

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**ACCUPRO 5**  
**ACCUPRO 10**  
**ACCUPRO 20**  
potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Accupro 5 obsahuje quinaprilum 5 mg v 1 potahované tabletě.  
Accupro 10 obsahuje quinaprilum 10 mg v 1 potahované tabletě.  
Accupro 20 obsahuje quinaprilum 20 mg v 1 potahované tabletě.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 38 mg (Accupro 5), 76 mg (Accupro 10) a 33.336 mg (Accupro 20).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Accupro 5 – bílé, oválné, bikonvexní, potahované tablety s půlicí rýhou na obou stranách a vyraženým kódem „5“ na obou stranách v opačném směru.

Accupro 10 – bílé, trojúhelníkovité, bikonvexní, potahované tablety s vyraženým kódem „10“ na jedné straně a půlicí rýhou na obou stranách.

Accupro 20 – bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým kódem „20“ na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Hypertenze

Chinapril je indikován k léčbě hypertenze. Chinapril je účinný v monoterapii nebo v kombinaci s thiazidovými diuretiky a beta-blokátory u pacientů s hypertenzí (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

##### Městnavé srdeční selhání

Chinapril je účinný v léčbě městnavého srdečního selhání, jestliže je podáván současně s diuretikem a/nebo srdečním glykosidem.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Hypertenze

Monoterapie: Doporučená úvodní dávka chinaprilu u pacientů, kteří nejsou léčeni diuretiky, je 10 mg nebo 20 mg 1x denně. V závislosti na klinické odpovědi, může být dávka pro pacienta titrována (zdvojnásobením dávky) na udržovací dávku 20 mg nebo 40 mg denně, obvykle podávané jako jedna dávka nebo rozděleně do dvou dávek. Obecně se má úprava dávky provádět ve čtyřtýdenních intervalech. U většiny pacientů s dávkovacím režimem 1x denně je udržena dlouhodobá kontrola

krevního tlaku. Pacienti byli léčeni chinaprilem v dávkách až 80 mg denně. (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Současné používání diuretik: U pacientů, kteří musí pokračovat v léčbě diuretikem je úvodní doporučená dávka chinaprilu 5 mg, která je následně titrována (výše popsaným způsobem) až do dosažení odpovídající terapeutické odpovědi (viz bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce).

#### Městnavé srdeční selhání

Chinapril je indikován jako přídatná léčba s diuretiky a/nebo srdečními glykosidy. Doporučená úvodní dávka u pacientů s městnavým srdečním selháním je 5 mg 1x nebo 2x denně, po které má být pacient pečlivě sledován z hlediska výskytu symptomatické hypotenze. Pokud je úvodní dávka chinaprilu dobře snášena, může být titrována až na účinnou dávku, obvykle 10-40 mg denně rozděleně do dvou stejných dávek se souběžně podávanými léky.

#### Použití u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin

Viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití. Kinetická data ukazují, že vylučování chinaprilu je závislé na úrovni funkce ledvin. Doporučená úvodní dávka chinaprilu je 5 mg u pacientů s clearancí kreatininu nad 30 ml/min a 2,5 mg u pacientů s clearancí kreatininu pod 30 ml/min. Pokud je úvodní dávka dobře snášena, chinapril se může následující den podat v režimu 2x denně. Pokud nedojde k nadměrné hypotenzii nebo významnému zhoršení činnosti ledvin, může být dávka zvyšována v týdenních intervalech podle klinické a hemodynamické odpovědi. Doporučené zahajovací dávky podle klinických a farmakokinetických údajů od pacientů se zhoršenou činností ledvin jsou:

Clearance kreatininu (ml/min.)	Maximální doporučená úvodní dávka (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*

\*V současné době nejsou dostatečné zkušenosti, které by umožnily určit u těchto pacientů specifické dávkovací doporučení.

#### Použití u starších osob

Samotný věk zřejmě neovlivňuje účinnost nebo bezpečnostní profil chinaprilu. Proto je doporučená úvodní dávka chinaprilu u starších pacientů 10 mg 1x denně, po které následuje titrace dávky až do dosažení optimální terapeutické odpovědi.

#### Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze doporučit dávkování u dětí.

### **4.3 Kontraindikace**

- U pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- U pacientů s anamnézou angioedému v souvislosti s dřívější léčbou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).
- V kombinaci se sakubitrilem/valsartanem, z důvodu zvýšeného rizika angioedému.
- U pacientů s vrozeným nebo idiopatickým angioneurotickým edémem.
- Ve druhém a třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Chinapril by neměl být podáván pacientům s levokomorovou obstrukcí výtoků.

Současné užívání přípravku ACCUPRO s přípravky obsahující aliskiren je kontraindikováno u pacientů

- s diabetes mellitus (viz body 4.5 a 5.1)

- s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) /viz body 4.5 a 5.1)

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Chinapril by neměl být podáván pacientům s aortální stenózou.

##### Reakce při přecitlivělosti

U pacientů s prodělanou alergií či bronchiálním astmatem se mohou objevit reakce jako je purpura, fotosensitivita, urtikarie, nekrotizující anginitida, respirační úzkost včetně zánětu plic nebo plicního edému a anafylaktické reakce.

##### Symptomatická hypotenze

U pacientů s hypertenzí bez dalších komplikací léčených chinaprilem byla vzácně pozorována symptomatická hypotenze. Hypotenze se může spíše objevit u hypertenzních pacientů užívajících chinapril, kteří mají objemovou depleci, např. po léčbě diuretiky, dietě s omezením soli, po dialýze, průjmech nebo zvracení, či se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5 a 4.8).

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 chinaprilu nebo souběžné diuretické léčby.

U pacientů s městnavým srdečním selháním s rizikem výrazné hypotenze musí být terapie chinaprilem zahájena doporučenou dávkou za pečlivé lékařské kontroly. Tito pacienti musí být pečlivě sledováni první dva týdny léčby a vždy při zvýšení dávky chinaprilu.

Stejně podmínky platí i pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční a cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by extrémní pokles krevního tlaku mohl vyústit v infarkt myokardu či cévní mozkovou příhodu.

##### Zhoršená funkce ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se musí během léčby monitorování funkce ledvin věnovat patřičná pozornost, ačkoli ve většině případů se funkce ledvin nemění nebo se může zlepšit.

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). Dávka léku se zvyšuje podle odpovědi na léčbu a musí se pečlivě monitorovat funkce ledvin, i když úvodní studie neukazují na to, že by chinapril vedl k dalšímu zhoršení funkce ledvin.

Jako důsledek inhibice systému renin-angiotenzin-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-angiotenzin-aldosteron, může léčba chinaprilem vést k oligurii a/nebo progredující azotemii a vzácně k akutnímu selhání ledvin a/nebo smrti.

V klinických studiích u pacientů s hypertenzí a s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou a. renalis došlo po léčbě inhibitory ACE u některých pacientů k vzestupu 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.

U některých pacientů s hypertenzí nebo srdečním selháním bez zjevného onemocnění ledvin došlo k vzestupu močoviny v krvi a kreatininu v séru (>1,25 krát horní hranice normy). Tento vzestup byl obvykle méně významný a přechodný, zejména při současném podávání chinaprilu s diuretikem. V případě monoterapie chinaprilem u pacientů s hypertenzí bylo pozorováno zvýšení močoviny v krvi a kreatininu v séru ve 2 %, u kombinace chinapril/hydrochlorothiazid bylo pozorováno zvýšení močoviny v krvi ve 4 % a kreatininu v séru ve 3 % případů. Tyto nálezy se s větší pravděpodobností

objevují u pacientů s již existujícím postižením ledvin. Může být zapotřebí snížení dávky a/nebo vysazení diuretika a/nebo chinaprilu.

Není dostatek zkušeností u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min). Léčba se proto nedoporučuje.

#### Angioedém

Angioedém byl popsán u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Pokud vznikne laryngeální stridor nebo angioedém obličeje, jazyka nebo hlasivek, léčba 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, hlasivek 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).

