urīnvielas slāpekļa daudzuma asinīs un kreatinīna līmeņa

serumā paaugstināšanās (>1,25 reizes augstāks par normu), parasti neliela un pārejoša, sevišķi tad, ja kvinaprils tika lietots vienlaikus ar diurētiskiem līdzekļiem un tika novērota 4% un attiecīgi 3% monoterapijas pacientu. Tas biežāk sagaidāms pacientiem, kuriem jau ir nieru darbības traucējumi. Šādā gadījumā var būt nepieciešama diurētiskā līdzekļa un/ vai kvinaprila devas samazināšana vai zāļu atcelšana.

Aknu funkciju traucējumi:

Kvinaprils/HHTZ piesardzīgi lietojams pacientiem ar traucētu aknu funkciju vai progresējošu aknu slimību, jo nelielas novirzes šķidruma un sāļu līdzsvarā var veicināt aknu komas iestāšanos. Kvinaprils tiek ātri pārvērsts par kvinaprilātu (galvenais metabolīts kvinaprila diacīds), kas pētījumos cilvēkiem un dzīvniekiem ir spēcīgs angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitors. Kvinaprila metabolisms ir atkarīgs no aknu esterāzes aktivitātes. Pacientiem ar alkohola izraisītu cirozi palēninātās kvinaprila deesterifikācijas dēļ ir samazināta kvinaprilāta koncentrācija.

Reti AKE inhibitoru lietošana ir saistīta ar sindromu, kas sākas kā holestātiskā dzelte un progresē līdz straujai aknu nekrozei (dažos gadījumos fatālai). Pacientiem, kuriem AKE inhibitoru lietošanas laikā novēro dzelti vai izteikti paaugstinātu aknu enzīmu daudzumu, kvinaprils/ HHTZ jāatceļ un pacienti jānodrošina ar atbilstošu medicīnisku aprūpi.

Ar imunitāti saistītas zāļu reakcijas/ Anafilaktoīdas reakcijas:

Desensibilizācija: pacientiem, kuri lietojuši AKE inhibitorus laikā, kad viņiem veikta desensibilizācija ar insektu indi, tika novērotas dzīvību apdraudošas anafilaktoīdas reakcijas. Šāda tipa reakcijas vairs neradās, ja pacienti uz laiku pārtrauca lietot AKE inhibitorus, bet atkal atjaunojās pēc zāļu lietošanas atsākšanas.

Novērots, ka tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var izraisīt Stīvensa- Džonsona sindromu un sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasināšanos vai aktivizēšanos.

Angioneirotiskā tūska:

Pacientiem, kuri ārstējušies ar AKE inhibitoriem, novērota angioneirotiskā tūska. Ja rodas balsenes stridoris vai sejas, mēles un balss saišu angioneirotiskā tūska, nekavējoties jāpārtrauc terapija ar kvinaprilu/HHTZ; pacientam jāsniedz nepieciešamā palīdzība pēc esošiem medicīniskiem standartiem, un viņš rūpīgi jānovēro, kamēr pietūkums izzūd. Ja tūska aptver tikai seju un lūpas, parasti stāvoklis normalizējas bez terapijas; simptomu atvieglošanai var izmantot antihistamīna preparātus. Angioneirotiskā tūska, kas izplatās uz balseni, var kļūt fatāla. Gadījumos, kad tūska skar mēli, balss saites vai balseni un tas draud ar elpceļu obstrukciju, tūlīt jāveic neatliekamā terapija, piemēram, adrenalīna (epinefrīna) šķīduma 1:1000 ievadīšana (0,3-0,5 ml) subkutāni.

Pacientiem, kuriem anamnēzē bijusi ar AKE inhibitoru lietošanu nesaistīta angioneirotiskā tūska, var būt paaugstināts angioneirotiskās tūskas attīstīšanās risks, lietojot AKE inhibitorus (skatīt apakšpunktu 4.3).

Zarnu angioneirotiskā tūska:

Pacientiem, kuri ārstējušies ar AKE inhibitoriem, novēroti zarnu angioneirotiskās tūskas gadījumi. Pacientiem tas izpaužas ar vēdera sāpēm (ar vai bez sliktas dūšas vai vemšanas), dažos gadījumos iepriekšējā anamnēzē nebija sejas angioneirotiskā tūska un C-1 esterāzes līmenis bija normāls. Angioneirotiskā tūska tika diagnosticēta procedūru laikā, ieskaitot vēdera dobuma datortomogrāfiju vai ultrasonogrāfiju, vai operācijas laikā, un simptomi pazuda pēc AKE inhibitoru lietošanas pārtraukšanas. Zarnu angioneirotiskā tūska būtu jāietver diferenciālā diagnozē pacientiem ar vēdera sāpēm, kuri saņem AKE inhibitorus.

