

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ACCUZIDE 10  
ACCUZIDE 20  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid 10,832 mg) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid 21,664 mg) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá ACCUZIDE 10 filmom obalená tableta obsahuje 32,348 mg monohydrátu laktózy.

Každá ACCUZIDE 20 filmom obalená tableta obsahuje 77,196 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

ACCUZIDE 10: ružové oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

ACCUZIDE 20: ružové trojuholníkové bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie. ACCUZIDE je indikovaný u pacientov, u ktorých nedošlo k dostatočnému zníženiu hypertenzie samotným chinaprilom.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba hypertenzie sa má začať nízkymi dávkami lieku s obsahom jedného liečiva a dávkovanie sa má zvyšovať postupne. Podanie fixnej kombinácie, ktorú obsahuje ACCUZIDE 10 alebo ACCUZIDE 20, sa odporúča iba po predchádzajúcej titrácii dávok jednotlivých liečiv (t.j. chinaprilu a hydrochlórtiazidu). Ak je to z klinického hľadiska vhodné, môže sa zväziť zmena liečby z monoterapie na fixnú kombináciu.

Dávka u pacientov, u ktorých je indikovaná kombinovaná liečba, je 1 filmom obalená tableta ACCUZIDE 10 (zodpovedajúca 10 mg chinaprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu) ráno. Ak je to nutné, dávkovanie sa môže zvýšiť po 2 - 3 týždňoch na 1 filmom obalenú tabletu ACCUZIDE 20 denne ráno. Maximálna denná dávka 20 mg chinaprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu (čomu zodpovedajú 2 filmom obalené tablety ACCUZIDE 10) sa nemá prekročiť.

***Dávkovanie pri miernej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) a u starších pacientov (nad 65 rokov).***

Stanovenie dávkovania sa musí robiť veľmi opatrne (titráciou jednotlivých liečiv). Liečba pacientov s mierne obmedzenou funkciou obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) sa má začať monoterapiou 5 mg chinaprilu a ďalej sa má titrovať na vhodnú dávku (max. 20 mg chinaprilu).

Titrovanie dávky hydrochlórtiazidu má nasledovať u tých pacientov, ktorí potrebujú ešte diuretikum. Liečba hypertenzie potom môže pokračovať liekom ACCUZIDE.

*Poznámka*

Vzhľadom na to, že pri zmene z monoterapie chinaprilom na ACCUZIDE 10 alebo ACCUZIDE 20 môže dôjsť k výraznému poklesu TK - najmä u pacientov s deficitom solí alebo tekutín (napr. pri vracaní, hnačke alebo po predchádzajúcej liečbe diuretikami) a u pacientov s ťažkou hypertenziou je nutné týchto pacientov sledovať aspoň 6 hodín po podaní prvej dávky.

ACCUZIDE sa môže podávať nezávisle na jedle.

Denná dávka sa podáva v jednej dávke ráno, tableta sa zapíja primeraným množstvom vody.

### **4.3 Kontraindikácie**

ACCUZIDE je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivá, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, vrátane pacientov s anamnézou angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi.

ACCUZIDE je kontraindikovaný u gravidných žien (počas druhého a tretieho trimestra gravidity), žien plánujúcich otehotnieť a žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú primerané antikoncepčné metódy (pozri časti 4.4 a 4.6).

ACCUZIDE je kontraindikovaný u pacientov s hereditárnym/idiopatickým angioneurotickým edémom.

ACCUZIDE je kontraindikovaný v kombinácii so sakubitrilom/valsartanom kvôli zvýšenému riziku vzniku angioedému.

ACCUZIDE sa nesmie používať u pacientov s obštrukciou výtoky z komory.

ACCUZIDE je kontraindikovaný u pacientov s anúriou alebo inou závažnou renálnou dysfunkciou.

ACCUZIDE je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na ostatné deriváty sulfónamidov. Súbežné používanie ACCUZIDE s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Nemelanómová rakovina kože*

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade

vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Chinapril/HCTZ sa má s opatrnosťou používať u vybraných pacientov s aortálnou stenózou.

#### *Reakcie z precitlivenosti*

Reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej a zahŕňajú napr. purpuru, fotosenzitivitu, žihľavku, nekrotizujúcu angiitídu, respiračné ťažkosti vrátane pneumónie a pľúcneho edému, anafylaktické reakcie.

#### *Hypotenzia*

Chinapril/HCTZ môže spôsobovať symptomatickú hypotenziu, zvyčajne to nebýva častejšie ako pri použití jednotlivých liečiv tohto lieku v monoterapii. U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou sa symptomatická hypotenzia pozoruje zriedkavo. U pacientov s hypertenziou liečených chinaprilom je výskyt hypotenzie pravdepodobnejší v prípadoch, ak je pacient odvodnený, napr. pri liečbe diuretikami, diéte s obmedzením príjmu soli, dialýze, hnačke alebo vracaní alebo, ak má pacient závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časť 4.5).

Chinapril/HCTZ sa má používať s opatrnosťou u pacientov liečených súbežne inými antihypertenzívami. Tiazidová zložka lieku s obsahom chinaprilu/HCTZ môže potenciovat' účinok iných antihypertenzív, najmä ganglioplegík alebo adrenergých blokátorov. Antihypertenzné účinky tiazidovej zložky môžu byť tiež zosilnené u pacientov po sympatektómii.

Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia, pacienta je potrebné položiť na chrbát a v prípade potreby sa mu podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou podania ďalších dávok. Ak sa však taká príhoda vyskytne, je potrebné zvážiť podávanie nižších dávok chinaprilu alebo iných súbežne podávaných diuretík.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním s pridruženou insuficienciou obličiek alebo bez nej, môže liečba hypertenzie ACE inhibítorom spôsobiť výrazný pokles krvného tlaku, ktorý sa môže u týchto pacientov prejavovať oligúriou, azotémiou a vo vzácnych prípadoch akútnym zlyhaním obličiek a smrťou. Liečba chinaprilom/HCTZ musí začať pod starostlivým lekárskeym dohľadom. Pacienti musia byť počas prvých dvoch týždňov liečby a vždy pri zvýšení dávkovania lieku dôkladne sledovaní.