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

Kombinace chinaprilu se sakubitril/valsartanem je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky chinaprilu. Pokud je léčba sakubitril/valsartanem ukončena, léčba chinaprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitril/valsartanu (viz bod 4.3 a 4.5). Souběžné podání dalších NEP inhibitorů (např. racekadotril) a ACE inhibitorů může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.5). Proto je nutné před zahájením léčby NEP inhibitory (např. racekadotril) u pacientů léčených chinaprilem pečlivě zvážit přínosu a rizika.

Pacienti, kteří současně užívají inhibitor mTOR (např. temsirolimus) nebo inhibitor DPP-IV (např. vildagliptin) mohou být vystaveni zvýšenému riziku angioedému. Při zahajování léčby inhibitory mTOR nebo inhibitory DPP-IV u pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba postupovat obezřetně.

#### 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 CT vyšetření 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.

#### Etnické rozdíly

U pacientů černošské rasy 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 pacientů černošské rasy menší efekt na krevní tlak než tomu bylo u pacientů jiné barvy pleti.

#### 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 funkcí ledvin, zejména, pokud trpěli současně systémovou kolagenózou.

Během léčby chinaprilem byla vzácně hlášena agranulocytóza. Tak jako u ostatních inhibitorů ACE, má se u pacientů se systémovou kolagenózou a/nebo onemocněním ledvin zvážit monitorování bílého krevního obrazu.

#### 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.

#### Hemodialýza a LDL aferéza

Klinické důkazy ukazují na to, že pacienti na hemodialýze s použitím membrán s vysokým průtokem (jako jsou polyakrylonitritové membrány) mají při současné léčbě inhibitory ACE s větší pravděpodobností anafylaktoidní reakce. Této kombinace je nutné se vyvarovat, a to buď používáním jiných antihypertenziv nebo jiné hemodialyzační membrány. Obdobné reakce byly pozorovány u pacientů, kteří se podrobili aferéze lipoproteinů o nízké hustotě pomocí absorpce dextransulfátem. Tato metoda by proto neměla být použita u pacientů léčených inhibitory ACE.

#### Zhoršená funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebo progredujícím jaterním onemocněním se má chinapril v kombinaci s diuretikem 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.

Vzácně byly ACE inhibitory spojené se syndromem, projevujícím se v počátku jako cholestatická žloutenka, postupujícím do náhlé hepatální nekrózy (v některých případech fatální). Pacienti, u kterých se během léčby objevila žloutenka či zvýšené hodnoty jaterních enzymů, musí ukončit užívání chinaprilu a podstoupit další lékařskou péči.

#### Kašel

Kašel byl hlášen při užívání inhibitorů ACE. Typický je neproduktivní, přetrvávající kašel, který ustoupí po vysazení léčby. Kašel vyvolaný inhibitory 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 chinapril blokuje tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. To může vést k hypotenzi, kterou lze upravit objemovou expanzí (viz bod 4.5).

#### Hyperkalemie

U pacientů léčených chinaprilem v monoterapii mohou být zvýšené hladiny kalia v séru. Vzhledem k riziku dalšího zvýšení kalia v séru se doporučuje, aby kombinovaná léčba kalium šetřícími diuretiky nebo jinými přípravky známé svým účinkem zvyšovat hladiny draslíku v séru, byla zahájena s opatrností a za pečlivého monitorování hladin kalia v séru (viz Hypotenze výše a bod 4.5). Při souběžném podání může chinapril upravit hypokalemii vyvolanou thiazidovými diuretiky.

#### Hyponatremie a syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

SIADH a následná hyponatremie byly pozorovány u některých pacientů léčených jinými ACE inhibitory. Je proto doporučeno pravidelné monitorování hladin sodíku u starších pacientů, a u ostatních pacientů při riziku hyponatremie.

#### Diabetičtí pacienti

U pacientů s diabetem na inzulínu nebo perorálních antidiabetikách mohou inhibitory ACE zvýšit citlivost na inzulín a vést k hypoglykémii. U diabetiků proto může být potřebné pečlivější sledování během prvního měsíce léčby (viz bod 4.5).

