

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Accuzide
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje quinaprilum 10 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky: monohydrát laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: růžové, eliptické, bikonvexní film. potahované tablety s dělicí rýhou na obou stranách. Půlicí rýha pouze usnadňuje dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chinapril/HCHTZ je indikován k léčbě hypertenze u pacientů, u nichž je vhodná kombinační terapie chinaprilem a diuretikem.

4.2 Dávkování a způsob podání

U pacientů, kteří v současné době nejsou léčeni diuretikem, bez ohledu na to, zda byli léčeni chinaprilem v monoterapii, je doporučena úvodní dávka chinaprilu/HCHTZ 10/12,5 mg. Po úvodní léčbě může být dávka zvýšena na 20/12,5 mg nebo 20/25 mg. Účinné kontroly krevního tlaku je obvykle dosaženo dávkou 10/12,5 mg až 20/12,5 mg.

Dávkovací rozmezí tohoto kombinovaného přípravku (chinapril/HCHTZ) umožňuje flexibilitu titrace jednotlivých složek podle klinické indikace.

U pacientů, kteří jsou v současné době léčeni diuretikem, je doporučena úvodní dávka chinaprilu 5 mg, aby byl minimalizován potenciál pro nadměrné snížení krevního tlaku. Dávka má být titrována tak, aby bylo dosaženo požadované snížení krevního tlaku. Pokud titrace vede k dávkám obdobným jako jsou u kombinovaného přípravku, může být provedena náhrada chinaprilem/HCHTZ.

Úprava dávkování při zhoršené funkci ledvin: U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) se nemá chinapril/HCHTZ používat jako úvodní léčba. U pacientů s mírnou insuficiencí ledvin (clearance kreatininu 30-60 ml/min) se zahájí léčba 5 mg chinaprilu a odpovídajícím způsobem se titruje.

Pacienti, u kterých je potřebné přidání diuretika, se může jeho dávka titrovat pomocí kombinace chinapril/HCHTZ. Úvodní zahajovací dávka je 10/12,5. Kontrola krevního tlaku může být udržována obvyklými dávkami chinaprilu/HCHTZ.

Pokud je nutná souběžná léčba diuretikem u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (<30 ml/min), pak se při užívání s chinaprilem dává přednost kličkovým diuretikům před thiazidovými. Proto chinapril/HCHTZ není doporučován pro pacienty se závažným zhoršením funkce ledvin.

Použití u starších osob:

Terapeutické účinky jsou zřejmě stejné u starších osob (≥65 let) a u mladších pacientů, kterým byly podávány stejné denní dávky. U starších pacientů nebyl pozorován žádný vzestup nežádoucích účinků.

Použití u dětí:

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla stanovena.

4.3 Kontraindikace

Chinapril/HCHTZ je kontraindikován u pacientů s přecitlivělostí na kteroukoliv složku přípravku a u pacientů s anamnézou angioedému v souvislosti s dřívější léčbou inhibitory ACE.

Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Angioedém hlavy a krku: Angioedém byl popsán u pacientů léčených inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu, a to i u 0,1 % pacientů užívajících chinapril. Pokud vznikne laryngeální stridor nebo angioedém obličeje, jazyka nebo glottis, léčba chinaprilem musí být ihned přerušena a pacient musí být náležitě léčen v souladu s přijatými zásadami léčebné péče a pečlivě sledován do vymizení otoků. Pokud se objeví otoky, musí být pacient pečlivě pozorován. V případech, kdy je otok omezen na obličej a rty, stav obvykle odezní bez léčby a k úlevě od symptomů mohou pomoci antihistaminika. Angioedém s postižením laryngu může být fatální. V případě postižení jazyka, glottis nebo laryngu může dojít k obstrukci dýchacích cest, a proto musí být neprodleně zahájena akutní léčba včetně subkutánního podání roztoku adrenalinu 1:1000 (0,3-0,5 ml).

U černochů léčených inhibitory ACE byl popsán vyšší výskyt angioedému v porovnání s pacienty jiné barvy pleti. Je potřebné rovněž zmínit, že v kontrolovaných klinických studiích měly inhibitory ACE u černochů menší efekt na krevní tlak než tomu bylo u pacientů jiné barvy pleti. Ve dvou velkých otevřených klinických studiích hodnotících účinnost chinaprilu v léčbě hypertenze byla vypočítána incidence angioedému u černochů a pacientů jiné barvy pleti při léčbě chinaprilem. V jedné studii, kde bylo hodnoceno 1656 černošských pacientů a 10 583 pacientů jiné barvy pleti, byla incidence angioedému bez ohledu na souvislost s léčbou chinaprilem u černochů 0,3 % a u pacientů jiné barvy pleti 0,39 %. V další studii (1443 černochů a 9300 pacientů jiné barvy pleti) byla incidence angioedému u černochů 0,55 % a 0,17 % u pacientů jiné barvy pleti.