#### *Zlyhávanie srdca / Ochorenie srdca*

Ako dôsledok inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón možno u vnímavých osôb očakávať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca, u ktorých môže funkcia obličiek závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, môže liečba chinaprilom viesť k oligúrii a/alebo progresívnej azotémii a zriedkavo k akútnemu zlyhaniu obličiek a/alebo smrti.

#### *Kašeľ*

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Typický je neproduktívny, pretrvávajúci kašeľ, ktorý ustúpi po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi je potrebné brať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa musí chinapril/HCTZ používať s opatrnosťou. Pri ťažkej poruche funkcie obličiek môžu tiazidy vyvolať azotémiu a pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 10 - 20 ml/min) sú tiazidy vo všeobecnosti u takýchto pacientov neúčinné a účinky opakovaných dávok sa môžu kumulovať.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) sú nedostatočné skúsenosti. Pred liečbou inhibítorom ACE sa má vylúčiť renálna arteriálna stenóza u pacientov s transplantovanou obličkou.

Pri poklese klírensu kreatinínu je počas chinaprilátu predĺžený. U pacientov s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa vyžaduje nižšia úvodná dávka chinaprilu (pozri časť 4.2). Dávka u týchto pacientov sa má zvyšovať podľa odpovede na liečbu a zároveň sa musí pozorne monitorovať funkcia obličiek, i keď úvodné skúšania nepoukazujú na to, že by chinapril viedol k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek.

V klinických štúdiách u pacientov s hypertenziou a s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie sa u niektorých pacientov po liečbe ACE inhibítorom pozoroval vzostup močoviny v krvi a kreatinínu v sére. Tento vzostup bol po ukončení liečby ACE inhibítorom a/alebo diuretikom takmer vždy reverzibilný. U týchto pacientov sa musí počas prvých niekoľkých týždňov liečby monitorovať funkcia obličiek.

U niektorých pacientov s hypertenziou alebo zlyhaním srdca bez zjavného už existujúceho vaskulárneho ochorenia obličiek došlo k vzostupu (> 1,25-násobok hornej hranice normálnych hodnôt) močoviny v krvi (u 4 % pacientov na monoterapii) a sérového kreatinínu (u 3 % pacientov na monoterapii), ktoré bolo zvyčajne menej významné a prechodné, obzvlášť keď bol chinapril podávaný súbežne s diuretikom. Tieto nálezy sa s väčšou pravdepodobnosťou objavujú u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky lieku a/alebo ukončenie liečby diuretikom a/alebo chinaprilom.

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Porucha funkcie pečene*

Chinapril/HCTZ sa musí používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, keďže v dôsledku liečby tiazidom môže dochádzať k malým zmenám rovnováhy tekutín a elektrolytov, ktoré môžu vyvolať hepatálnu kómu. Chinapril sa rýchlo deesterifikuje na chinaprilát (dikarboxylovú kyselinu chinaprilu, hlavný metabolit), ktorý je v skúšaniach u ľudí a na zvieratách potentným inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Metabolizmus chinaprilu je za normálnych okolností závislý od pečenevej esterázy. Koncentrácie chinaprilátu sú u pacientov s alkoholickou cirhózou znížené vzhľadom na zhoršenú deesterifikáciu chinaprilu.

Zriedkavo ACE inhibítory sú spájané so syndrómom začínajúcim ako žltáčka a progredujúcim do fulminantnej nekrózy pečene (v niektorých prípadoch fatálnej). Pacienti, u ktorých sa počas liečby ACE inhibítorom vyskytne žltáčka alebo jednoznačne zvýšené hladiny pečenej enzýmov, musia liečbu chinaprilom/HCTZ ukončiť a musia byť náležite sledovaní.

#### *Imunologicky sprostredkované liekové reakcie / Anafylaktoidné reakcie*

Desenzibilizácia: U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokridlovcov sa vyskytli prolongované život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa zabránilo vzniku týchto reakcií, keď liečba ACE inhibítormi bola dočasne prerušená, avšak opäť sa objavili po ich náhodnom podaní.

Pri liečbe tiazidmi bol hlásený Stevenson-Johnsonov syndróm a exacerbácie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

#### *Angioedém*

Angioedém bol hlásený u pacientov liečených inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Ak sa u pacienta objaví laryngeálny stridor alebo angioedém tváre, jazyka alebo hlasivkovej štrbiny, liečba sa musí ihneď prerušiť a pacient musí byť náležite liečený v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi a pozorne sledovaný až do vymiznutia opuchov. V prípadoch, keď sa opuch obmedzuje na tvár a pery, stav zvyčajne odznie bez liečby a k úľave od symptómov môžu pomôcť antihistaminiká. Angioedém s postihnutím laryngu môže byť fatálny. V prípade postihnutia jazyka, hlasivkovej štrbiny alebo laryngu môže dôjsť k obštrukcii dýchacích ciest, a preto sa musí okamžite začať s vhodnou liečbou, napr. subkutánnym podaním roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 - 0,5 ml).

Pacienti s angioedémom v anamnéze, ktorý nesúvisel s liečbou ACE inhibítormi, môžu mať pri liečbe ACE inhibítormi zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.3).

Kombinácia chinaprilu so sakubitriplom/valsartanom je kvôli zvýšenému riziku vzniku angioedému kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať do 36 hodín od požitia poslednej dávky chinaprilu. Ak sa liečba sakubitriplom/valsartanom ukončí, liečba chinaprilom sa nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky sakubitriplom/valsartanom (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné použitie iných NEP inhibítormi (napr. racekadotril) a ACE inhibítormi môže tiež zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto predtým ako bude začatá liečba NEP inhibítormi (napr. racekadotril), je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika u pacientov liečených chinaprilom.