#### 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 a 4.6).

#### Laktosa

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

#### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

### **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 a tetracyklinu.

#### Současná terapie diuretiky

Tak jako i u ostatních inhibitorů ACE se u pacientů léčených diuretiky, zejména u těch, u kterých byla diuretická léčba nastavena v nedávné době, může příležitostně vyskytnout po zahájení léčby chinaprilem výrazné snížení krevního tlaku. Hypotenzivní účinky po první dávce chinaprilu je možné minimalizovat vysazením diuretika několik dní před zahájením léčby. Pokud není možné diuretikum vysadit, zahajovací dávka chinaprilu se sníží. U pacientů, u kterých se pokračuje v léčbě diuretikem, se zajistí lékařský dohled po dobu až dvou hodin po úvodní dávce chinaprilu (viz bod 4.4 a bod 4.2).

#### Látky zvyšující hladinu kalia v séru

Chinapril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, který je schopen snižovat hladiny aldosteronu, což může vést opačně k mírnému zvýšení kalia v séru. Proto současná léčba chinaprilem a kalium šetřícími diuretiky, potravinovými doplňky s obsahem kalia, solemi s obsahem kalia nebo přípravky známé svým účinkem zvyšovat hladiny draslíku v séru se má používat s opatrností a při patřičném monitorování hladin kalia v séru (viz bod 4.4). U starších pacientů nebo pacientů s porušenou funkcí ledvin současná léčba ACE inhibitory se sulfamethoxazolem/trimethoprimem byla spojena se závažnou hyperkalemií, způsobenou trimethoprimem. Chinapril a přípravky s obsahem trimethoprimu musí být proto podávány s opatrností a patřičným sledováním hladin draslíku.

#### Operace/anestézie

Ačkoli nejsou k dispozici údaje o interakcích mezi chinaprilem a anestetiky, je u pacientů, kteří se podrobí většímu chirurgickému výkonu nebo anestézii, zapotřebí opatrnost. Bylo prokázáno, že inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu blokují tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. To může vést k hypotenzi, kterou lze upravit objemovou expanzí (viz bod 4.4).

#### Lithium

U pacientů užívajících současně lithium a inhibitor ACE byly hlášeny případy zvýšené hladiny lithia v séru a projevy lithiové toxicity, které jsou dány ztrátou sodíku způsobenou těmito léky. Chinapril a lithium se musí podávat společně s opatrností a doporučuje se časté monitorování hladin lithia v séru. Pokud se používá rovněž diuretikum, může se zvyšovat riziko lithiové toxicity.

### Nesteroidní antirevmatika včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2 inhibitory)

U starších pacientů, dále u pacientů s objemovou deplecí (včetně pacientů užívajících diuretika) nebo u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin může současné podání NSA, vč. COX-2 inhibitorů, a ACE inhibitorů, vč. chinaprilu, vést ke snížení funkce ledvin, vč. možného akutního selhání ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. U pacientů užívajících chinapril a NSA musí být pravidelně monitorovány funkce ledvin.

Antihypertenzní účinek ACE inhibitorů, vč. chinaprilu, může být oslaben při současném podání NSA.

### Jiné známé léky způsobující angioedém

Pacienti, kteří současně užívají inhibitor mTOR (např. temsirolimus) nebo inhibitor DPP-IV (např. vildagliptin) mohou být vystaveni zvýšenému riziku angioedému. Při zahajování léčby inhibitorem mTOR nebo inhibitorem DPP-IV u pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba postupovat obezřetně.

### NEP inhibitory

Souběžné podání chinaprilu se sakubitril/valsartanem je kontraindikováno, neboť souběžná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko angioedému. Sakubitril/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky chinaprilu. Léčba chinaprilem nesmí být zahájena do 36 hodin od poslední dávky sakubitril/valsartanu (viz bod 4.3 a 4.4). Souběžné podání dalších NEP inhibitorů (např. racekadotril) a chinaprilu může také zvýšit riziko angioedému (viz bod 4.4).

### Zlato

Nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zčervenání lící, nauzeu, zvracení a hypotenzi) byly hlášeny vzácně u pacientů léčených souběžně injekčním zlatem (např. natrium-aurothiomalát) a ACE inhibitorem.