Střevní angioedém: U pacientů léčených inhibitory ACE byl popsán střevní angioedém. Projevoval se jako bolesti břicha (s nauseou nebo bez ní či se zvracením). U některých pacientů nebyla předchozí anamnéza angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován při vyšetření CT břicha nebo ultrazvukem, případně při operaci a po vysazení inhibitoru ACE symptomy odezněly. U pacientů léčených inhibitory ACE, kteří udávají bolesti břicha, je zapotřebí v rámci diferenciální diagnózy uvažovat i o střevním angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému, který nemá vztah k léčbě inhibitory ACE, mohou mít při léčbě inhibitory ACE vyšší riziko angioedému.

Anafylaktoidní reakce:

Desenzibilizace: U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační terapie jedem blanokřídých se vyskytly prolongované život ohrožující anafylaktoidní reakce. U stejných pacientů se

zabránilo vzniku těchto reakcí, pokud byly inhibitory ACE přechodně vysazeny, avšak opět se objevily po jejich neúmyslném nasazení.

LDL aferéza: U pacientů, kteří se podrobili aferéze lipoproteinů o nízké hustotě pomocí absorpce dextranulfátem při současné léčbě inhibitory ACE, byly hlášeny případy anafylaktoidní reakce.

Hemodialýza: Klinické důkazy ukazují na to, že pacienti na hemodialýze s použitím membrán s vysokým průtokem (jako jsou polyakrylonitrové membrány) mají při současné léčbě inhibitory ACE s větší pravděpodobností anafylaktoidní reakce. Této kombinace je nutné se vystríhat, a to buď používáním jiných antihypertenziv nebo jiné hemodialyzační membrány.

Hypotenze: Chinapril/HCHTZ může způsobovat symptomatickou hypotenzi, obvykle to nebývá častěji než při monoterapii jednotlivými léky přípravku. U nekomplikovaných pacientů s hypertenzí léčených chinaprilem byla vzácně pozorována symptomatická hypotenze. Jedná se však pravděpodobně o důsledek inhibice ACE u pacientů s deplecí solí či objemovou deplecí, jako jsou pacienti předtím léčení diuretiky, kteří měli dietu s omezením soli nebo pacienti na dialýze. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití.)

Chinapril/HCHTZ se musí používat s opatrností u pacientů léčených současně i jinými antihypertenzivy. Thiazidová složka přípravku s obsahem chinaprilu/HCHTZ může potencovat účinek jiných antihypertenziv, zejména ganglioplegik nebo látek, které blokují periferní adrenergní systém. Antihypertenzní účinky thiazidové složky mohou být rovněž zesíleny u pacientů po sympatektomii.

U pacientů s městnavým srdečním selháním s přidruženou insuficiencí ledvin nebo bez ní, může terapie hypertenze inhibitory ACE způsobit výrazný pokles krevního tlaku, který se může projevovat oligurií, azotemií a ve vzácných případech i akutním selháním ledvin a smrtí. Terapie chinaprilem/HCHTZ musí být zahájena za pečlivé lékařské kontroly. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni první dva týdny léčby a vždy při zvýšení dávky léku.

Pokud dojde k symptomatické hypotenzii, pacient se musí položit a v případě nutnosti se mu podá intravenózní infuze fyziologického roztoku. Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací podání dalších dávek. Pokud k takové příhodě dojde, je zapotřebí zvážit podávání nižších dávek léku.

Neutropenie/agranulocytóza: V souvislosti s léčbou inhibitory ACE se u pacientů s nekomplikovanou hypertenzí vzácně vyskytla agranulocytóza a deprese kostní dřeně, častěji však u pacientů se zhoršenou činností ledvin, zejména, pokud trpěli současně vaskulární kolagenózou. Během léčby chinaprilem byla vzácně hlášena agranulocytóza. Tak jako u ostatních inhibitorů ACE, má se u pacientů s vaskulární kolagenózou a/nebo onemocněním ledvin zvážit monitorování bílého krevního obrazu.

Systémový lupus erythematosus: Bylo popsáno, že thiazidová diuretika způsobují exacerbaci nebo aktivaci systémového lupus erythematosus.

Fetální/neonatální morbidita a mortalita: (viz bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Zhoršená funkce ledvin: U pacientů s těžkým onemocněním ledvin se musí chinapril/HCHTZ používat s opatrností. Thiazidy mohou u těchto pacientů vyvolat azotemii a účinky opakovaných dávek se mohou kumulovat.

Jako důsledek inhibice systému renin-angiotensin-aldosteron lze očekávat u citlivých osob změny funkce ledvin. U pacientů s těžkým srdečním selháním, u kterých může funkce ledvin záviset na aktivitě systému renin-angiotensin-aldosteron, může léčba inhibitory ACE včetně chinaprilu, vést k oligurii a/nebo progredující azotemii a vzácně k akutnímu selhání ledvin a/nebo smrti (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Při poklesu clearance kreatininu je prodloužen poločas chinaprilátu. U pacientů s clearancí kreatininu <60 ml/min je nutná nižší úvodní dávka chinaprilu (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání). Dávka léku se zvyšuje podle odpovědi na léčbu a musí se pečlivě monitorovat funkce ledvin, i když úvodní studie neukazují na to, že by lék vedl k dalšímu zhoršení funkce ledvin.