Pacienti súbežne liečení mTOR inhibítormi (napr. temsirolimus) alebo DPP-IV inhibítormi (napr. vildagliptín) môžu byť ohrození zvýšeným rizikom angioedému. Opatrnosť treba venovať začiatku podávania mTOR inhibítora alebo DPP-IV inhibítora pacientovi, ktorý už užíva ACE inhibítora.

#### *Intestinálny angioedém*

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol hlásený intestinálny angioedém. U týchto pacientov sa prejavoval bolesťami brucha (s nauzeou alebo bez nej alebo s vracaním); v niektorých prípadoch nebola predchádzajúca anamnéza angioedému tváre a hladiny C-1 esterázy boli normálne. Angioedém bol diagnostikovaný pri vyšetreniach, ktoré zahŕňali CT brucha alebo ultrazvuk, prípadne pri operácii a po ukončení liečby ACE inhibítormi symptómy vymizli. U pacientov liečených ACE inhibítormi, ktorí udávajú bolesti brucha, je potrebné v rámci diferenciálnej diagnózy uvažovať i o intestinálnom angioedéme.

#### *Rasové rozdiely*

U černochoch liečených ACE inhibítormi bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi inej farby pleti. Je potrebné tiež poznamenať, že v kontrolovaných klinických skúškach mali ACE inhibítory u černochoch menší vplyv na krvný tlak ako u pacientov inej farby pleti.

#### *Hemodialýza a LDL aferéza*

U pacientov na hemodialýze s použitím polyakrylonitritových membrán s vysokým prietokom ('AN69') je pri súbežnej liečbe ACE inhibítormi vysoká pravdepodobnosť vzniku anafylaktoidnej reakcie. Tejto kombinácii sa má preto vyhnúť, a to buď používaním iných antihypertenzív alebo iných hemodialyzačných membrán. Podobné reakcie boli pozorované počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou s dextránsulfátom. Táto metóda sa preto nesmie používať u pacientov liečených ACE inhibítormi.

#### *Poruchy elektrolytov v sére*

Pacienti užívajúci chinapril/HCTZ majú byť sledovaní na klinické príznaky poruchy rovnováhy tekutín a elektrolytov spôsobenej tiazidom. U takýchto pacientov sa musí vykonávať pravidelné

stanovenie elektrolytov v sére (predovšetkým sodíka a draslíka). Keďže chinapril znižuje produkciu aldosterónu, jeho kombinácia s hydrochlórtiazidom môže minimalizovať hypokaliémiu indukovanú diuretikom.

Protichodné účinky chinaprilu a hydrochlórtiazidu na draslík v sére sa u mnohých pacientov približne vyrovnávajú, takže sa nepozoruje žiadny celkový efekt na hladinu draslíka v sére. U iných pacientov tak môže byť jeden alebo druhý efekt dominantný a niektorí pacienti môžu stále vyžadovať potravinové doplnky s obsahom draslíka. Stanovenie elektrolytov v sére na začiatku liečby a jeho pravidelné opakovanie zamerané na zistenie prípadnej poruchy elektrolytovej rovnováhy sa musí vykonávať v primeraných intervaloch.

Tiazidy znižujú vylučovanie vápnika. U niekoľkých pacientov na dlhodobej tiazidovej liečbe sa pozorovali patologické zmeny prištítnej žľazy s hyperkalciémiou a hypofosfatémiou. Závažnejšie komplikácie hyperparatyreózy (renálna litiáza, resorpcia kostí a peptický vred) sa nepozorovali.

Tiazidy sa majú vysadiť pred vyšetrením funkcie prištítnej žľazy.

Tiazidy zvyšujú vylučovanie horčíka v moči a môže dôjsť k hypomagneziémii (pozri časť 4.5).

Ďalšie metabolické poruchy: Tiazidové diuretiká majú tendenciu znižovať glukózovú toleranciu a zvyšovať sérové hladiny cholesterolu, triglyceridov a kyseliny močovej. Tieto účinky sú zvyčajne malé, ale u citlivých pacientov môžu vyvolať zreteľnú dnu alebo diabetes.

#### *Hypokaliémia*

Naopak, liečba tiazidovými diuretikami viedla k hypokaliémii, hyponatriémii a hypochloremickej alkalóze. Tieto poruchy sa niekedy manifestovali ako jeden alebo aj viac z nasledujúcich príznakov: sucho v ústach, smäd, slabosť, apatia, ospalosť, nepokoj, bolesti svalov alebo svalové kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia, nauzea, zmätenosť, epileptické záchvaty a vracanie. Hypokaliémia môže tiež zvýšiť citlivosť alebo zvýrazniť odpoveď srdca na toxické účinky digoxínu. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s rýchlou diurézou, u pacientov s neprimeraným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov so súbežnou liečbou kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) alebo inými liekmi, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko hypokaliémie spôsobenej tiazidovými diuretikami (pozri časť 4.5).

#### *Hyperkaliémia*

Je potrebné starostlivo zvážiť súbežné terapie, ktoré by mohli zvýšiť sérové hladiny draslíka. Pacienti majú byť poučení, aby bez konzultácie s lekárom neužívali potravinové doplnky s obsahom draslíka, náhrady solí obsahujúce draslík alebo iné lieky zvyšujúce hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### *Diabetes*

Tiazidmi spôsobená hyperglykémia môže negatívne ovplyvniť nastavenie hladiny cukru v krvi. Deplécia sérového draslíka zvyšuje glukózovú intoleranciu. Monitorujte hladinu glykémie, nahrádzajte draslík, ak je to potrebné, aby ste udržali primeranú hladinu sérového draslíka, a podľa potreby upravte antidiabetickú liečbu (pozri časť 4.5).

U pacientov s diabetom môžu ACE inhibítory zvýšiť citlivosť na inzulín a u pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom vedú k hypoglykémii. Pozorne musí byť sledovaná glykémia (pozri časť 4.5).