Etniskas atšķirības:

Melnādainiem pacientiem AKE inhibitoru lietošanas laikā angioneirotiskā tūska reģistrēta biežāk nekā pacientiem ar citādu ādas krāsu. Bez tam kontrolētos klīniskos pētījumos novērots, ka AKE inhibitoru

ietekme uz asinsspiedienu melnādainiem pacientiem bija mazāk izteikta, nekā pacientiem ar citādu ādas krāsu.

Hemodialīze un ZBL aferēze:

Klīniskā pieredze liecina, ka hemodializējamiem pacientiem, kuri ārstējas ar AKE inhibitoriem, noteikta tipa īpašas caurlaidības membrānu (piemēram, poliakrilnitrila membrānu) izmantošana mēdz izraisīt anafilaktoīdas reakcijas. No šādas kombinācijas jāizvairās – vai nu jālieto citi hipotensīvie līdzekļi, vai arī hemodialīzei jāizvēlas cita tipa membrānas. Līdzīgas reakcijas tika novērotas arī veicot zema blīvuma lipoproteīnu aferēzi ar dekstrānsulfāta absorbentu. Tādēļ šo metodi nedrīkst pielietot pacientiem, kuri ārstējas ar AKE inhibitoriem.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi:

Pacientiem, kuri saņem kvinaprilu/ HHTZ, jānovēro, vai neparādās tiazīdu izraisīta šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu klīniskie simptomi. Šādiem pacientiem ārstēšanās laikā regulāri jāpārbauda elektrolītu (galvenokārt nātrija un kālija) līmenis serumā. Tā kā kvinaprils samazina aldosterona izdalīšanos, tā kombinācija ar hidrohlortiazīdu var samazināt diurētisko līdzekļu izraisītu hipokalēmiju.

Kvinaprila un hidrohlortiazīda pretēji vērstie efekti uz kālija līmeni serumā vairumam pacientu līdzsvarosies, tādēļ īpašas ietekmes uz kālija līmeni serumā viņiem nebūs. Daļai pacientu viens vai otrs efekts var ņemt pārsvaru, un dažiem pacientiem var būt nepieciešami kāliju saturoši uztura bagātinātāji. Terapijas sākumā un regulāri tās gaitā jānosaka elektrolītu līmenis serumā, lai atklātu elektrolītu disbalansu, ja tāds rastos.

Hipokalēmija:

Savukārt tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var izraisīt hipokalēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozī. Šīs novirzes dažkārt izpaužas ar vienu vai vairākiem sekojošiem simptomiem: sausa mute, slāpes, vājums, letarģija, miegainums, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji muskuļos, muskuļu nespēks, hipotensija, oligūrija, tahikardija, slikta dūša, apjukums, krampji un vemšana. Bez tam hipokalēmija var padarīt jutīgu vai pastiprināt sirds reakciju pret *Digitalis* toksiskiem efektiem. Sevišķi liels hipokalēmijas risks ir pacientiem ar aknu cirozi, pacientiem ar strauju diurētisko efektu, pacientiem, kuri uzņem pārāk maz elektrolītu, un pacientiem, kuri lieto kortikosteroīdus vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) (skatīt apakšpunktu 4.5).

Hiperkalēmija:

Pacientiem jāiesaka nelietot kāliju saturošus uztura bagātinātājus vai kāliju saturošus sāls aizstājējus bez konsultēšanās ar ārstu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Hipoglikēmija un diabēts:

Diabēta pacientiem AKE inhibitori var pastiprināt insulīna jutību un var tikt saistīti ar hipoglikēmiju pacientiem, kuri ārstēti ar insulīnu vai perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem. Šiem pacientiem jāveic rūpīga glikēmiskā kontrole (skatīt apakšpunktu 4.5).

Neitropēnija/ agranulocitoze:

AKE inhibitoru lietošana reti tika saistīta ar agranulocitozi un kaulu smadzeņu nomākumu pacientiem ar nekomplikētu hipertensiju, bet biežāk pacientiem ar nieru mazspēju, sevišķi tad, ja viņiem bijusi kāda cita slimība ar līdztekus lietotiem imunosupresīviem līdzekļiem vai citām zālēm, kuru lietošana var tikt saistīta ar neitropēniju/ agranulocitozi. Pacientiem jāpastāsta, ka nekavējoties jāziņo par jebkurām infekcijas pazīmēm (piemēram, sāpošs kakls, drudzis), jo tās var būt neitropēnijas simptomi (skatīt apakšpunktu 4.5).