### Allopurinol, cytostatika a imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamidy

Souběžné užívání s ACE inhibitory může vést ke zvýšení rizika vzniku leukopenie (viz bod 4.4).

### Alkohol, barbituráty, narkotika

Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

### Jiná antihypertenziva

Aditivní účinek nebo potenciace.

### Jiné látky

Společné podávání opakovaných dávek atorvastatinu 10 mg s chinaprilem 80 mg nevedlo k významné změně farmakokinetických parametrů atorvastatinu v ustáleném stavu.

### Antacida

Antacida mohou snížit biologickou dostupnost chinaprilu (viz bod 4.4).

### Antidiabetika (perorální hypoglykemika a insulin)

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

### Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Aliskiren společně s chinaprilem nepodávejte pacientům s diabetem pacientům a s renálním poškozením (GFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

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, avšak 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 neonatální 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.

##### Kojení

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 ACCUPRO 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 ACCUPRO zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno.

#### 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.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

**Velmi časté** (≥ 1/10)

**Časté** (≥ 1/100 až < 1/10)

**Méně časté** (≥ 1/1 000 až < 1/100)

**Vzácné** (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)

**Velmi vzácné** (≤ 1/10 000)

**Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky z klinických studií jsou bolest hlavy (7,2%), závratě (5,5%), kašel (3,9%), únava (3,5%), rhinitis (3,2%), nauzea a/nebo zvracení (2,8%) a myalgie (2,2%).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému					neutropenie, agranulocytóza, hemolytická anémie, trombocytopenie
Poruchy imunitního systému					anafylaktoidní reakce



<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	hyperkalemie				hyponatremie (viz bod 4.4)
<b>Psychiatrické poruchy</b>	insomnie	nervozita, deprese, zmatenost			
<b>Poruchy nervového systému</b>	závratě, bolest hlavy, parestezie	somnolence, tranzitorní ischemická ataka	porucha rovnováhy, synkopa		cerebrovaskulární příhoda
<b>Poruchy oka</b>		amblyopie		rozmazané vidění	
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>		tinnitus, vertigo			
<b>Poruchy srdeční</b>		palpitace, angina pectoris, tachykardie, infarkt myokardu			
<b>Cévní poruchy</b>	hypotenze,	vazodilatace	synkopa		Ortostatická hypotenze
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	kašel, dušnost,	sucho v krku	eosinofilní pneumonie		bronchospasmus <sup>1</sup>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	průjem, zvracení, nauzea, dyspepsie, abdominální bolest	sucho v ústech nebo krku, flatulence	změna chuti, zácpa, glositida	ileus, intestinální angioedém	pankreatitida <sup>2</sup>
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>					cholestatický ikterus, hepatitida,
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>		vyrážka, pruritus, zvýšené pocení, angioedém	urtikarie, erythema multiforme, pemfigus	Psoriatická dermatitida	Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, alopecie, epidermální nekrolýza, fotosensitivita <sup>3</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	bolest zad, myalgie				
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>		renální dysfunkce, proteinurie			
<b>Poruchy reprodukčního systému a choroby prsu</b>		Erektilní dysfunkce			
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	bolest na prsou, únava, asténie	horečka, generalizovaný edém, periferní edém			
<b>Infekční a infestační</b>	faryngitis, rhinitis	sinusitida, infekce horních cest			

		dýchacích, bronchitida, infekce močových cest			
<b>Vyšetření</b>	zvýšené hladiny kreatininu v séru, zvýšené hodnoty dusíku močoviny v krvi <sup>4</sup>				snížení hodnot hemoglobinu a hematokritu. Snížení hematokritu, WCXC a zvýšení jaterních enzymů a bilirubinu v séru. <sup>5</sup>

<sup>1</sup> V jednotlivých případech angioneurotický edém způsobil fatální obstrukci dýchacích cest

<sup>2</sup> Pankreatitida byla hlášena u pacientů léčených ACE inhibitory, v některých případech byla fatální

<sup>3</sup> Kožní změny mohou být spojeny s horečkou, bolestí svalů či kloubů (myalgickou, artralgickou, artritickou), vaskulitidou, serózním zánětem tkání a změnami laboratorních hodnot (eosinofilie, leukocytoza a/nebo zvýšené ANA titry, zvýšené ESR)

<sup>4</sup> Takové zvýšení se objevuje více u pacientů se souběžnou diuretickou léčbou než u pacientů na monoterapii chinaprilem. Toto zvýšení se často při pokračující léčbě upraví.