### *Neutropénia/Agranulocytóza*

V súvislosti s liečbou ACE inhibítormi sa agranulocytóza a depresia kostnej drene vyskytla zriedkavo u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou, častejšie však u pacientov s poruchou funkcie obličiek, zvlášť ak súčasne trpeli ochorením spojivového tkaniva, pri ktorom súbežne užívali imunosupresíva alebo iné lieky, ktoré môžu mať za následok neutropéniu/agranulocytózu. Pacienti majú byť informovaní o tom, aby ihneď hlásili každý náznak infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčku), nakoľko tu môže ísť o príznak neutropénie (pozri časť 4.5).

Počas liečby chinaprilom bola zriedka hlásená agranulocytóza. Tak ako u ostatných ACE inhibítorov, má sa u pacientov s vaskulárnou kolagenózou a/alebo ochorením obličiek zväziť monitorovanie počtu bielych krviniek.

### *Operácia/Anestézia*

U pacientov podrobujúcich sa veľkému chirurgickému zákroku alebo počas anestézie liekmi spôsobujúcimi hypotenziu môže chinapril blokovať angiotenzín II vytvorený sekundárne ako kompenzácia zvýšenému uvoľňovaniu renínu. Ak sa vyskytne hypotenzia a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, možno ju upraviť zväčšením objemu.

### *Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom*

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu, ako napr. hydrochlórtiazid môžu zapríčiniť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zníženej ostrosti videnia alebo bolesti oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov po začatí liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Hlavným cieľom liečby je ukončiť podávanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. V prípade, že sa vnútroočný tlak nedostane pod kontrolu, môže byť potrebné zväziť včasné lekárske ošetrenie alebo chirurgický zákrok. Medzi rizikové faktory vzniku glaukómu s uzavretým uhlom patrí alergia na sulfónamid a penicilín v anamnéze.

### *Gravidita*

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je nutné pokračovať v liečbe ACE inhibítormi, pacientky plánujúce graviditu treba previesť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre použitie počas gravidity. Pri zistení gravidity sa liečba ACE inhibítormi má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### *Laktóza*

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

### *Lítium*

Lítium sa vo všeobecnosti nemá podávať s diuretikami. Diuretiká znižujú renálny klírens lítia a prispievajú k vysokému riziku toxicity lítia (pozri časť 4.5).

### *Akútna respiračná toxicita*

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, ACCUZIDE sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

### *Hyponatrémia a syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)*

U pacientov liečených chinaprilom a inými ACE inhibítormi sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatrémia. U starších pacientov a iných pacientov s rizikom hyponatrémie sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových hladín sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### *Tetracyklín a ďalšie liečivá, ktoré sa vzájomne ovplyvňujú s horčíkom*

Z dôvodu prítomnosti uhličitanu horečnatého v zložení lieku sa pri liečbe chinaprilom u zdravých dobrovoľníkov preukázalo zníženie absorpcie tetracyklínu pri ich súbežnom podávaní, a to o 28 - 37 %. Odporúča sa vyhnúť súbežnému podávaniu s tetracyklínom. Táto interakcia sa má zväžiť pri predpisovaní chinaprilu a tetracyklínu.

### *Liečivá zvyšujúce draslík v sére*

Chinapril/HCTZ obsahuje tiazidové diuretikum, ktoré má tendenciu zvyšovať vylučovanie draslíka močom, ale taktiež však obsahuje ACE inhibítor, ktorý zvykne udržiavať draslík znižovaním hladín aldosterónu. Neodporúča sa rutinne pridávať kálium šetriace diuretiká, iné lieky zvyšujúce hladiny draslíka v sére alebo potravinové doplnky s obsahom draslíka, pretože to môže mať za následok zvýšenú hladinu draslíka v sére. U starších pacientov a u pacientov s oslabenou funkciou obličiek bolo súbežné podávanie ACE inhibítora so sulfametoxazol/trimetoprimom spojené s ťažkou hyperkaliémiou, ktorá mohla vzniknúť dôsledkom účinku trimetoprimu. Súbežné podávanie chinaprilu a liekov obsahujúcich trimetoprim preto má byť opatrné a so zabezpečeným vhodným monitorovaním hladín draslíka v sére.

### *Iné diuretiká*

Chinapril/HCTZ obsahuje diuretikum. Súbežné užívanie iného diuretika môže mať prídavný účinok. Tiež u pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, zvlášť s objemovou a/alebo soľnou depléciou, môže dôjsť k nadmernému zníženiu krvného tlaku na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky ACE inhibítora.

### *Iné antihypertenzíva*

Pri kombinovaní chinaprilu/HCTZ s inými antihypertenzívami, ako sú nitráty alebo vazodilatátory, sa ich účinok môže sčítat' alebo potenciovať.

### *Operácia / Anestézia*

Hoci nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by naznačovali interakciu medzi chinaprilom a anestetikami, ktorá spôsobuje hypotenziu, treba s opatrnosťou pristupovať k pacientom, ktorí podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo anestéziu, nakoľko sa preukázalo, že ACE inhibítory blokujú angiotenzín II vytvorený sekundárne ako kompenzácia zvýšenému uvoľňovaniu renínu. To môže mať za následok hypotenziu, ktorú možno upraviť zväčšením objemu (pozri časť 4.4).



Tiazidy môžu znížiť odpoveď artérií na noradrenalín. Pri akútnych chirurgických zákrokoch sa majú lieky podávané pred anestéziou a anestetiká podávať v znížených dávkach. Tiazidy môžu zvýšiť odpoveď na tubokurarín.

#### *Lítium*

Lítium sa vo všeobecnosti nesmie podávať s diuretikami. Diuretiká znižujú renálny klírens lítia a prispievajú k vysokému riziku lítiovej toxicity. U pacientov, ktorí sú súbežne liečení lítiom a ACE inhibítorom, boli hlásené prípady zvýšenej hladiny lítia v sére a prejavy lítiovej toxicity, ktoré sú dané stratou soli spôsobenou týmito liekmi. Pri užívaní chinaprilu/HCTZ sa riziko lítiovej toxicity môže zvýšiť. Chinapril/HCTZ sa musí podávať s opatrnosťou a odporúča sa časté monitorovanie hladín lítia v sére.

#### *Kortikosteroidy, ACTH*

Bola pozorovaná zosilnená deplécia elektrolytov, predovšetkým hypokaliémia.