Reti saņemti ziņojumi par agranulocitozes attīstīšanos kvinaprila lietošanas laikā. Tāpat kā lietojot citus AKE inhibitorus, kvinaprila terapijas laikā pacientiem ar asinsvadu kolagenozi un/vai nieru slimību jākontrolē leikocītu skaits.

Operācija/ anestēzija:

Pacientiem, kuriem tiek veikta plaša operācija, vai kuriem tiek veikta anestēzija ar hipotensiju izraisošām vielām, kvinaprils var sekundāri bloķēt angiotenzīna II veidošanos, kompensatoriski atbrīvojoties renīnam. Ja tiek novērota hipotensija un tā tiek saistīta ar šo mehānismu, tad tā var tikt koriģēta ar šķidruma ievadīšanu.

Grūtniecība:

Kvinaprils/ HHTZ ir kontrindicēts grūtniecēm. Sievietēm dzemdēt spējīgā vecumā kvinaprilu/ HHTZ drīkst nozīmēt vienīgi gadījumos, kad šīs pacientes ir rūpīgi izvērtētas un ir informētas par zāļu iespējamo ietekmi uz augli (skatīt apakšpunktus 4.3 un 4.6).

Laktoze:

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, Lapp laktāzes deficītu vai glikozes/ galaktozes malabsorbciju.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tetraciklīni un citas zāles, kas mijiedarbojas ar magniju:

Tetraciklīna un kvinaprila vienlaikus lietošana veseliem brīvprātīgiem samazināja tetraciklīna absorbciju par aptuveni 28-37%. Absorbcijas samazinājumu izraisa magnija karbonāts, ko satur kvinaprila tabletes kā palīgvielu. Šāda veida mijiedarbība jāņem vērā kombinējot kvinaprilu ar tetraciklīnu.

Zāļu līdzekļi, kas paaugstina kālija līmeni serumā:

Kvinaprils/ HHTZ satur tiazīdu grupas diurētisko līdzekli, kas veicina pastiprinātu kālija izdalīšanos ar urīnu, bet tas satur arī AKE inhibitoru, kas veicina kālija aizturi, pazeminot aldosterona līmeni. Tādēļ nav ieteicams terapijā pievienot kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus vai kāliju saturošus uztura bagātinātājus, jo tas var izraisīt paaugstinātu kālija līmeni serumā.

Citi diurētiskie līdzekļi:

Kvinaprils/ HHTZ satur diurētisko līdzekli. Cita diurētiskā līdzekļa līdztekus lietošana var izraisīt papildus efektu. Pacientiem, kuri lieto diurētiskus, sevišķi tiem, kuriem ir šķidruma/ elektrolītu trūkums, AKE inhibitoru terapijas sākumā vai pie to devu palielināšanas var attīstīties pārmērīga asinsspiediena samazināšanās.

Citi antihipertensīvie līdzekļi:

Kombinējot kvinaprilu/ HHTZ ar citiem antihipertensīviem līdzekļiem, piemēram, nitrātiem vai vazodilatatoriem, var tikt novērots papildus efekts vai iedarbības pastiprināšanās.

Operācija/ anestēzija:

Lai gan tādi dati, kas norādītu uz mijiedarbību starp kvinaprilu un anestēzijas līdzekļiem, kas veicina hipotensiju, nav pieejami, jāievēro piesardzība, ja pacientam tiek veikta plaša operācija vai anestēzija, jo AKE inhibitori var sekundāri bloķēt angiotenzīna II veidošanos, kompensatoriski atbrīvojoties renīnam. Tas var izraisīt hipotensiju, ko var koriģēt ar šķidruma ievadīšanu (skatīt apakšpunktu 4.4).

Tiazīdi var samazināt arteriālo atbildes reakciju uz noradrenālīnu. Neatliekamajā ķirurģijā jānozīmē samazinātas pre-anestēzijas un anestēzijas līdzekļu devas. Tiazīdi var pastiprināt atbildes reakciju pret tubokurārinu.

Litijs:

Litiju principā nevajadzētu kombinēt ar diurētiskiem līdzekļiem. Diurētiskie līdzekļi samazina litija klīrensu nierēs un rada papildu risku litija intoksikācijai. Pacientiem, kuri vienlaikus ārstējušies ar litiju un AKE inhibitoru, novērota litija līmeņa paaugstināšanās serumā un litija toksiskie simptomi, jo abu šo zāļu iedarbības rezultātā pastiprināti izvadās nātrijs. Kvinaprils/HHTZ paaugstina litija toksiskuma risku. Kvinaprils/ HHTZ jālieto ar piesardzību un bieži jāpārbauda litija līmenis serumā.