U některých chinaprilem léčených pacientů s hypertenzí nebo srdečním selháním bez zjevného vaskulárního onemocnění ledvin došlo zejména při současném podávání chinaprilu s diuretikem k vzestupu dusíku močoviny v krvi a kreatininu v séru, které bylo obvykle méně významné a přechodné. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností objevují u pacientů s již existujícím postižením ledvin. Může být zapotřebí snížení dávky léku. Vyšetření pacienta s hypertenzí musí vždy obsahovat i vyhodnocení funkce ledvin (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

V klinických studiích u pacientů s hypertenzí a s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou a. renalis došlo po léčbě inhibitorem ACE u některých pacientů k vzestupu dusíku močoviny v krvi a kreatininu v séru. Tento vzestup byl po vysazení inhibitoru ACE a/nebo diuretika téměř vždy reverzibilní. U těchto pacientů musí být v prvních několika týdnech léčby monitorována funkce ledvin (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Zhoršená funkce jater: U pacientů s poruchou funkce jater nebo progredujícím jaterním onemocněním se má chinapril/HCHTZ užívat s opatrností, protože již méně výrazné alterace rovnováhy tekutin a minerálů mohou vyvolat jaterní kóma. Metabolismus chinaprilu na chinaprilát je za normálních okolností závislý na jaterní esteráze. Koncentrace chinaprilátu jsou u pacientů s alkoholickou cirhózou sníženy vzhledem ke zhoršené deesterifikaci chinaprilu.

Poruchy elektrolytů v séru: Vyšetření elektrolytů v séru se musí provádět v přiměřených intervalech, aby byla detekována možná porucha elektrolytové rovnováhy. Tak jako i u ostatních inhibitorů ACE, mohou být u pacientů léčených chinaprilem v monoterapii zvýšené hladiny kalium v séru. V klinických studiích se hyperkalemie (kalium v séru $\geq 5,8$ mmol/l) vyskytovala přibližně u 2 % pacientů léčených chinaprilem. Ve většině případů byly zvýšené hladiny kalium v séru izolovanými hodnotami, které se upravily i při pokračování v léčbě. Méně než 0,1 % pacientů ukončila léčbu z důvodu hyperkalemie. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou insuficience ledvin, diabetes mellitus a souběžné používání kalium šetřících diuretik, potravinových doplňků draslíku a/nebo náhražky soli s obsahem draslíku. Přidání kalium šetřícího diuretika ke chinaprilu/HCHTZ, které již obsahuje diuretikum, se nedoporučuje.

Naopak, léčba thiazidovými diuretiky vedla k hypokalemii, hyponatremii a hypochloremické alkalóze. Tyto poruchy se někdy manifestují jako jeden nebo i více z následujících příznaků: sucho v ústech, žízeň, slabost, apatie, ospalost, neklid, bolesti svalů nebo svalové křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie, nevolnost, zmatenost, záchvaty a zvracení. Hypokalemie může rovněž zvýšit citlivost nebo zvýraznit odpověď srdce na toxické účinky digitalisu. Riziko hypokalemie je nejvyšší u pacientů s jaterní cirhózou, u pacientů s rychlou diurézou, u pacientů s nepřiměřeným perorálním příjmem elektrolytů a u pacientů se souběžnou léčbou kortikosteroidy nebo adrenokortikotropním hormonem (ACTH).

Protichůdné účinky chinaprilu a hydrochlorothiazidu na kalium v séru se u mnohých pacientů zhruba vyrovnávají, takže se nepozoruje žádný celkový efekt na kalium v séru. U jiných pacientů tak může být jeden nebo druhý efekt dominantní. Úvodní vyšetření elektrolytů v séru a jeho pravidelné opakování s cílem určit případnou poruchu elektrolytové rovnováhy musí být prováděno ve vhodných intervalech.

Deficit chloridů, který je sekundární při terapii thiazidy, je obvykle mírný a specifickou léčbu vyžaduje pouze za mimořádných okolností (např. při onemocnění jater nebo ledvin).

V horkém počasí se může u pacientů s otoky rozvinout diluční hyponatremie. Vhodnou léčbou u těchto pacientů je spíše omezení vody než podávání soli, s výjimkou vzácných situací, kdy je hyponatremie život ohrožující. Při skutečné depleci soli je její řádná náhrada léčbou volby.

Thiazidy snižují vylučování kalcia. U malého počtu pacientů, kteří byli dlouhou dobu léčeni thiazidy, byly pozorovány patologické změny příštítných tělísek s hyperkalcemií a hypofosfatemii. Závažnější komplikace hyperparathyreózy (nefrolitiáza, kostní resorpce a peptické vředy) nebyly pozorovány.

Před vyšetřením funkce příštítných tělísek mají být thiazidy vysazeny.

Thiazidy zvyšují vylučování magnesia močí a může tak dojít k hypomagnesinemii (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití a bod 4.5 Interakce s jinými léčivy a jiné formy interakce).

Další metabolické poruchy: Thiazidová diuretika mají sklon snižovat glukózovou toleranci a zvyšovat sérové hladiny cholesterolu, triglyceridů a kyseliny močové. Tyto účinky jsou obvykle méně významné, avšak u vnímavých pacientů se může objevit klinicky manifestní dna nebo zjevný diabetes.

