

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Accuzide 20
potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje quinaprilum 20 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 77,196 mg v jedné tabletě.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: růžové, trojúhelníkové, bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chinapril/HCHTZ je indikován k léčbě hypertenze u pacientů, u nichž je vhodná kombináční terapie chinaprilem a diuretikem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

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 doporučená 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 (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

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 doporučená 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:

- V druhém a třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- S přecitlivělostí na kteroukoliv složku přípravku včetně pacientů s anamnézou angioedému v souvislosti s dřívější léčbou inhibitory ACE.
- V kombinaci se sakubitril/valsartanem, z důvodu zvýšeného rizika angioedému.
- S vrozeným nebo idiopatickým angioneurotickým edémem.
- S levokomorovou obstrukcí výtoku.
- S anurií nebo závažnou renální dysfunkcí.
- S přecitlivělostí na jiné sulfonamidy.

Současné užívání přípravku ACCUZIDE 20 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 m²) (viz body 4.5 a 5.1)

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Chinapril/HCHTZ se musí používat s opatrností u pacientů s aortální stenózou.

Reakce při přecitlivělosti

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

Hypotenze

Chinapril/HCHTZ může způsobovat symptomatická hypotenzi, většinou obdobné četnosti jako u monoterapie. U nekomplikovaných pacientů s hypertenzí léčených chinaprilem/HCHTZ byla vzácně pozorována symptomatická hypotenze. Hypotenze se může spíše objevit u hypertenzních pacientů užívajících chinapril, a to obvykle u pacientů s objemovou deplecí, např. po léčbě diuretiky, dietě s omezením solí, po dialýze, průjmech nebo zvracení, či se závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz bod 4.5).

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.

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 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.

Srdeční selhání/onemocnění srdce

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.

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.

Onemocnění ledvin

U pacientů s onemocněním ledvin se musí chinapril/HCHTZ používat s opatrností. Thiazidy mohou u pacientů s těžkým onemocněním ledvin vyvolat azotemii a se středně těžkým onemocněním ledvin (clearance kreatininu 10-20 ml/min) jsou celkově thiazidy neúčinné, a účinky opakovaných dávek se mohou kumulovat.

Není dostatek zkušeností u pacientů se závažným zhoršením funkce ledvin (clearance kreatininu <10 ml/min). Před léčbou ACE inhibitory, stenóza a.renalis musí být vyloučena u pacientů s transplantovanou ledvinou.

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 lék vedl k dalšímu zhoršení funkce ledvin.

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.

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.

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.

Imunitní/Anafylaktoidní reakce

Desenzibilizace: U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizační terapie jedem blanokřídilých 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.

Byl hlášen Stevens-Johnsonův syndrom a exacerbace nebo aktivace systémového lupus erythematoses u thiazidových diuretik.

Angioedém

Angioedém byl popsán u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Pokud vznikne laryngeální stridor nebo angioedém obličeje, jazyka nebo glottis, léčba musí být ihned přerušena a pacient musí být náležitě léčen v souladu s přijatými zásadami léčebné péče a pečlivě sledován do vymizení otoků. 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).

Pacienti s anamnézou angioedému, který nemá vztah k léčbě inhibitory ACE, mohou mít při léčbě inhibitory ACE vyšší riziko angioedému (viz bod 4.3).

Kombinace chinaprilu se sakubitri/valsartanem je kontraindikována z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz bod 4.3). Sakubitri/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky chinaprilu. Pokud je léčba sakubitri/valsartanem ukončena, léčba chinaprilem nesmí být zahájena dříve než za 36 hodin od poslední dávky sakubitri/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 přínos 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 nauzeou 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.

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 vystríhat, a to buď používáním jiných antihypertenziv nebo jiné hemodialyzační membrány. U pacientů, kteří se podrobili aferéze lipoproteinů o nízké hustotě pomocí absorpce dextransulfátem při současné léčbě inhibitory ACE, byly hlášeny případy anafylaktoidní reakce

Poruchy elektrolytů v séru

Pacienti léčení chinaprilem/HCHTZ musí být sledováni pro možné klinické příznaky thiazidy vyvolanou poruchu elektrolytové či tekutinové rovnováhy. Vyšetření elektrolytů v séru (zvláště sodík a draslík) se musí u takových pacientů provádět v pravidelných intervalech. Jelikož chinapril snižuje produkci aldosteronu, jeho kombinace s hydrochlorothiazidem může minimalizovat diuretiky vyvolanou hypokalemii.

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.

Thiazidy snižují vylučování kalcia. U malého počtu pacientů, kteří byli dlouhou dobu léčení thiazidy, byly pozorovány patologické změny příštítných tělísek s hyperkalcemií a hypofosfatemií. 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 4.5).