Kortikosteroīdi, AKTH:

Pastiprināts elektrolītu zudums, it īpaši hipokalēmija.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi:

Dažiem pacientiem nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi samazina cilpas, kāliju aizturošo un tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu diurētisko, natriurētisko un hipotensīvo efektu. Tādēļ pacienti, kuri līdztekus kvinaprilam/HHTZ lieto nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, uzmanīgi jānovēro, lai konstatētu, vai panākts vēlamais kvinaprila/HHTZ efekts. Turklāt zināms, ka NSPIL un AKE inhibitori dod papildus efektu, paaugstinot kālija līmeni serumā, turpretim nieru funkcija var būt samazināta. Šie efekti principā ir atgriezeniski un it īpaši var tikt novēroti pacientiem ar izmainītu nieru funkciju.

Allopurinols, citostatiskie un imunosupresīvie līdzekļi, sistēmiskie kortikosteroīdi vai prokaīnamīds:
Vienlaikus lietošana ar AKE inhibitoriem var radīt palielinātu leukopēnijas attīstīšanās risku.

Alkohols, barbiturāti un narkozes līdzekļi:

Var potencēt ortostatiskā hipotensija.

Zāles, kas tiek saistītas ar torsade de pointes:

Iespējamā hipokalēmijas riska dēļ piesardzība jāievēro, lietojot hidrohlortiazīdu vienlaikus ar uzpirkstītes alkaloīdiem vai citām zālēm, kas tiek saistītas ar *torsade de pointes*.

Antacīdie līdzekļi:

Antacīdie līdzekļi var samazināt kvinaprila/ HHTZ biopieejamību.

Pretidiabēta līdzekļi (perorālie hipoglikēmiskie līdzekļi un insulīns):

Diabēta pacientiem AKE inhibitori var palielināt insulīna jutību un var tikt saistīti ar hipoglikēmiju pacientiem, kuri ārstēti ar perorāliem hipoglikēmiskiem līdzekļiem vai insulīnu. Jāveic rūpīga glikēmiskā kontrole (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība:

Kvinaprils/ HHTZ grūtniecēm ir kontrindicēts (skatīt apakšpunktu 4.3). Grūtniecības laikā lietoti AKE inhibitori var izraisīt patoloģijas auglim un jaundzimušajam, kā arī augļa vai jaundzimušā bojāeju. Ja sievietei, ārstējoties ar kvinaprilu/HHTZ, iestājas grūtniecība, zāļu lietošana jāpārtrauc.

Zīdaiņiem, kuri mātes grūtniecības laikā ir bijuši pakļauti AKE inhibitoru iedarbībai, var būt paaugstināts kardiovaskulārās sistēmas un centrālās nervu sistēmas malformāciju risks. Ir bijuši arī ziņojumi par priekšlaicīgām dzemdībām, hipotensiju, nieru sistēmas traucējumiem (ieskaitot nieru mazspēju), galvaskausa hipoplāziju, oligohidramniju, locekļu kontraktūrām, galvaskausa sejas daļas deformācijām, hipoplastisku plaušu attīstību, intrauterīnās attīstības traucējumiem, arteriozā vada neslēgšanos, augļa bojāeju un/ vai jaundzimušā nāvi, saistībā ar mātes lietotiem AKE inhibitoriem. Pacientēm un ārstiem jāapzinās, ka oligohidramnijs var parādīties arī tikai tad, kad auglim jau radies neatgriezenisks bojājums.

Zīdaiņi, kuri *in utero* varējuši būt pakļauti AKE inhibitoru ietekmei, rūpīgi jānovēro, sekojot, vai viņiem nerodas hipotensija, oligūrija vai hiperkaliēmija. Ja iestājas oligūrija, galvenā uzmanība jāpievērš asinsspiediena un nieru perfūzijas uzturēšanai.

Tiazīdi iet cauri placentai un atrodami nabas saites asinīs. Auglim iespējami tādi neteratogēni efekti kā augļa vai jaundzimušā dzelte, trombocitopēnija un citas nevēlamas reakcijas, kādas sastopamas pieaugušajiem.

Adekvāti un labi kontrolēti pētījumi par kvinaprila/HHTZ lietošanu grūtniecēm nav veikti.