Hypoglykémie a diabetes: U pacientů s diabetem na inzulínu nebo perorálních antidiabetických mohou inhibitory ACE vést k hypoglykémii. U diabetiků proto může být potřebné pečlivější sledování.

Kašel: Kašel byl hlášen při užívání inhibitorů ACE včetně chinaprilu. Typický je neproduktivní, přetrvávající kašel, který ustoupí po vysazení léčby. Kašel vyvolaný inhibitorem ACE se má považovat za součást diferenciální diagnostiky kašle.

Operace/anestézie: U pacientů, kteří se podrobí většímu chirurgickému výkonu nebo anestézii je zapotřebí opatrnost, protože bylo prokázáno, že inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu blokuji tvorbu angiotensinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. To může vést k hypotenzii, kterou lze upravit zvětšením objemu expanzí.

Akutní krátkozrakost (myopie) a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem: Hydrochlorothiazid, patřící do skupiny sulfonamidů, může způsobovat idiosynkratickou reakci, vyúsťující v přechodnou akutní myopii a akutní glaukom s uzavřeným úhlem. Symptomy zahrnují akutní snížení vizuální ostrosti nebo bolest očí a typicky se objevují v průběhu hodin či týdnů od nasazení léčivého přípravku. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k permanentní ztrátě zraku. Primární léčbou je vysazení hydrochlorothiazidu nejrychlejším možným způsobem. Rychlou léčbu či operativní zákrok je třeba zvážit, pokud nitrooční tlak zůstává zvýšený. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem zahrnují v minulosti prodělanou alergii na sulfonamidy či penicilin.

Informace pro pacienty

Těhotenství: Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Angioedém: Angioedém, včetně edému laryngu, se může vyskytnout zejména po první dávce chinaprilu. Pacienti mají být poučeni, aby v případě jakéhokoliv příznaku nebo projevu připomínajícího angioedém (tj. otok obličeje, končetin, očí, rtů, jazyka, polykacích nebo dýchacích obtíží) ihned přestali užívat chinapril/HCHTZ a obrátili se na svého lékaře.

Hypotenze: Pacienti mají být upozorněni, aby hlásili závratě, zejména v prvních několika dnech léčby chinaprilem/HCHTZ. Pacientům má být vysvětleno, že pokud se vyskytne synkopa, tak mají přestat užívat lék do doby než stav zkonzultují se svým lékařem.

Všichni pacienti mají být varováni, že nepřiměřený příjem tekutin, nadměrné pocení nebo dehydratace mohou vést k výraznému poklesu krevního tlaku způsobeného snížením objemu tekutin. K poklesu

krevního tlaku mohou vést i jiné příčiny objemové deplece, jako je zvracení nebo průjem. Pacienti mají být poučeni, aby tyto stavy konzultovali se svým lékařem.

Operace/anestézie: Pacienti, u kterých je plánovaná operace a/nebo anestézie, mají být poučeni, aby informovali lékaře, že užívají inhibitor ACE.

Hyperkalemie: Pacienti mají být poučeni, aby bez konzultace s lékařem neužívali potravinové doplňky s obsahem draslíku nebo náhrady soli obsahující draslík.

Neutropenie: Pacienti mají být poučeni, aby ihned hlásili jakoukoliv známku infekce (např. bolesti v krku, horečku), protože se může jednat o známku neutropenie.

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

POZN.: Tak jako u mnohých jiných léků je oprávněné určité poučení pacientů léčených chinaprilem/HCHTZ. Informace jsou určeny k tomu, aby byl tento lék používán bezpečně a účinně. Nejedná se o uvedení všech možných nežádoucích nebo zamýšlených účinků.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tetracyklin a jiné léky s interakcí s magnéziem: Podání tetracyklinu s chinaprilem snížilo absorpci tetracyklinu přibližně o 28 – 37 %. Snížená absorpce je způsobena přítomností hydrátu zásaditého uhličitanu hořečnatého, což je pomocná látka ve formulaci chinaprilu. K této interakci je nutné přihlížet při preskripci chinaprilu/HCHTZ a tetracyklinu a dalších léků, u kterých existuje interakce s magnesiem.

Lithium: Lithium obecně nemá být podáván s diuretiky. Diuretika snižují renální clearanci lithia a přispívají k vysokému riziku lithiové toxicity. U pacientů užívajících současně lithium a inhibitor ACE byly hlášeny případy zvýšené hladiny lithia v séru a projevy lithiové toxicity, které jsou dány ztrátou soli způsobenou těmito léky. Při používání chinaprilu/HCHTZ může být zvýšeno riziko lithiové toxicity. Chinapril/HCHTZ se musí podávat s opatrností a doporučuje se časté monitorování hladin lithia v séru.

Jiné látky: Při používání chinaprilu současně s propranololem, hydrochlorothiazidem, digoxinem nebo cimetidinem se nevyskytly žádné klinicky významné farmakokinetické interakce.

Antikoagulační účinek jednorázové dávky warfarinu (měřen pomocí protrombinového času) nebyl významně změněn při současném podávání s chinaprilem 2x denně.

Při souběžném podávání níže uvedených léků může dojít k jejich interakci s thiazidovými diuretiky:

Alkohol, barbituráty nebo narkotika: Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

Antidiabetika (perorální antidiabetika a inzulin): Může být potřebná úprava dávkování antidiabetik.