Další metabolické poruchy: Thiazidová diuretika zvyšují 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.

Hypokalemie

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, nauzea, 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) (viz bod 4.5) nebo dalšími léčivými zvyšujícími riziko hypokalemie.

Hyperkalemie

Souběžné podávání léčiv, které mohou zvýšit hladiny draslíku v séru, je třeba pečlivě zvážit. Pacienti mají být poučeni, aby bez konzultace s lékařem neužívali potravinové doplňky s obsahem draslíku, náhrady soli obsahující draslík nebo přípravky známé svým účinkem zvyšovat hladiny draslíku (viz bod 4.5).

Diabetes

Thiazidy vyvolaná hypoglykemie může zhoršit kontrolu cukru v krvi. Úbytek draslíku v séru zvyšuje intoleranci glukózy. Je požadováno sledování glykemie, doplňování draslíku, pokud je třeba k udržení příslušných hladin draslíku v séru, a úprava diabetické léčby.

U pacientů s diabetem na inzulínu nebo perorálních antidiabetických mohou inhibitory ACE vést k hypoglykémii. U diabetiků proto může být potřebné pečlivější sledování glykemie zejména během prvního měsíce léčby ACE inhibitory (viz bod 4.5).

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 onemocněním léčeným immunosupresivou nebo jinými látkami spojenými s neutropenií/agranulocytózou. Pacienti by měly ihned nahlásit jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečka), což mohou být známky neutropenie (viz bod 4.5).

Agranulocytóza byla vzácně hlášena během léčby chinaprilem. Tak jako u ostatních inhibitorů ACE, má se u pacientů s vaskulární kolagenózou a/nebo onemocněním ledvin zvážit monitorování bílého krevního obrazu.

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 hypertenzi, kterou lze upravit objemovou 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.

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.

Lithium

Lithium obecně nemá být podáván s diuretiky. Diuretika snižují renální clearanci lithia a přispívají k vysokému riziku lithiové toxicity (viz bod 4.5).

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.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC – non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazelocelulární karcinomy (BCC – basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC – squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NSCM a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Tetracyklin a jiné léky s interakcí s magnesiem

Podání tetracyklinu s chinaprilem snížilo absorpci tetracyklinu přibližně o 28 – 37 %. Snížená absorpce je způsobena přítomností hydrátu zásaditého uhličitanu hořečnatého, což je pomocná látka přípravku. Je doporučeno se vyhnout souběžnému podání s tetracyklinem. K této interakci je nutné přihlížet při preskripci chinaprilu/HCHTZ a tetracyklinu.

Látky zvyšující hladiny kalia v séru

Chinapril/HCHTZ obsahuje thiazidové diuretikum, což vede ke zvýšení ztrát močí vyloučeného kalia, ale také ACE inhibitor, což vede k zadržování kalia snížením hladin aldosteronu. Proto není vhodné souběžně přidávat potravinové doplňky draslíku, kalium šetřící diuretika nebo přípravky známé svým účinkem zvyšovat hladiny draslíku v séru z důvodu zvýšení hladin kalia v séru. 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.

Jiná diuretika

Chinapril/HCHTZ obsahuje diuretikum. Souběžné podání s jinými diuretiky kumuluje jejich účinek. Také je u pacientů užívajících diuretika, zvláště s deplecí soli a/nebo objemovou, znám pokles krevního tlaku při zahájení léčby či zvýšení dávky ACE inhibitoru.

Jiná antihypertensiva

Kombinace chinaprilu/HCHTZ s jinými antihypertensivy, jako jsou nitráty nebo vazodilatancia, mohou mít aditivní či potenciační účinek.

Operace/anestézie

Ačkoli nejsou k dispozici údaje o interakci chinaprilu a anestetik, že by způsobovaly hypotenzi, u pacientů, kteří se podrobí většímu chirurgickému výkonu nebo anestézii je zapotřebí opatrnost, protože bylo prokázáno, že ACE inhibitory blokují tvorbu angiotenzinu II sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu. To může vést k hypotenzii, kterou lze upravit objemovou expanzí (viz bod 4.4).

Thiazidy mohou snižovat arteriální odpověď na noradrenalin. Při naléhavých operacích by měly být látky před i během anestéze podány ve snížených dávkách. Thiazidy mohou zvyšovat odpověď na tubokurarin.

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.

Kortikosteroidy, ACTH

Byla pozorována výraznější deplece elektrolytů, zejména hypokalemie.