Zīdīšana:

AKE inhibitori, arī kvinaprils, nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Tiazīdi nonāk mātes pienā. Tā kā ar krūti barotiem bērniem iespējamas smagas reakcijas, tad, ņemot vērā zāļu nozīmi mātei, jāizšķiras, vai pārtraukt lietot kvinaprilu/HHTZ, vai atteikties no bērna zīdīšanas.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Zāļu lietošana, it īpaši terapijas sākumā, var pavājināt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Kvinaprila/ HHTZ terapijas laikā novērotas un ziņotas tālāk minētās nevēlamās blakusparādības ar šādu biežumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klase	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Agranulocitoze##, hemolītiskā anēmija#, neutropēnija##, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Anafilaktoīda reakcija#
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperkalēmija##
Psihiskie traucējumi	Bieži	Bezmiegs#
	Retāk	Apmulsums#, depresija#, nervozitāte#
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Reibonis#, galvassāpes#, miegainība#
	Retāk	Parestēzija#, tranzitora išēmiska lēkme#
	Reti	Līdzsvara traucējumi
	Nav zināms	Asinsizplūdums smadzenēs#
Acu bojājumi	Retāk	Ambliopija#
	Ļoti reti	Neskaidra redze#
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Džinkstoņa ausīs#, vertigo#
Sirds funkcijas traucējumi	Reti	Stenokardija##, tahikardija#, palpitācija
	Bieži	Miokarda infarkts#
	Nav zināms	Aritmija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Asinsvadu paplašināšanās#
	Retāk	Hipotensija#, ģībonis#
	Nav zināms	Posturāla hipotensija#
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Bronhīts, klepus#, faringīts#, rinīts#, augšējo elpceļu infekcija
	Retāk	Aizdusa#, sinusīts
	Reti	Eozinofīlais pneimonīts##, angioneirotiskā tūska#
	Nav zināms	Bronhospazmas#
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Sāpes vēderā#, caureja#, dispepsija#, nelabums#, vemšana#
	Retāk	Meteorisms#, sausa mute vai sausums kaklā#, izmainīta garšas sajūta#
	Reti	Aizcietējums, mēles iekaisums
	Ļoti reti	Zarnu aizsprostojums#, zarnu angioedēma

	Nav zināms	Pankreatīts#
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Nav zināms	Hepatīts#, holestātiska dzeltenā kaite#
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Alopēcija#, fotosensitivitāte#, niezēšana#, izsitumi#, angioneirotiskā tūska##, pastiprināta svīšana###
	Reti	Izmaiņas ādā var tikt saistītas ar drudzi, muskuļu un locītavu sāpēm (mialģijas, artralģijas, artrīti), vaskulāriem iekaisumiem (vaskulīts), psoriāzei līdzīgiem izsitumiem#
	Ļoti reti	Nātrene#
	Nav zināms	Toksiska epidermāla nekrolīze#, multiformā eritēma#, ekfoliatīvs dermatīts#, pemfigus#, purpura, Stīvensa Džonsona sindroms#, serozo audu iekaisums un noteiktas izmaiņas laboratoriskajos izmeklējumos (eozinofīlija# un/vai paaugstināta ANA koncentrācija, paaugstināts EGĀ.
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Muguras sāpes #, mialģija#, hiperurikēmija#, podagra#
	Retāk	Artralģija#
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Nieru disfunkcija#, proteīnūrija, urīnceļu infekcija
	Nav zināms	Intersticiāls nefrīts
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Impotence#
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nespēks#, sāpes krūtīs#, nogurums#
	Retāk	Drudzis#, vispārēja tūska#, perifēra tūska#
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis serumā#, paaugstināts urīnvielas slāpekļa līmenis asinīs#*
	Nav zināms	Paaugstināts holesterīna un triglicerīdu līmenis#. Hematokrita un leukocītu pazemināšanās, kā arī aknu enzīmu un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās. Atsevišķi hemolītiskās anēmijas# gadījumi ziņoti pacientiem ar iedzimtu G-6-PDH deficītu
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Vīrusu infekcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	Retāk	Diabēta pacientiem tiazīdi var izmainīt vajadzību pēc insulīna, un var attīstīties apslēptais cukura diabēts#

*Šāda paaugstināšanās vairāk iespējama pacientiem, kuri līdztekus saņem diurētiskos līdzekļus, nekā tiem, kuri lieto kvinaprilu monoterapijā. Šī novērotā paaugstināšanās terapijas laikā kļūs atgriezeniska.

#Blakusparādības, kuras ir saistītas ar kvinaprilu, un kuru biežums novērots kvinaprila/ HHTZ lietošanas laikā.

Blakusparādības, kuras ir saistītas ar kvinaprilu, un kuru biežums novērots kvinaprila lietošanas laikā, blakusparādības nav saistītas ar kvinaprila/HHTZ lietošanu.

Klīniski laboratorisko testu rezultāti

Elektrolīti serumā: (skatīt apakšpunktu 4.4).

Urīnskābe, glikoze, magnijs, ar proteīniem saistītais jods (PBI), epitēlijkermenīšu funkcionālie testi un kalcijs: (skatīt apakšpunktu 4.4).