#### *Nesteroidové antiflogistiká*

U niektorých pacientov môže podávanie nesteroidového antiflogistika znížiť diuretické, natriuretické a antihypertenzívne účinky kľúčkových, draslík šetriacich a tiazidových diuretik. Preto sa pri súbežnom užívaní chinaprilu/HCTZ a nesteroidových antiflogistik musí pacient pozorne sledovať, aby sa zistilo, či sa dosiahol požadovaný účinok chinaprilu/HCTZ. Ďalej bolo popísané, že nesteroidové antiflogistiká a ACE inhibítory vykazujú aditívny účinok na vzostup draslíka v sére, zatiaľ čo funkcia obličiek sa môže znížiť. Tieto účinky sú v princípe reverzibilné a vyskytujú sa zvlášť u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek.

#### *Liečivá spôsobujúce angioedém*

Pacienti užívajúci súbežne liečbu mTOR inhibítorom (napr. temsirolimus) alebo súbežne liečbu DPP-IV inhibítorom (napr. vildagliptín) môžu byť ohrození zvýšeným rizikom angioedému. Opatrnosť treba venovať pri začatí liečby mTOR inhibítorom alebo DPP-IV inhibítorom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítory.

#### *NEP inhibítory*

Súbežné použitie chinaprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, keďže súbežná inhibícia neprylizínom (NEP) a ACE inhibítorom môže zvýšiť riziko vzniku angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky chinaprilu. Liečba chinaprilom sa nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné použitie iných NEP inhibítorov (napr. racekadotril) a chinaprilu môže tiež zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.4).

#### *Alopurinol, cytostatiká a imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid*

Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie.

#### *Alkohol, barbituráty alebo narkotiká*

Môže sa vyskytnúť potenciácia ortostatickej hypotenzie.

#### *Liečivá súvisiace s „torsades de pointes“*

Kvôli možnému riziku hypokaliémie sa má hydrochlórtiazid podávať s opatrnosťou spolu s liečivami, ako sú srdcové glykozidy alebo s liekmi spájanými s „torsades de pointes“.

#### *Antacidá*

Antacidá môžu znížiť biologickú dostupnosť chinaprilu/HCTZ.

#### *Antidiabetiká (perorálne hypoglykemiká a inzulín)*

U pacientov s diabetom môžu ACE inhibítory zvýšiť citlivosť na inzulín a u pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom boli spájané s hypoglykémiami. Pozorne sa musí monitorovať glykémia (pozri časť 4.4).

Tiazidmi spôsobená hyperglykémia môže vyžadovať kontrolu hladiny cukru v krvi. Deplécia sérového draslíka zvyšuje glukózovú intoleranciu. Monitorujte kontrolu glykémie, nahrádzajte draslík, ak je to potrebné, aby ste udržali primerané hladiny sérového draslíka, a podľa potreby upravte antidiabetickú liečbu (pozri časť 4.4).

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Dôkladne kontrolujte krvný tlak, funkciu obličiek a elektrolyty u pacientov liečených chinaprilom/HCTZ a inými látkami, ktoré ovplyvňujú RAS.

Existuje možnosť zníženej odpovede na presorické amíny, ktorá však nie je dostatočným dôvodom na vylúčenie ich používania.

#### *Aniónomeničové živice*

Prítomnosť aniónomeničových živíc, ako je cholestyramín a cholestipol, narušuje absorpciu hydrochlórtiazidu. Jednorazové dávky živíc viažu hydrochlórtiazid a znižuje jeho absorpciu z gastrointestinálneho traktu až o 85 % a 43 %, v uvedenom poradí.

#### *Ďalšie látky*

Žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie sa nevyskytli pri súbežnom používaní chinaprilu s propranololom, hydrochlórtiazidom alebo cimetidínom.

#### *Digoxín*

Tiazidmi spôsobené poruchy elektrolytov, t.j. hypokaliémia, hypomagneziémia, zvyšujú riziko digoxínovej toxicity, ktorá môže viesť k príhodám fatálnych arytmií (pozri časť 4.4).

Antikoagulačný účinok jednorazovej dávky warfarínu (meraný protrombínovým časom) nebol významne zmenený súbežným podávaním chinaprilu dvakrát denne.

#### *Lieky na liečbu dny (alopurinol, urikozuriká, inhibítory xantínoxidázy)*

Tiazidmi spôsobená hyperurikémia môže ovplyvniť liečbu dny alopurinolom a probenecidom. Súbežné podávanie hydrochlórtiazidu a alopurinolu môže zvyšovať incidenciu hypersenzitívnych reakcií na alopurinol.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

#### *ACE inhibítory*

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa teratogenity po vystavení ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je presvedčivý, avšak mierne zvýšenie rizika nemožno vylúčiť.

Ak nie je pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu sa majú previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu s preukázaným bezpečnostným profilom pre použitie v gravidite. Pri zistení gravidity sa liečba ACE inhibítormi má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, začať sa má alternatívna liečba.

Je známe, že podanie ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje ľudskú fetotoxicitu (zhoršená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak dôjde k vystaveniu ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť starostlivo sledované kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Hydrochlórtiazid*

Existujú obmedzené skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas gravidity, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách nie sú dostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra môže viesť k oslabeniu fetoplacentárnej perfúzie a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky ako ikterus, poruchu elektrolytovej rovnováhy a trombocytopeniu. Hydrochlórtiazid sa nemá používať pri gestačnom opuchu, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii z dôvodu rizika zníženia plazmatického objemu a placentárnej hypoperfúzie, bez priaznivého účinku na priebeh ochorenia.

Hydrochlórtiazid sa nemá používať na liečbu esenciálnej hypertenzie u gravidných žien s výnimkou zriedkavých situácií, kde sa nemôže použiť žiadna iná liečba.