Jiná antihypertenziva: Aditivní účinek nebo potenciace.

Kortikosteroidy, ACTH: Výraznější deplece elektrolytů, zejména hypokalemie.

Presorické aminy (např. noradrenalin): Možnost snížené odpovědi na presorické aminy, není však natolik silná, aby předem vyloučila jejich použití.

Nedepolarizující myorelaxancia (např. tubokurarin): Možná zvýšená odpověď na myorelaxans.

Nesteroidní antirevmatika: U některých pacientů může podávání nesteroidního antirevmatika snížit diuretické, natriuretické a antihypertenzivní účinky kličkových, kalium šetřících a thiazidových diuretik. Pokud se proto používají současně chinapril/HCHTZ a nesteroidní antirevmatika, pak musí být pacient pečlivě sledován, aby se zjistilo, zda byl dosažen požadovaný účinek chinaprilu/HCHTZ.

Látky zvyšující hladiny kalia v séru: Chinapril je inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu, který je schopen snižovat hladiny aldosteronu, což na oplátku může vést k retenci kalia. Proto současná léčba chinaprilem a potravinovými doplňky draslíku nebo kalium šetřícími diuretiky se má používat s opatrností a při patřičném monitorování hladin kalia v séru. (Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití.) Protože chinapril/HCHTZ obsahuje diuretikum, přidání kalium šetřícího diuretika se nedoporučuje.

Iontoměničové pryskyřice: Absorpce hydrochlorothiazidu je zhoršená při přítomnosti iontoměničových pryskyřic, jako je cholestyramin a kolestipol. Jednorázové dávky pryskyřic váží hydrochlorothiazid až z 85 % a snižují jeho absorpci z gastrointestinálního traktu až o 43 %.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

ACE inhibitory:

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, a však mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a nenatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii). (Viz bod 5.3) Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Hydrochlorothiazid:

Existují omezené zkušenosti s podáváním hydrochlorothiazidu během těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech neposkytují dostatečná data. Hydrochlorothiazid prostupuje placentou. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu při jeho užívání během druhého a třetího trimestru, může snížit fetoplacentální perfúzi a může způsobit fetální či neonatální následky jako ikterus, porušení rovnováhy elektrolytů a trombocytopenii. Hydrochlorothiazid nesmí být užíván při těhotenských otocích, těhotenské hypertenzi nebo preeklampsii z důvodu rizika sníženého plazmatického objemu a placentální hypoperfúze, bez prospěšného účinku na průběh onemocnění.

Hydrochlorothiazid nesmí být užíván při esenciální hypertenzi u těhotných žen s výjimkou vzácných případů, kde nelze použít jinou léčbu.

Kojení:

Chinapril:

Podle omezených farmakokinetických údajů jsou koncentrace v mateřském mléce velmi nízké (viz bod 5.2). I když jsou tyto koncentrace pravděpodobně bez klinického významu, podávání přípravku ACCUZIDE během kojení se nedoporučuje matkám nedonošených dětí a během několika prvních

týdnů po porodu pro nedostatek klinických zkušeností a pro hypotetické riziko kardiovaskulárních a renálních nežádoucích účinků. U matek kojících starší dítě lze podávání přípravku ACCUZIDE zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno.

Hydrochlorothiazid:

Hydrochlorothiazid je vylučován v malém množství do mateřského mléka. Thiazidová diuretika ve velkých dávkách, které významně zvyšují diurézu, mohou působit snížení tvorby mateřského mléka. Podávání přípravku ACCUZIDE během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek ACCUZIDE podáván kojícím matkám, musí to být v nejnižších možných dávkách.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Schopnost, zabývat se činnostmi jako je obsluha strojů nebo řízení motorových vozidel, může být porušena, zejména při zahájení léčby chinaprilem/HCHTZ.

4.8 Nežádoucí účinky

Chinapril/HCHTZ byl hodnocen z hlediska bezpečnosti u 1571 pacientů v kontrolovaných a nekontrolovaných studiích. V klinických studiích s chinaprilem/HCHTZ nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky specifické pro tuto kombinaci. Nežádoucí účinky, které se vyskytly, byly omezeny pouze na ty, které byly již dříve hlášeny při léčbě chinaprilem nebo hydrochlorothiazidem. V kontrolovaných studiích byly nejčastějšími klinickými nežádoucími reakcemi hlášenými u nejméně 1 % pacientů léčených jakoukoliv kombinací chinaprilu a hydrochlorothiazidu bolesti hlavy (6,7 %), závratě (4,8 %) kašel (3,2 %) a únava (2,9 %). Je nutné poznamenat, že kašel je typicky neproduktivní, přetrvávající a odezní po vysazení léčby. Obecně byly nežádoucí účinky z hlediska své povahy mírné a přechodné a nebyl pozorován žádný vztah mezi nežádoucími účinky a věkem, pohlavím, rasou nebo trváním léčby (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, Angioedém a Hypotenze). Ukončení léčby pro nežádoucí účinky bylo nezbytné u přibližně 2 % pacientů. Nejčastějším důvodem pro vysazení byly bolesti hlavy (0,5 %), dále pak kašel a nevolnost a/nebo zvracení (0,2 %). Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které se vyskytly u ≥ 1 % pacientů léčených chinaprilem/HCHTZ v kontrolovaných studiích (n = 943).