Asinsaina: (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Par kvinaprila/HHTZ pārdozēšanu cilvēkam nav datu.

Sagaidāms, ka pārdozēšana klīniski manifestēsies ar kvinaprila monoterapijas izraisītas pārdozēšanas simptomiem, proti, ar smagu hipotensiju, kas jāārstē ar fizioloģiskā sāls šķīduma iv infūziju.

HHTZ pārdozēšanai tipisko pazīmju un simptomu cēlonis ir pārmērīgās diurēzes izraisītais elektrolītu zudums (hipokaliēmija, hipohlorēmija, hiponatriēmija) un dehidratācija. Ja pacients lieto arī *Digitalis* preparātu, hipokalēmija var veicināt sirds aritmijas rašanos.

Specifiska ārstēšana kvinaprila/HHTZ pārdozēšanas gadījumiem nav zināma.

Hemodialīze un peritoneālā dialīze ļoti maz ietekmē kvinaprila un kvinaprilāta elimināciju.

Jāveic simptomātiska ārstēšana un atbilstoši pieņemtajiem standartiem jānodrošina dzīvībai svarīgās organisma funkcijas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori un diurētiskie līdzekļi.

ATĶ kods: C09BA06.

Kvinaprils/HHTZ ir kombinēta tablete, kurā ietilpst angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitors kvinaprila hidrohlorīds un diurētiskais līdzeklis hidrohlortiazīds (HHTZ).

Klīniskos pētījumos kvinaprila un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana pazemināja asinsspiedienu vairāk nekā tad, ja viens vai otrs no šiem līdzekļiem tika lietots monoterapijas veidā. Kvinaprila un hidrohlortiazīda vienlaicīga lietošana nemaina šo zāļu farmakokinētiku.

Hidrohlortiazīda radītās diurētiskās iedarbības rezultātā palielinās plazmas renīna aktivitāte (PRA), pieaug aldosterona sekrēcija, samazinās kālija daudzums serumā un pieaug kālija izvade ar urīnu. Kvinaprils inhibē renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu un mazina hidrohlortiazīda izraisīto kālija zudumu.

Darbības mehānisms

Kvinaprils tiek strauji deesterificēts par kvinaprilātu (galveno metabolītu kvinaprila diacīdu), kurš, kā noskaidrots pētījumos ar cilvēkiem un dzīvniekiem, ir spēcīgs angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors. AKE ir peptidil-dipeptidāze, kas katalizē angiotenzīna I pārvēršanos par vazokonstriktīvu vielu - angiotenzīnu II, kurš kontrolē asinsvadu stāvokli un iedarbojas ar daudzu dažādu mehānismu starpniecību, tostarp stimulē aldosterona sekrēciju virsnieru garozā. Kvinaprila darbības pamatā cilvēka un dzīvnieku organismā ir cirkulējošā un audu AKE inhibīcija, tādējādi

nomācot vazopresoro aktivitāti un aldosterona sekrēciju. Zūdot angiotenzīna II negatīvai atgriezeniskai ietekmei uz renīna sekrēciju, pieaug plazmas renīna aktivitāte (PRA).

Par galveno hipotensīvās darbības mehānismu tiek uzskatīta kvinaprila ietekme uz renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, tomēr kvinaprils pazemina asinsspiedienu arī hipertonijas pacientiem ar zemu renīna līmeni. Kvinaprils monoterapijā bija efektīvs visu pārbaudīto rasu cilvēkiem, lai gan melnādainiem cilvēkiem (kuriem pārsvarā ir zems renīna līmenis) tas bija nedaudz mazāk efektīvs nekā pārējo rasu pārstāvjiem. AKE ir identisks kinināzei II – enzīmam, kurš noārda bradikinīnu – peptīdu ar spēcīga vazodilatatora īpašībām. Vai bradikinīna līmeņa pieaugumam ir nozīme kvinaprila terapeitiskajā iedarbībā, pagaidām nav noskaidrots.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēts, ka kvinaprila hipotensīvais efekts saglabājas ilgāk nekā tā inhibējošā ietekme uz cirkulējošo AKE, turpretim inhibējošai ietekmei uz audu AKE piemīt ciešāka korelācija ar hipotensīvā efekta ilgumu.

10-80 mg kvinaprila lietošana pacientiem ar vieglu, mērenu vai smagu hipertensiju pazemina asinsspiedienu kā sēdus, tā stāvus, pie tam minimāli iespaidojot sirds darbības frekvenci. Hipotensīvā iedarbība sākas stundas laikā un maksimālo izpausmi parasti sasniedz divas līdz četras stundas pēc devas lietošanas. Daļai pacientu pilnīgs hipotensīvais efekts iestājas pēc divu nedēļu ilgas ārstēšanās. Lietojot ieteicamās devas, lielākai daļai pacientu hipotensīvais efekts saglabājas 24 stundas pēc devas lietošanas un turpina pieturēties ilglaicīgas terapijas gaitā.