Nesteroidní antirevmatika (NSA)

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. Navíc, bylo popsáno, že NSA a ACE inhibitory vyvolávají zvýšení kalia v séru, čímž snižují funkci ledvin. Tyto účinky jsou v zásadě reverzibilní a objevují se zvláště u pacientů s oslabenou funkcí ledvin.

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 sakubitrilem/valsartanem je kontraindikováno, neboť souběžná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko angioedému. Sakubitrilem/valsartan nesmí být podán dříve než za 36 hodin od poslední dávky chinaprilu. Léčba chinaprilem nesmí být zahájena do 36 hodin od poslední dávky sakubitrilem/valsartanem (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).

Allopurinol, cytostatika a imunosupresiva, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid

Souběžné užívání s ACE inhibitory může vést ke zvýšení rizika vzniku leukopenie.

Antiuratika (allopurinol, urikosurika, inhibitory xantin-oxidázy)

Thiazidy vyvolaná hyperurikemie může zhoršit kontrolu dny léčenou allopurinolem či probenecidem. Souběžné podání HCHTZ a allopurinolu může zvýšit incidenci hypersenzitivních reakcí na allopurinol.

Alkohol, barbituráty, narkotika

Může dojít k potenciaci ortostatické hypotenze.

Léky spojené s „torsades de pointes“

Z důvodu potenciálního rizika hypokalemie, mělo by být zváženo s opatrností souběžné podávání HCHTZ a látek obsahujících digitalis či způsobující jev „torsades de pointes“.

Antacida

Antacida mohou snížit biologickou dostupnost chinaprilu/HCHTZ.

Antidiabetika (perorální antidiabetika a inzulín)

U pacientů s diabetem na inzulín nebo perorálních antidiabeticích mohou inhibitory ACE zvýšit citlivost na inzulín a vést k hypoglykémii. U diabetiků proto může být potřebné pečlivější sledování glykemie zejména na počátku léčby ACE inhibitory (viz bod 4.4).

Thiazidy vyvolaná hypoglykemie může zhoršit kontrolu cukru v krvi. Úbytek draslíku v séru zvyšuje intoleranci glukózy. Je požadováno sledování glykemie, doplňování draslíku, pokud je třeba k udržení příslušných hladin draslíku v séru, a úprava diabetické léčby

Digoxin

Thiazidy vyvolané poruchy elektrolytů, např. hypokalemie, hypomagnesinemie, zvyšují riziko digoxinové toxicity, což může vést k fatálním arytmiickým příhodám (viz bod 4.4).

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).

Presorické aminy (např. noradrenalin)

Možnost snížené odpovědi na presorické aminy, není však natolik silná, aby předem vyloučila jejich použití.

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 %.

Jiné látky

Při používání chinaprilu současně s propranololem, hydrochlorothiazidem 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 chinapilem 2x denně.

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, 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, hyperkalemii)(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 (viz bod 4.3 a 4.4).

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. I když jsou tyto koncentrace pravděpodobně bez klinického významu, podávání chinapril/HCHTZ 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 chinapril/HCHTZ zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno z důvodu nežádoucích účinků.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je vylučován v malém množství do mateřského mléka. Thiazidy ve vysokých dávkách, které významně zvyšují diurézu, mohou působit snížení tvorby mateřského mléka. Podávání přípravku ACCUZIDE 20 během kojení se nedoporučuje. Pokud je přípravek ACCUZIDE 20 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

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky, které byly pozorovány a hlášeny během léčby chinapril/HCHTZ s následující četností:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Infekční a infestační

Časté: bronchitida, infekce horních cest dýchacích, faryngitida*, rinitida*

Méně časté: virové infekce, infekce močových cest, sinusitida

Poruchy krve a lymfatického systému

Není známo: agranulocytoza**, hemolytická anémie*[∞], neutropenie**, trombocytopenie*, eosinofilie*

Poruchy imunitního systému

Není známo: anafylaktoidní reakce*

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hyperkalemie**, dna*, hyperurikemie*

Méně časté: porušená tolerance glukózy

Psychiatrické poruchy

Časté: nespavost*

Méně časté: stavy zmatenosti*, deprese*, nervozita*

Poruchy nervového systému

Časté: závratě*, bolesti hlavy*, somnolence*

Méně časté: tranzitorní ischemická ataka*, synkopa*, parestezie*, porucha chuti*

Vzácné: porucha rovnováhy

Není známo: cerebrovaskulární příhoda*

Poruchy oka

Méně časté: amblyopie*

Velmi vzácné: rozmazané vidění*

Není známo: akutní myopatie, akutní glaukom s uzavřeným úhlem

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: vertigo*, tinitus*

Poruchy srdeční

Časté: angina pectoris**, palpitace*, tachykardie*

Méně časté: infarkt myokardu*

Není známo: arytmie

Cévní poruchy

Časté: vazodilatace*

Méně časté: hypotenze*

Není známo: ortostatická hypotenze*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: kašel*