<sup>5</sup> U pacientů s kongenitální G-6-PDH deficiencí byly hlášeny jednotlivé případy hemolytické anémie.

Vaskulitida a gynekomastie byly hlášeny u léčby jinými ACE inhibitory, a nemohou být proto v rámci celé terapeutické skupiny vyloučeny.

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) a následná hyponatremie byly pozorovány u některých pacientů léčených jinými ACE inhibitory (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Orální LD<sub>50</sub> chinaprilu u myši a potkanů se pohybuje mezi 1440-4280 mg/kg.

Žádné konkrétní informace o léčbě předávkování chinaprilem nejsou k dispozici. Nejpravděpodobnější klinické manifestace by byly symptomy, které lze přičíst těžké hypotenzi, která se normálně léčí intravenózním zvětšením objemu.

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

Hemodialýza a peritoneální dialýza mají jen malý účinek na eliminaci chinaprilu a chinaprilátu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Indikační skupina: ACE inhibitor, antihypertenzivum**

Chinapril-hydrochlorid je sůl chinaprilu, etylesteru nonsulfhydrylového inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), chinaprilátu.

ATC kód : C09A A06

Podání 10-40 mg chinaprilu pacientům s mírnou až středně těžkou hypertenzí vede ke snížení krevního tlaku vsedě i vestoje při minimálním účinku na srdeční frekvenci. Antihypertenzní účinek začíná během 1 hodiny a nejvyššího 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 nebo filtrační frakce.

Souběžná léčba thiazidovými diuretiky a/nebo přidání beta-blokátoru zvyšuje antihypertenzní účinek chinaprilu, přičemž účinek na snížení krevního tlaku je větší než bývá pozorován při léčbě každou látkou v monoterapii.

Terapeutické účinky jsou zřejmě stejné u starších ( $\geq 65$  let) a mladších dospělých pacientů, kterým jsou podávány stejné denní dávky a u starších pacientů nedochází k vzestupu výskytu nežádoucích účinků.

Podání chinaprilu pacientům s městnavým srdečním selháním snižuje periferní vaskulární rezistenci, průměrný arteriální tlak, systolický a diastolický krevní tlak, tlak v plicních kapilárách v zaklínění a zvyšuje srdeční minutový objem krve.

U 149 pacientů, kteří se podrobili elektivnímu koronárnímu bypassu, snížila během ročního sledování léčba chinaprilem 40 mg výskyt pooperačních ischemických příhod v porovnání s placebem.

U pacientů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční, avšak bez manifestní hypertenze nebo srdečního selhání, zlepšuje chinapril patologickou endoteliální funkci měřenou na koronárních a brachiálních tepnách.

Chinapril zvyšuje endoteliální funkci mechanismy, které vedou ke zvýšené dostupnosti oxidu dusnatého. Endoteliální dysfunkce se považuje za významný základní patologický mechanismus ischemické choroby srdeční (ICHS). Klinický význam zlepšení endoteliální funkce nebyl prokázán.

V randomizované klinické studii s užitím dávek 2,5 mg, 5, 10 a 20 mg chinaprilu u 112 dětí a dospívajících s hypertenzí či s vysokým normálním krevním tlakem po dobu 8 týdnů, nebylo dosaženo primárního cíle - snížení diastolického krevního tlaku do 2 týdnů. Pro systolický krevní tlak (sekundární cíl účinnosti) ve 2. týdně bylo dosaženo pouze statisticky významné lineární odpovědi na dávku mezi jednotlivými léčbami u pacientů na dávce chinaprilu 20 mg dvakrát denně a placebem.