#### Dojčenie

##### *Chinapril*

Obmedzené farmakokinetické údaje dokázali veľmi nízke koncentrácie v materskom mlieku (pozri časť 5.2). Hoci sa tieto koncentrácie zdajú byť klinicky irelevantné, použitie chinaprilu počas dojčenia sa neodporúča u predčasne narodených detí a počas prvých týždňov po narodení kvôli hypotetickému riziku kardiovaskulárnych a renálnych účinkov a kvôli nedostatočným klinickým skúsenostiam.

V prípade staršieho dieťaťa možno zvážiť použitie chinaprilu/HCTZ u dojčiacej matky, ak je táto liečba nevyhnutná pre matku a u dieťaťa sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

##### *Hydrochlórtiazid*

Hydrochlórtiazid sa vylučuje do materského mlieka v malých množstvách. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujúce intenzívnu diurézu môžu zabrániť tvorbe mlieka. Používanie ACCUZIDE počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa ACCUZIDE používa počas dojčenia, dávky majú byť čo najnižšie.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Schopnosť zaoberať sa činnosťami, ako sú obsluhovanie strojov alebo vedenie vozidla, môže byť zhoršená, zvlášť pri začatí liečby chinaprilom.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované a hlásené počas liečby s chinaprilom/HCTZ s nasledujúcimi frekvenciami: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
<b>Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b>	Neznáme	nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm) <sup>s</sup>
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	Neznáme	agranulocytóza##, hemolytická anémia#, neutropénia##, trombocytopenia#
<b>Poruchy imunitného systému</b>	Neznáme	anafylaktoidná reakcia#

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	Časté	hyperkaliémia##, hyponatrémia
<b>Psychické poruchy</b>	Časté	insomnia#
	Menej časté	zmätenosť#, depresia#, nervozita#
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté	závrat#, bolesť hlavy#, somnolencia#
	Menej časté	parestézia#, tranzitórny ischemický atak#
	Zriedkavé	porucha rovnováhy
	Neznáme	krvácanie do mozgu#
<b>Poruchy oka</b>	Menej časté	amblyopia#
	Veľmi zriedkavé	zahmlené videnie#
	Neznáme	akútna myopia, akútny glaukóm s uzavretým uhlom, choroidálna efúzia
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Menej časté	tinnitus#, vertigo#
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Menej časté	angina pectoris##, tachykardia#, palpitácie#
	Časté	infarkt myokardu#
	Neznáme	arytmia
<b>Poruchy ciev</b>	Časté	vazodilatácia#
	Menej časté	hypotenzia#, synkopa#
	Neznáme	posturálna hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	Časté	bronchitída, kašeľ#, faryngitída#, rinitída#, infekcia horných dýchacích ciest
	Menej časté	dyspnoe#, sínusitída
	Zriedkavé	eozinofilná pneumonitída##, angioneurotický edém#
	Veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	bronchospazmus#
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Časté	bolesť brucha#, hnačka#, dyspepsia#, nauzea#, vracanie#
	Menej časté	flatulencia#, sucho v ústach alebo v hrdle#, zmena chuti#
	Zriedkavé	zápcha, glositída
	Veľmi zriedkavé	ileus#, intestinálny angioedém
	Neznáme	pankreatitída#
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	Neznáme	hepatitída#, cholestatický ikterus#
	Menej časté	alopécia#, fotosenzitivita#, pruritus#, vyrážka#, angioedém##, zvýšené potenie##
	Zriedkavé	kožné zmeny môžu byť sprevádzané horúčkou, bolesťou svalov a kĺbov (myalgia, artralgia, artritída), zápalom ciev (vaskulitída), vyrážky podobné psoriáze#
	Veľmi zriedkavé	žihľavka#
	Neznáme	toxická epidermálna nekrolýza#, multiformný erytém#, exfoliatívna dermatitída#, pemfigus#, purpura, Stevensov-Johnsonov syndróm#, zápaly serózných tkanív a určité zmeny v laboratórnych hodnotách (eozinofília# a/alebo zvýšené titre

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduce účinky</b>
		ANA#, zvýšená sedimentácia erytrocytov)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Neznáme	psoriáza, zhoršenie psoriázy
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	Časté	bolesť chrbta#, myalgia#, hyperurikémia#, dna#
	Menej časté	artralgia#
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	Menej časté	renálne zlyhanie#, proteinúria, infekcia močových ciest
	Neznáme	intersticiálna nefritída
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	Menej časté	impotencia#
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Časté	asténia#, bolesť na hrudníku#, únava#
	Menej časté	horúčka#, generalizovaný edém##, periférny edém#
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	Časté	zvýšená hladina kreatinínu v sére#, zvýšená hladina močoviny v krvi#*
	Neznáme	zvýšenia hladín cholesterolu# a triacylglycerolov#; pokles hematokritu# a počtu bielych krviniek# ako aj zvýšenie pečeňových enzýmov a bilirubínu v sére; u pacientov s kongenitálnym deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy boli hlásené jednotlivé prípady hemolytickej anémie#
<b>Infekcie a nákazy</b>	Menej časté	vírusová infekcia
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	Menej časté	požiadavky na inzulín u diabetických pacientov môžu byť pri liečbe tiazidmi zmenené a môže sa vyskytnúť latentný diabetes mellitus#
	Neznáme	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)

*Opis vybraných nežiaducich reakcií*

\* Takéto zvýšenia sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u pacientov užívajúcich súbežne aj diuretiká ako u pacientov užívajúcich chinapril v monoterapii. Pri pokračujúcej liečbe sú tieto pozorované zvýšenia často reverzibilné.

# Nežiaduce reakcie súvisiace s chinaprilovou zložkou, frekvencie pozorované pri užívaní chinaprilu/HCTZ.

## Nežiaduce účinky súvisiace s chinaprilovou zložkou, frekvencie pozorované pri chinaprile, nežiaduce reakcie nesúvisiace s chinaprilovou/HCTZ zložkou.

§ Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Nálezy klinického laboratórneho vyšetrenia:

Elektrolyty v sére: (pozri časť 4.4).

Kyselina močová v sére, glukóza, horčík, proteínovo viazaný iód (protein-bound iodine, PBI), vyšetrenia funkcie prístitých teliesok a vápnik: (pozri časť 4.4).