Méně časté: dyspnoe*, sucho v krku

Vzácné: eosinofilní pneumonie**, obstrukce horních cest dýchacích způsobená angioedémem (může být fatální) *

Není známo: bronchospasmus*

Gastrointestinální poruchy

Časté: zvracení*, průjem*, dyspepsie*, abdominální bolest*, nauzea*

Méně časté: flatulence*, sucho v ústech*

Vzácné: zácpa, glositida

Velmi vzácné: ileus*, angioedém tenkého střeva

Není známo: pancreatitida*

Poruchy jater a žlučových cest

Není známo: hepatitida*, cholestatická žloutenka*

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Méně časté: alopecie*, reakce z fotosenzitivity*, pruritus*, vyrážka*, angioedém**, hyperhidróza**

Vzácné: kožní onemocnění mohou být spojena s horečkou, bolestí svalů a kloubů (myalgickou, artralgickou, artritickou), vaskulitida, psoriatická dermatitida*

Velmi vzácné: urtikarie*

Není známo: epidermální nekrolýza*, erythema multiforme*, exfoliativní dermatitis*, pemfigus*, purpura, Stevens Johnsonův syndrom*

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)

Není známo: nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spinaliomy)≠

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Časté: bolest zad*, myalgie*

Méně časté: artralgie*

Není známo: systémový lupus erythematoses

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: renální dysfunkce*, proteinuria

Není známo: tubulointersticiální nefritida

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

Méně časté: erektilní dysfunkce*

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání

Časté: vyčerpání*, astenie*, bolest na prsou*

Méně časté: generalizovaný edém**, horečka *, periferní otoky *

Není známo: serozitida

Vyšetření

Časté: zvýšené hladiny kreatininu v séru*, zvýšené hodnoty močoviny v krvi**

Není známo: zvýšené hodnoty cholesterolu a triglyceridů v krvi, * snížení hodnot hematokritu*, zvýšení hodnot jaterních enzymů, zvýšení hodnot bilirubinu v krvi, zvýšení hodnot antinukleární protilátky*, zvýšená hodnota sedimentace červených krvinek.

✱ 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.

* Nežádoucí příhody spojené pouze s chinaprilem, četnost pozorována při užívání chinapril/HCHZT.

** Nežádoucí příhody spojené pouze s chinaprilem, četnost pozorována při užívání chinaprilu, nežádoucí příhody bez spojitosti s užíváním chinapril/HCHZT.

∞ U pacientů s kongenitální G-6-PDH deficiencí byly hlášeny jednotlivé případy hemolytické anémie.

≠ Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Klinické laboratorní nálezy:

Elektrolyty v séru: (viz bod 4.4)

Kyselina močová, glukóza, magnesium, parathyroidální funkční testy a kalcium (viz bod 4.4)

Hematologie: (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

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici údaje o předávkování chinaprilem/HCHTZ u lidí.

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 arytmiie.

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 angiotenzin 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 kalía v séru a zvýšení ztrát kalía močí. Podání chinaprilu inhibuje osu renin-angiotenzin-aldosteron a má sklon ke zmírnění poklesu kalía způsobené hydrochlorothiazidem.

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 blokátory 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 chinaprilát (dvojkyselina chinaprilu, hlavní metabolit), který je ve studiích u lidí i zvířat silný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu. ACE je peptidyl dipeptidáza, která katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční 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. Chinapril hydrochlorid je sůl chinaprilu, etylesteru nonsulfhydrylového inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), chinaprilátu.

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 kalia 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 přípravku samostatně.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce.

V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23 -1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0-4,9) při vysokých dávkách (~25,000 mg) a na 7,7 (5,7-10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100,000 mg) (viz též bod 4.4).

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 akumulací 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 snižena 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 µg/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.

Famakokinetika 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 studíe 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 myší, chromozomální aberace s kulturou buněk plic V79 *in vitro* a cytogenetická studie s kostní dřeninou 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

Těžký zásaditý uhličitán hořečnatý, monohydrát laktosy, povidon 25, krosopovidon, magnesiumstearát, potahová soustava Opadry OY-S-6937 růžová (obsahuje hypromelosu 2910/3, hypromelosu

2910/50, oxid titaničitý, hyprosolu, makrogol 400, žlutý oxid železitý a červený oxid železitý), kandelilový vosk.

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 obsah balení

OPA-Al-PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 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

58/560/00-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.11.2000/3.7.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

29.11.2018