Dlouhodobé účinky chinaprilu na růst, dospívání a celkový vývoj nebyly studovány.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II. Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií. V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k

podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně. Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### Mechanismus účinku

Chinapril se rychle deesterifikuje na chinaprilat (dvojkyselina chinaprilu, hlavní metabolit), který je ve studiích u lidí i zvířat silný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). ACE je peptidyl dipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vasokonstrikční angiotenzin 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 angiotenzinu II na sekreci reninu vede ke zvýšené plazmatické reninové aktivitě (PRA).

I když za hlavní mechanismus antihypertenzního účinku se považuje ovlivnění systému renin-angiotenzin-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.

Inhibitory ACE, včetně chinaprilu, mohou zvyšovat citlivost na inzulín.

## **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 %. 38 % perorálně podaného chinaprilu je systémově dostupných jako chinaprilát. Zjevný 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 akumulací poločas jsou přibližně 3 hodiny. Přibližně 97 % chinaprilu nebo chinaprilátu cirkulujícího v plazmě je vázáno na bílkoviny.

U pacientů s insuficiencí ledvin se zjevný 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. Mezi clearancí plazmatického chinaprilátu a clearancí kreatininu je lineární korelace. Eliminace chinaprilátu je rovněž snížena u starších pacientů ( $\geq 65$  let) a dobře koreluje s jejich úrovní funkce ledvin (viz bod 4.2).

Studie u potkanů ukazují, že chinapril a jeho metabolity nepřekračují 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 µg/l) po celou dobu. Plně kojené dítě by v mléce přijímalo přibližně 1,6% dávky chinaprilu užití matkou v přepočtu na hmotnost dítěte.

Farmakokinetika chinaprilu byla sledována ve studii s jednou dávkou (0,2 mg/kg) u 24 dětí ve věkovém rozmezí 2,5 měsíců - 6, 8 roků a ve studii s vícenásobnou dávkou (0,016-0,468 mg/kg) u 38 dětí ve věku 5-16 roků, vážících 66-98 kg v průměru. Stejně jako u dospělých, chinapril byl rychle přeměněn na chinaprilát. Koncentrace chinaprilátu dosáhla vrcholu za 1 až 2 hodiny po podání dávky, a klesala s průměrným poločasem 2,3 hodiny. U kojenců a malých dětí expozice po podání jedné dávky 0,2 mg/kg je srovnatelná s expozicí pozorovanou u dospělých po podání jedné dávky 10 mg. Ve studii s vícenásobnou dávkou u dětí školního věku a dospívajících, byly pozorovány hodnoty AUC a C<sub>max</sub> chinaprilátu vyšší, a to lineárně se zvyšující se dávkou chinaprilu v mg/kg tělesné hmotnosti.

#### Farmakokinetika u starších osob

Starší pacienti mají zvýšenou 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. V kontrolovaných a nekontrolovaných studiích, kde bylo 21 % pacientů ve věku 65 let a starších, nebyly pozorovány celkové rozdíly v účinnosti nebo bezpečnosti mezi mladšími a staršími pacienty. Vyšší citlivost u některých starších osob však nelze vyloučit.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Kancerogenita, mutagenita a zhoršení fertility

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 chinaprilat 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 dřeví 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.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Těžký zásaditý uhličitán hořečnatý, monohydrát laktosy, želatina, krospovidon, magnesium-stearát, oxid titaničitý, hypolosa, hydroxypropylmethylcelulosa, makrogol 400, kandelilový vosk.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Al/PA-Al-PVC blistr s černým potiskem u síly 5 mg, s modrým potiskem u síly 10 mg a červeným potiskem u síly 20 mg, krabička.

Velikost balení: 30 x 5 mg, 50 x 5 mg, 100 x 5 mg  
10 x 10 mg, 30 x 10 mg, 50 x 10 mg, 100 x 10 mg  
30 x 20 mg, 50 x 20 mg, 100 x 20 mg

#### **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(A)**

ACCUPRO 20: 58/312/91-C/C

ACCUPRO 10: 58/312/91-B/C

ACCUPRO 5: 58/312/91-A/C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11.9.1991/5.9.2012

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

16.8.2017