Procento pacientů v kontrolovaných studiích		
	<u>Chinapril/HCHTZ</u> n = 943	<u>Placebo</u> n = 100
Bolesti hlavy	6,7	30,0
Závratě	4,8	4,0
Kašel	3,2	2,0
Únava	2,9	3,0
Myalgie	2,4	5,0
Virová infekce	1,9	4,0
Rhinitis	2,0	3,0
Nausea a/nebo zvracení	1,8	6,0
Bolesti břicha	1,7	4,0
Bolesti v zádech	1,5	2,0
Průjem	1,4	1,0
Infekce horní části dýchacího systému	1,3	4,0
Nespavost	1,2	2,0
Somnolence	1,2	0,0
Bronchitis	1,2	1,0

Dyspepsie	1,2	2,0
Astenie	1,1	1,0
Pharyngitis	1,1	2,0
Vasodilatace	1,0	1,0
Závratě	1,0	2,0
Bolesti na hrudi	1,0	2,0

Níže jsou uvedeny klinické nežádoucí účinky, které mají pravděpodobnou, možnou, určitou nebo nejistou souvislost s léčbou a vyskytly se v kontrolovaných nebo nekontrolovaných klinických studiích s chinaprilem a hydrochlorothiazidem ve frekvenci od 0,5 % do <1,0 % a méně časté případy pozorované v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh (označené *) nebo při podávání HCHTZ:

Poruchy krve a lymfatického systému: hemolytická anémie*, trombocytopenie*

Poruchy imunitního systému: anafylaktoidní reakce*

Psychiatrické poruchy: nervozita

Poruchy nervového systému: parestesie

Srdeční poruchy: palpitace, tachykardie

Cévní poruchy: hypotenze, posturální hypotenze*, synkopa*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dyspnoe, sinusitis

Gastrointestinální poruchy: sucho v ústech nebo krku, flatulence, pancreatitis*

Poruchy jater a žlučových cest: hepatitida*

Poruchy kůže a podkoží: alopecie*, erythema multiforme, exfoliativní dermatitis*, pemfigus*, reakce z fotosenzitivity*, pruritus, vyrážka
(HCHTZ) Stevens Johnsonův syndrom

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: artralgie

Poruchy ledvin a močových cest: infekce močového systému (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů: impotence

Vrozené, familiální a genetické vady: viz bod 4.6 Těhotenství a kojení

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: periferní otoky

Chinapril byl hodnocen z hlediska bezpečnosti u 4960 osob a pacientů a byl dobře snášen. Z nich se 3203 pacientů, z toho 655 starších osob zúčastnilo kontrolovaných klinických studií. Chinapril byl hodnocen z hlediska dlouhodobé bezpečnosti u více než 1400 pacientů léčených 1 rok i déle.

Klinické laboratorní nálezy:

Elektrolyty v séru: (iz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití)

Kreatinin a dusík močoviny v krvi: U pacientů léčených chinaprilem/HCHTZ byl ve 3 % pozorován vzestup (>1,25x nad horní hranici normálních hodnot) hladiny kreatininu v séru a ve 4 % vzestup hladiny dusíku močoviny v krvi (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Kyselina močová, glukóza, magnesium, cholesterol, triglyceridy, PBI, parathyroidální funkční testy a kalcium (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Hematologie: viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití.

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici údaje o předávkování chinaprilem/HCHTZ u lidí. LD₅₀ chinaprilu/HCHTZ v kombinaci u myši a potkanů kolísá od 1063/664 do 4640/2896 mg/kg.

Nejpravděpodobnější klinické manifestace by byly symptomy, které lze přičíst předávkování chinaprilem v monoterapii, jako je těžká hypotenze, která se normálně léčí intravenózní infuzí fyziologického roztoku.

Nejčastější příznaky a projevy pozorované při předávkování HCHTZ v monoterapii jsou dány elektrolytovou deplecí (hypokalemie, hypochloremie, hyponatremie) a dehydratací způsobené nadměrnou diurézou. Pokud se podává rovněž digitalis, může hypokalemie akcentovat srdeční arytmie.

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkováním chinaprilem/HCHTZ. Hemodialýza a peritoneální dialýza mají jen malý účinek na eliminaci chinaprilu a chinaprilatu.

Léčba je symptomatická a podpůrná v souladu se zavedenými standardy léčebné péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzivum
ATC kód : C09B A06

Chinapril/hydrochlorothiazid je tableta s fixní kombinací inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu chinapril-hydrochloridu a diuretika hydrochlorothiazidu (HCHTZ).

V klinických studiích vedlo současné podávání chinaprilu a hydrochlorothiazidu k většímu snížení krevního tlaku než jednotlivé látky podávané samostatně. Současné podávání chinaprilu a hydrochlorothiazidu nemá žádný efekt na farmakokinetiku jednotlivých léků.