Hemodinamikas pētījumos hipertensijas pacientiem konstatēts, ka kvinaprila izraisītais asinsspiediena pazeminājums saistās ar kopējās perifērās pretestības un nieru asinsvadu pretestības samazināšanos, bet sirds darbības frekvence, sirds indekss, asinsrite nierēs, glomerulārās filtrācijas ātrums un filtrācijas frakcija mainās maz vai vispār nemainās.

Diurētisko līdzekļu hipotensīvās darbības mehānisms nav zināms. Ilgstošas lietošanas laikā samazinās perifērā asinsvadu pretestība, taču tas var būt sekundārs efekts, proti, nātrija balansa maiņas rezultāts.

Hidrohlortiazīds ir diurētisks līdzeklis, kas tieši iedarbojas uz nierēm, pastiprinot nātrija un hlorīdu ekskrēciju, kam līdzī izdalās atbilstošs ūdens daudzums. Hidrohlortiazīds veicina arī kālija un bikarbonātu ekskrēciju un samazina kalcija ekskrēciju. Pastāvīgi lietojot hidrohlortiazīdu, no 2 līdz 6 reizēm pieaug PRA.

Pēc hidrohlortiazīda lietošanas divu stundu laikā sākas diurēze, tā sasniedz maksimumu pēc apmēram četrām stundām un pieturas no sešām līdz divpadsmit stundām. Hidrohlortiazīds nepārveidotā formā izdalās ar urīnu. Sekojot koncentrācijas līmenim plazmā vismaz 24 stundas, konstatēts, ka hidrohlortiazīda eliminācijas pusperiods svārstās no 4 līdz 15 stundām. Ne mazāk kā 61% no ieņemtās devas nepārveidotā formā izdalās 24 stundu laikā.

Hidrohlortiazīds iet cauri placentai, bet nenonāk cerebrospinalajā šķidrumā.

Ar hidrohlortiazīdu kombinēta hipotensīva terapija pazemina asinsspiedienu vairāk nekā katrs no lietotajiem līdzekļiem atsevišķi.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc lietošanas *per os* maksimālo koncentrāciju plazmā kvinaprils sasniedz stundas laikā. Spriežot pēc kvinaprila un tā metabolītu daudzuma urīnā, absorbējas apmēram 60% kvinaprila. Hidrohlortiazīda absorbcija ir nedaudz lēnāka (1-2,5 stundas) un pilnīgāka (50-80%). 39% no *per os* lietotās kvinaprila devas asinīs atrodami kvinaprilāta formā. Kvinaprila eliminācijas pusperiods ir apmēram viena stunda. Maksimālo kvinaprilāta koncentrāciju plazmā novēro aptuveni divas stundas pēc kvinaprila lietošanas. Kvinaprilāts izdalās galvenokārt nieru ekskrēcijas ceļā, un tā efektīvas akumulācijas pusperiods ir aptuveni trīs stundas. Ap 97% asinīs cirkulējošā kvinaprila un kvinaprilāta ir saistīti ar proteīniem.

Pacientiem ar nieru mazspēju kvinaprilāta eliminācijas pusperiods pieaug līdztekus kreatinīna klīrensa samazinājumam. Farmakokinētiskie pētījumi ar termināliem nieru slimniekiem, kas tiek ārstēti ar hronisku hemodialīzi vai ilgstoši ambulatoros apstākļos veiktu peritoneālo dialīzi, liecina, ka dialīze gandrīz neietekmē kvinaprila un kvinaprilāta elimināciju. Starp kvinaprilāta klīrensu no plazmas un kreatinīna klīrensu pastāv lineāra korelācija. Kvinaprilāta eliminācija ir pavājināta arī gados vecākiem (≥ 65 gadus veciem) pacientiem, cieši korelējot ar nieru funkcionālo stāvokli (skatīt apakšpunktu 4.2. “Devas un lietošanas veids”).