Krvné vyšetrenie: (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o predávkovaní chinaprilom/HCTZ u ľudí.

Najpravdepodobnejšími klinickými prejavmi by boli symptómy podobné ako pri predávkovaní chinaprilom v monoterapii, tako sú ťažká hypotenzia, ktorá by sa obvykle liečila intravenóznou infúziou fyziologického roztoku.

Najčastejšie znaky a príznaky pozorované pri predávkovaní s HCTZ v monoterapii sú tie, ktoré sú spôsobené depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou, ktorá je následkom nadmernej diurézy. Ak sa podáva aj digitális, môže hypokaliémia zvýrazniť srdcové arytmie.

O liečbe predávkovania chinaprilom/HCTZ nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie.

Hemodialýza a peritoneálna dialýza majú len malý účinok na elimináciu chinaprilu a chinaprilátu. Liečba je symptomatická a podporná v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, kombinácie / inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín a diuretiká; ATC kód: C09BA06

Chinapril/hydrochlórtiazid je liek s fixnou kombináciou, ktorý kombinuje inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín, chinaprílium-chlorid, a diuretikum, hydrochlórtiazid (HCTZ).

Súbežné podávanie chinaprilu a hydrochlórtiazidu vyvolalo v klinických štúdiách väčšie zníženie krvného tlaku ako každé liečivo podávané samostatne. Súbežné podávanie chinaprilu a hydrochlórtiazidu nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku žiadneho z liečiv.

V dôsledku svojho diuretického účinku hydrochlórtiazid zvyšuje plazmatickú renínovú aktivitu (PRA), zvyšuje sekréciu aldosterónu, znižuje sérový draslík a zvyšuje vylučovanie draslíka močom. Podávanie chinaprilu inhibuje os renín-angiotenzín-aldosterón a má tendenciu oslabovať zníženie draslíka súvisiace s hydrochlórtiazidom.

#### Mechanizmus účinku

Chinapril sa po podaní rýchlo deesterifikuje na chinaprilát (dikarboxylovú kyselinu chinaprilu, hlavný metabolit), ktorý je v štúdiách u ľudí a zvierat silným inhibítorm enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). ACE je peptidyldipeptidáza, ktorá katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčne aktívny angiotenzín II, ktorý je zapojený do vaskulárnej kontroly a funkcie prostredníctvom veľkého množstva rozličných mechanizmov, vrátane stimulácie sekrécie aldosterónu kôrou nadobličiek. Spôsob účinku chinaprilu u ľudí a zvierat spočíva v inhibícii cirkulujúcej

a tkanivovej ACE aktivity, čím znižuje vazopresorickú aktivitu a sekréciu aldosterónu. Blokádou negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu dochádza k zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity (PRA).

Kým za hlavný mechanizmus antihypertenzívneho účinku sa považuje účinok prostredníctvom systému renín-angiotenzín-aldosterón, chinapril vykazuje antihypertenzívne účinky aj u pacientov s nízko-renínovou hypertenziou. Monoterapia chinaprilom bola účinnou antihypertenzívnou liečbou u všetkých skúmaných rás, hoci o niečo menej bola účinná u černochoch (zvyčajne prevažne nízko-renínová skupina) ako u inej rasy. ACE je identický s kinázou II, enzýmom, ktorý odbúrava bradykinín, silný peptidový vazodilatátor; či zvýšené hladiny bradykinínu zohrávajú úlohu v terapeutickom účinku chinaprilu zostáva neobjasnené.

V štúdiách na zvieratách antihypertenzívny účinok chinaprilu pretrvával dlhšie ako jeho inhibičný účinok na cirkulujúci ACE. Tkanivová inhibícia ACE koreluje s trvaním jeho antihypertenzívnych účinkov lepšie.

Podávanie 10 až 80 mg chinaprilu pacientom s miernou až závažnou hypertenziou má za následok zníženie krvného tlaku v sede aj v stoji s minimálnym účinkom na pulz srdca. Antihypertenzívna aktivita nastupuje v priebehu jednej hodiny a maximum účinku sa dosahuje zvyčajne po dvoch až štyroch hodinách od podania dávky. Na dosiahnutie maximálneho antihypertenzívneho účinku je u niektorých pacientov potrebná dvojtýždňová liečba. Pri odporúčaných dávkach sa antihypertenzívne účinky udržiavajú u väčšiny pacientov 24-hodinovým dávkovacím intervalom a pretrvávajú počas dlhodobej liečby.

Hemodynamické vyšetrenia u pacientov s hypertenziou svedčia o tom, že zníženie krvného tlaku spôsobené chinaprilom je sprevádzané znížením celkovej periférnej rezistencie a renálnej vaskulárnej rezistencie s malou alebo žiadnou zmenou srdcovej frekvencie, srdcového indexu, renálneho prietoku krvi, rýchlosti glomerulárnej filtrácie alebo filtračnej frakcie.

Mechanizmus antihypertenzívnej aktivity diuretik nie je známy. Počas chronického podávania je znížená periférna vaskulárna rezistencia; môže ísť však o sekundárny účinok v dôsledku zmien sodíkovej rovnováhy.

Hydrochlórtiazid je diuretikum, ktoré pôsobí priamo na obličky a zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov a spolu s tým aj objem vody. Hydrochlórtiazid tiež zvyšuje vylučovanie draslíka a bikarbonátov a znižuje vylučovanie vápnika. Chronická liečba hydrochlórtiazidom zvyšuje PRA dvoj- až šesťnásobne.

Po perorálnom podaní hydrochlórtiazidu nastupuje diuréza v priebehu dvoch hodín, pričom maximálnu hodnotu dosahuje približne po štyroch hodinách a pretrváva približne šesť až dvanásť hodín. Hydrochlórtiazid sa vylučuje v nezmenenej forme obličkami. Pri sledovaní plazmatických hladín počas minimálne 24 hodín sa zistilo, že plazmatický polčas sa mení počas 4 až 15 hodín. Minimálne 61 % perorálnej dávky sa vylučuje v nezmenenej forme v priebehu 24 hodín.