Výsledkem diuretického účinku hydrochlorothiazidu je zvýšená plazmatická reninová aktivita (PRA), zvýšená sekrece aldosteronu, snížení hladiny kaliumu v séru a zvýšení ztrát kaliumu močí. Podání chinaprilu inhibuje osu renin-angiotensin-aldosteron a má sklon ke zmírnění poklesu kaliumu způsobené hydrochlorothiazidem.

Mechanismus účinku

Chinapril se rychle deesterifikuje na chinaprilat (dvojkyselina chinaprilu, hlavní metabolit), který je ve studiích u lidí i zvířat silný inhibitor angiotensin konvertujícího enzymu. ACE je peptidyl dipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotensinu I na vazokonstrikční angiotensin II, který se pomocí mnohých různých mechanismů zúčastní vaskulární kontroly a funkce včetně stimulace sekrece aldosteronu kůrou nadledvin. Mechanismus účinku chinaprilu u lidí i zvířat spočívá v inhibici cirkulující a tkáňové

aktivity ACE, a tím snížení vasopresorické aktivity a sekrece aldosteronu. Odstranění negativní zpětné vazby angiotensinu II na sekreci reninu vede ke zvýšené plazmatické reninové aktivitě (PRA).

I když za hlavní mechanismus antihypertenzního účinku se považuje ovlivnění systému renin-angiotensin-aldosteron, chinapril vykazuje antihypertenzní účinky i u pacientů s hypertenzí s nízkou hladinou reninu. Monoterapie chinaprilem měla antihypertenzní účinky u pacientů všech studovaných ras, i když byla poněkud méně účinná u černochů (obvykle převážně skupina s nízkou hladinou reninu) než u pacientů s jinou barvou pleti. ACE je totožný s kininázou II, což je enzym degradující bradykinin, který má silné vasodilatační účinky. Zda zvýšené hladiny bradykininu hrají úlohu v terapeutickém účinku chinaprilu, musí být teprve objasněno.

Ve studiích na zvířatech antihypertenzní účinek chinaprilu trvá déle než jeho inhibiční efekt na cirkulující ACE, zatímco tkáňová inhibice ACE koreluje těsněji s trváním antihypertenzních účinků. Chinapril hydrochlorid je sůl chinaprilu, etylesteru nonsulfhydrylového inhibitoru angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), quinalaprilatu.

Podání 10-80 mg chinaprilu pacientům s mírnou až těžkou hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vsedě i vestoje při minimálním účinku na srdeční frekvenci. Antihypertenzní účinnost začíná během 1 hodiny a vrcholového účinku je obvykle dosaženo za 2-4 hodiny po podání. K dosažení maximálních účinků na snížení krevního tlaku může být u některých pacientů potřebná dvoutýdenní léčba. V doporučených dávkách se u většiny pacientů udržují antihypertenzní účinky po celý 24hodinový dávkovací interval a přetrvává i při dlouhodobé léčbě.

Hemodynamické vyšetření u pacientů s hypertenzí ukázalo, že snížení krevního tlaku vyvolané chinaprilem je provázeno snížením celkové periferní rezistence a renální vaskulární rezistence při malých nebo žádných změnách srdeční frekvence, srdečního indexu, průtoku krve ledvinami, glomerulární filtrace anebo filtrační frakce.

Mechanismus základního antihypertenzního účinku diuretik není znám. Při chronickém podávání dochází ke snížení periferní vaskulární rezistence, tento jev však může být druhotný při změnách sodíkové rovnováhy.

Hydrochlorothiazid je diuretikum, které působí přímo na ledviny, které zvýšeně vylučují sodík a chloridy a s tím i příslušný objem vody. Hydrochlorothiazid rovněž zvyšuje vylučování kalium a bikarbonátů a snižuje vylučování kalcia. Chronická léčba hydrochlorothiazidem zvyšuje PRA 2 - 6x.

Po perorálním podání hydrochlorothiazidu začne diuréza do dvou hodin, vrcholu dosáhne asi za 4 hodiny a trvá asi 6 - 12 hodin. Hydrochlorothiazid se vylučuje nezměněn ledvinami. Když byly plazmatické hladiny sledovány po dobu nejméně 24 hodin, bylo zjištěno, že plazmatický poločas kolísá mezi 4 - 15 hodinami. Nejméně 61 % perorálně podané dávky se vyloučí nezměněno během 24 hodin.

Hydrochlorothiazid prostupuje placentární bariéru, avšak nikoliv hematoencefalickou bariéru.

Souběžná léčba thiazidovými diuretiky má účinek na snížení krevního tlaku, který je větší než při podávání jednotlivých látek přípravy samostatně.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálním podání jsou vrcholové koncentrace chinaprilu v plazmě pozorovány během 1 hodiny. Na základě izolace chinaprilu a jeho metabolitů v moči se rozsah jeho absorpce odhaduje na 60 %. Absorpce hydrochlorothiazidu je poněkud pomalejší (1 - 2,5 hod.) a úplnější (50 - 80 %). 38 % perorálně podaného chinaprilu je systémově dostupných jako chinaprilát. Plazmatický poločas chinaprilu je přibližně 1 hodina. Vrcholové plazmatické koncentrace chinaprilátu se pozorují přibližně za 2 hodiny po perorální dávce chinaprilu. Chinaprilát se vylučuje hlavně ledvinami a jeho efektivní

akumulační poločas jsou přibližně 3 hodiny. Přibližně 97 % chinaprilu nebo chinaprilátu cirkulujícího v plazmě je vázáno na bílkoviny.