Pētījumos ar žurkām konstatēts, ka kvinaprils un tā metabolīti neiet cauri hematoencefāliskai barjerai.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Gados vecākiem cilvēkiem ir lielāks kvinaprilāta AUC (zemlīknes laukums) un augstākas maksimālās koncentrācijas nekā gados jaunākiem pacientiem, kas drīzāk saistīts ar nieru funkciju pavājināšanos nevis ar vecumu kā tādu. No kopējā pacientu skaita, kas klīniskos pētījumos saņēma kvinaprilu/HHTZ, 15% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 1,5% - 75 gadus veci vai vecāki. Zāļu iedarbīguma un drošuma ziņā netika atklātas atšķirības starp gados vecākiem un jaunākiem pacientiem. Tomēr nevar izslēgt, ka daļai gados vecāku cilvēku varētu būt lielāka jutība pret šīm zālēm.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Kanceroģenēzes, mutagēnēzes un fertilitātes pētījumi dzīvniekiem ar kvinaprilu/HHTZ nav veikti.

104 nedēļas pēc kārtas ievadot kvinaprila hidrohlorīdu pelēm 75 mg/kg dienā un žurkām 100 mg/kg dienā (proti, devā, kas attiecīgi 50 un 60 reizes pārsniedz maksimālo dienas devu cilvēkam), kanceroģēna ietekme netika konstatēta. Ne kvinaprilam, ne kvinaprilātam neparādījās mutagēnas īpašības Eimsa testā ar baktērijām, kas izdarīts gan ar, gan bez metaboliskas aktivācijas. Kvinaprilam netika konstatēta negatīva ietekme arī ģenētiskā toksiskuma izpētē, kurā pārbaudītas punktmutācijas zīdītāju šūnās *in vitro*, pāra hromatīdu apmaiņa zīdītāju šūnu kultūrā, mikrokodoliņu tests pelēm, hromosomu aberācija plaušu šūnu V79 kultūrā *in vitro* un citoģenētisks tests žurku kaulu smadzenēs *in vivo*. Žurkām ievadot līdz 100 mg/kg dienā (devu, kas ir 60 reizes lielāka par maksimālo dienas devu cilvēkam), konstatēts, ka tas neietekmē žurku auglību un vairošanos.

Ievadot žurkām kvinaprila devās līdz pat 300 mg/kg dienā (kas 180 reizes pārsniedz maksimālo dienas devu cilvēkam), netika novēroti ne fetotoksiski, ne teratogēni efekti, lai gan žurku mātītēm parādījās toksiskuma izpausmes pie devas 150 mg/kg dienā. Samazināts ķermeņa svars jaundzimušiem žurku mazulim novērots tad, ja žurku mātītes grūsnības beigās un laktācijas periodā bija saņēmušas 25 mg/kg dienā vai lielāku kvinaprila devu. Kvinaprils trušiem nebija teratogēns; tomēr tāpat kā citi AKE inhibitori, dažām trušu mātītēm, ievadīts tikai 0,5 mg/kg dienā, izraisīja toksiskas parādības, bet devā 1 mg/kg dienā radīja embriotoksiskus efektus.

Hidrohlortiazīdam nav konstatētas mutagēnas īpašības *in vitro* Eimsa testā ar baktērijām, izmantojot TA98 un TA100 celmus un maksimālo koncentrāciju – 5 mg/trauciņā. Urīna paraugiem, kas ņemti ar hidrohlortiazīdu ārstētiem pacientiem, Eimsa testā netika konstatēta mutagēna aktivitāte.

Hidrohlortiazīds Ņīnas kāmjā olšūnās gan ar metabolisku aktivāciju, gan bez tās inducēja apmaiņu ar pāra hromatīdiem, bet neizraisīja hromosomu aberācijas. Lielas hidrohlortiazīda koncentrācijas inducēja mutācijas peļu limfomas šūnās.

Izmantojot *Aspergillus nidulans*, pārbaudīta dažādu zāļu spēja inducēt hromosomu neatdalīšanos un krustmiju. Daudzas zāles, arī hidrohlortiazīds, bloķē hromosomu atdalīšanos.

Ne-klīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Krospovidons, laktoze, magnija karbonāts, magnija stearāts, povidons, sintētisks sarkanais dzelzs oksīds, sintētisks dzeltenais dzelzs oksīds, titāna dioksīds, attīrīts ūdens un *candelilla* vasks.

6.2 Nesaderība

Nav zināma.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

PA/Al/PVH blisteris.

Ārējais iepakojums- kartona kārbiņa.

Iepakojumā 30 apvalkotās tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Limited
Ramsgate Road, Sandwich,
Kent CT13 9NJ
Lielbritānija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes: 01-0279

ACCUZIDE 20 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes: 01-0280

ACCUZIDE 20 mg/25 mg apvalkotās tabletes: 09-0488

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

ACCUZIDE 10 mg/12,5 mg un 20 mg/12,5 mg apvalkotās tabletes:

11.07.2001./ 01.08.2006

ACCUZIDE 20 mg/25 mg apvalkotās tabletes:

21.12.2009

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada janvāris.