Hydrochlórtiazid prestupuje cez placentu, nie však cez hematoencefalickú bariéru.

Súbežná liečba tiazidovými diuretikami vyvoláva účinok znižujúci krvný tlak, ktorý je silnejší ako účinok pozorovaný pri jednom z liečiv podávanom samostatne.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo

poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie chinaprilu pozorovali v priebehu jednej hodiny. Miera absorpcie, na základe vylučovania chinaprilu a jeho metabolitov v moči, je približne 60 %. Absorpcia hydrochlórtiazidu je o niečo pomalšia (1 až 2,5 hodiny) a úplnejšia (50-80 %). Tridsaťosem percent perorálne podaného chinaprilu je systémovo dostupných vo forme chinaprilátu. Chinapril má eliminačný polčas v plazme približne jednu hodinu. Maximálne plazmatické koncentrácie chinaprilátu sa pozorovali približne dve hodiny po perorálnej dávke chinaprilu. Chinaprilát je eliminovaný prevažne renálnou exkréciou a jeho efektívny polčas kumulácie je tri hodiny. Približne 97 % chinaprilu alebo chinaprilátu cirkulujúceho v plazme sa viaže na proteíny. Disociačný polčas väzby na ACE je asi 26 hodín.

U pacientov s renálnou insuficienciou sa eliminačný polčas chinaprilátu zvyšuje, pretože klírens kreatinínu klesá. Farmakokinetické štúdie u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia na chronickej hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze naznačujú, že dialýza má malý vplyv na elimináciu chinaprilu a chinaprilátu. Eliminácia chinaprilátu je tiež znížená u starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) a dobre koreluje s ich úrovňou renálnej funkcie (pozri časť 4.2).

Štúdie u potkanov naznačujú, že chinapril a jeho metabolity neprestupujú hematoencefalickou bariérou.

### Farmakokinetika u starších osôb:

Starší pacienti vykazujú zvýšenú plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času (AUC) a maximálne hladiny chinaprilátu v porovnaní s hodnotami pozorovanými u mladších pacientov; zdá sa, že to súvisí skôr so zníženou funkciou obličiek ako so samotným vekom. Z celkového počtu



pacientov, ktorí užívali chinapril/HCTZ v klinických štúdiách, bolo 15 % vo veku 65 alebo starší, kým 1,5 % bolo vo veku 75 rokov alebo starší. Celkové rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti sa medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi nepozorovali. Väčšiu citlivosť niektorých starších osôb však nemožno vylúčiť.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity, mutagenity ani fertility u zvierat s chinaprilom/HCTZ.

Chinaprílium-chlorid nebol karcinogénny u myši ani potkanov pri podávaní dávok až do 75 alebo 100 mg/kg/deň (50 alebo 60-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí, v uvedenom poradí) počas 104 týždňov. Ani chinapril ani chinaprilát neboli mutagénne v Amesových bakteriálnych testoch s metabolickou aktiváciou alebo bez nej. Chinapril bol tiež negatívny v nasledovných genetických toxikologických štúdiách: *in vitro* mutácie na cicavčích bunkách, výmeny sesterských chromatidov v kultivovaných cicavčích bunkách, mikronukleovom teste u myši, *in vitro* chromozómovej aberácie s V79 kultivovanými pľúcnymi bunkami a *in vivo* cytegenetickej štúdie s kostnou dreňou potkanov. Nezistili sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu alebo reprodukciu u potkanov v dávkach až do 100 mg/kg/deň (60-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí).

U potkanov sa nezistili žiadne fetotoxické ani teratogénne účinky pri dávkach chinaprilu 300 mg/kg/deň (180-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí), napriek maternálnej toxicite pri dávke 150 mg/kg/deň. Telesná hmotnosť potomstva bola znížená u potkanov liečených v neskorších štádiách gestácie a počas laktácie pri dávkach 25 mg/kg/deň alebo vyšších. Chinapril nebol teratogénny u králikov; ako sa však zistilo u iných ACE inhibítorov, maternálna toxicita a embryotoxicita sa pozorovala u niektorých králikov pri dávkach už 0,5 mg/kg/deň a 1 mg/kg/deň.

Hydrochlórtiazid nebol mutagénny v *in vitro* Amesovom mikrobiálnom mutagénnom teste pri maximálnej koncentrácii 5 mg/miska pomocou kmeňou TA98 a TA100. Vzorky moču od pacientov liečených hydrochlórtiazidom nevykazovali mutagénnu aktivitu v Amesovom teste. Hydrochlórtiazid indukoval výmeny sesterských chromatidov, nie však chromozómálne aberácie v ovariálnych bunkách čínskych škrečkov s metabolickou aktiváciou alebo bez nej. Hydrochlórtiazid indukoval mutácie v myších lymfomových bunkách pri vysokých koncentráciách. Schopnosť množstva liečiv indukovať nondisjunkciu alebo výmenu bola meraná pomocou *Aspergillus nidulans*. Veľký počet liečiv, vrátane hydrochlórtiazidu, indukovalo nondisjunkciu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety:

krospovidón  
monohydrát laktózy  
zásaditý uhličitan horečnatý  
stearát horečnatý  
povidón K 25.

#### Filmotvorná vrstva:

Opadry ružová OY S 6937 (hypromelóza, oxid titaničitý E171, hyprolóza, makrogol 400, žltý oxid železitý E172, červený oxid železitý E172)  
kandelilový vosk.

### 6.2 Inkompatibility

Nie sú známe.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (pretlačovacia tvrdená Al fólia (lakovaná PVC/PVDC) a PA/Al/PVC komplex), papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia:

Balenia obsahujú 30, 50 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Bruxelles  
Belgicko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

ACCUZIDE 10	58/0065/98-S
ACCUZIDE 20	58/0056/02-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

ACCUZIDE 10  
Dátum prvej registrácie: 05. februára 1998  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. mája 2003

ACCUZIDE 20  
Dátum prvej registrácie: 12. apríla 2002  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. marca 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022