U pacientů s insuficiencí ledvin se eliminační poločas chinaprilátu zvyšuje s poklesem clearance kreatininu. Farmakokinetické studie u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin, kteří jsou v chronickém dialyzačním programu nebo na trvalé ambulantní peritoneální dialýze ukazují, že dialýza má jen malý účinek na eliminaci chinaprilu a chinaprilátu. Eliminace chinaprilátu je rovněž snížena u starších pacientů (≥ 65 let) a dobře koreluje s jejich úrovní funkce ledvin (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Studie u potkanů ukazují, že chinapril a jeho metabolity neprostupují hematoencefalickou bariéru.

Kojení: U šesti kojících žen byl po jednorázové dávce 20 mg chinaprilu zjištěn poměr M/P (mléko/plazma) 0,12. Za 4 hodiny po užití dávky nebyl chinapril v mléce detekovatelný. Hladiny chinaprilátu v mléce nebyly detekovatelné ($< 5 \mu\text{g/l}$) po celou dobu. Plně kojené dítě by v mléce přijímalo přibližně 1,6% dávky chinaprilu užití matkou v přepočtu na hmotnost dítěte.

Thiazidová diuretika ve velkých dávkách, které významně zvyšují diurézu, mohou působit snížení tvorby mateřského mléka.

Farmakokinetika u starších osob:

Starší pacienti mají zvýšenou plochu pod křivkou plazmatické koncentrace (AUC) a vrcholové hladiny chinaprilátu v porovnání s hodnotami u mladších pacientů. To zřejmě souvisí spíše se sníženou funkcí ledvin než s věkem jako takovým. Z celkového počtu pacientů, kteří dostávali chinapril/HCHTZ v klinických studiích, jich bylo 15 % ve věku 65 let nebo starších a 1,5 % ve věku 75 let a více. Nebyly pozorovány celkové rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti mezi těmito a mladšími pacienty. Vyšší citlivost u některých starších osob však nelze vyloučit.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie na kancerogenitu, mutagenitu a studie sledující fertilitu s chinaprilem/HCHTZ nebyly u zvířat prováděny.

Ve studiích na myších a potkanech s chinapril-hydrochloridem nebyly při denních dávkách do 75, nebo 100 mg/kg (50-60x vyšší dávky než je maximální denní dávka u lidí) podávaných po dobu 104 týdnů pozorovány žádné kancerogenní účinky. V Amesově testu s metabolickou aktivací nebo bez ní neprokázal chinapril ani chinaprilát žádné mutagenní vlastnosti. Chinapril byl rovněž negativní v těchto studiích genetické toxicity: bodová mutace savčích buněk *in vitro*, výměna sesterských chromatid v kulturách savčích buněk, mikronukleární test u myši, chromozomální aberace s kulturou buněk plic V79 *in vitro* a cytogenetická studie s kostní dření potkanů *in vivo*. U potkanů nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky na fertilitu nebo reprodukci při dávkách až 100 mg/kg/den (60x více než je maximální denní dávka u lidí).

U potkanů, kterým byly podávány dávky chinaprilu až 300 mg/kg/den (180x více než je maximální denní dávka u lidí), nebyly pozorovány žádné fetotoxické nebo teratogenní účinky, přes toxicitu u matek při dávce 150 mg/kg/den. U potkanů léčených v pozdním období gestace a během laktace dávkami 25 mg/kg/den nebo vyššími bylo u potomků pozorováno snížení tělesné váhy. U králíků nebyl chinapril teratogenní. Tak jak tomu bylo i u jiných inhibitorů ACE, u některých králíků byla pozorována toxicita u matek již při dávkách 0,5 mg/kg/den a embryotoxicita při dávkách 1 mg/kg/den.

Hydrochlorothiazid nebyl mutagenní *in vitro* v Amesově mikrobiálním mutagenním testu při maximální koncentraci 5 mg/plotnu s použitím kmenů TA98 a TA100. Vzorky moče pacientů léčených hydrochlorothiazidem neměly při Amesově testu mutagenní aktivitu. Hydrochlorothiazid indukoval u ovariálních buněk čínského křečka s metabolickou aktivací nebo bez ní výměnu sesterských chromatid, avšak nikoliv chromozomální aberace. Hydrochlorothiazid ve vysokých

koncentracích indukoval mutace v buňkách myších lymfomů. Schopnost řady léků indukovat nondisjunkci a výměnu genů mezi chromozomy byla měřena s použitím *Aspergillus nidulans*. Nondisjunkci indukuje velký počet léků, včetně hydrochlorothiazidu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kandelilový vosk, kopovidon, hypromelosa, monohydrát laktosy, makrogol 400, těžký zásaditý uhličitan hořečnatý, magnesium-stearát, hyprolosa, povidon 25, oxid titaničitý, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 10, 30, 50, 100 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pfizer spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/1079/94-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

26.10.1994/23.1.2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

22.8.2012