

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

STADAPRESS 10/12,5 mg
STADAPRESS 20/12,5 mg

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

STADAPRESS 10/12,5 mg
Každá tableta obsahuje 10 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

STADAPRESS 20/12,5 mg
Každá tableta obsahuje 20 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid) a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

STADAPRESS 10/12,5 mg:
Oválne ružové bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a vytlačeným „I“ na jednej strane. Veľkosť 4,5 x 8,7 mm.

STADAPRESS 20/12,5 mg:
Oválne ružové bikonvexné tablety s deliacou ryhou na oboch stranách a vytlačeným „I“ na jednej strane. Veľkosť 5,8 x 11,3 mm.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba esenciálnej hypertenzie.
Táto fixná kombinácia je určená pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným chinaprilom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúča sa titrácia dávky jednotlivých zložiek pred podávaním STADAPRESSU. Pokiaľ je to klinicky vhodné, možno zväziť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu.

Zvyčajná udržiavacia dávka je 10 mg chinaprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu jedenkrát denne ráno. Dávku možno zvyšovať v intervaloch minimálne 3 týždňov. Maximálna dávka je 20 mg chinaprilu a 25 mg hydrochlórtiazidu.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Predošlá diuretická liečba

Po podaní začiatkovej dávky fixnej kombinácie sa môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia; viac náchylní sú pacienti so zníženým obsahom tekutín a/alebo solí v organizme následkom predošlej liečby diuretikami. U týchto pacientov sa odporúča prerušiť liečbu diuretikami 2 až 3 dni pred začatím liečby fixnou kombináciou. Ak to nie je možné, liečba sa má začať samotným chinaprilom v dávke 5 mg.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 60 ml/min sa individuálne dávky jednotlivých komponentov majú titrovať s osobitnou starostlivosťou pred zmenou na fixnú kombináciu.

Dávka fixnej kombinácie má byť najnižšia, aká je možná.

Fixná kombinácia je kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min), pozri časť 4.3.

Starší ľudia

U starších ľudí sa individuálne dávky jednotlivých komponentov majú titrovať s osobitnou starostlivosťou pred zmenou na fixnú kombináciu.

Dávka fixnej kombinácie má byť najnižšia, aká je možná.

Pediatrická populácia Účinnosť a bezpečnosť použitia u detí a dospievajúcich sa nestanovovali. Preto sa použitie u detí a dospievajúcich neodporúča.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

Chinapril/hydrochlórtiazid je kontraindikovaný v:

- Druhom a tretom trimestri gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s angioedémom v anamnéze súvisiacim s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi alebo precitlivosťou na ktorýkoľvek iný ACE inhibítor.
- Pacienti s vrodeným alebo idiopatickým angioneurotickým edémom.
- Pacienti s dynamickou obštrukciou výtoky z ľavej komory.
- Pacienti s anúriou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).
- Pacienti s precitlivosťou na iné sulfónamidové deriváty.
- Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene.
- Súbežné používanie STADAPRESSU s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom. Liečba STADAPRESSOM sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Stenózy aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Podobne ako ostatné ACE inhibítory, chinapril/hydrochlórtiazid sa má opatrne podávať pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtoky z ľavej komory, ako je stenóza aorty alebo hypertrofická kardiomyopatia. V hemodynamicky relevantných prípadoch sa nemá podávať fixná kombinácia.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Reakcie z precitlivenosti

U pacientov s alergiou alebo bronchiálnou astmou v anamnéze alebo bez nej sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti, napr. purpura, fotosenzitivita, urtikária, nekrotizujúca angitída, respiračný distress vrátane pneumónie a pľúcneho edému, anafylaktické reakcie.

Symptomatická hypotenzia

Chinapril/hydrochlórtiazid môže spôsobiť vznik symptomatickej hypotenzie, obvykle ale nie častejšie ako oba lieky v monoterapii. U hypertonických pacientov bez komplikácii sa symptomatická hypotenzia pozoruje zriedkavo. U hypertonických pacientov, ktorí užívajú chinapril, je výskyt hypotenzie pravdepodobnejší, ak má pacient znížený objem tekutín v organizme, napr. po liečbe diuretikami, pri diéte s obmedzením solí, dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo má závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Chinapril/hydrochlórtiazid sa má s opatnosťou používať u pacientov, ktorí súbežne dostávajú ďalšie antihypertenzíva. Tiazidová zložka chinaprilu/hydrochlórtiazidu môže zosilňovať účinok iných antihypertenzív, najmä gangliových alebo periférnych adrenergných blokátorov. Antihypertenzný účinok tiazidovej zložky môže byť zvýšený u pacientov po sympatektómii.

Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia, odporúča sa uložiť pacienta do polohy na chrbte a, pokiaľ je to nutné, má sa podať intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná reakcia nie je kontraindikáciou na ďalšie dávky, avšak majú sa zväziť nižšie dávky chinaprilu alebo iného súbežne podávaného diuretika, ak sa vyskytne takáto reakcia.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním a s renálnou insuficienciou alebo bez nej môže antihypertenzná liečba ACE inhibítormi spôsobiť nadmerný pokles krvného tlaku, čo môže byť spojené u týchto pacientov s oligúriou, azotémiou a v zriedkavých prípadoch s akútnym renálnym zlyhaním a úmrtím. Pravdepodobnejší je výskyt u tých pacientov, ktorí majú ťažšie stupne zlyhania srdca, ako sa prejavuje pri užívaní vysokých dávok slučkových diuretík, hyponatriémiu alebo funkčné zlyhanie obličiek. Liečba chinaprilom/hydrochlórtiazidom sa má začať pod prísny lekárskym dohľadom. Pacienti so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa majú dôkladne sledovať na začiatku liečby chinaprilom/hydrochlórtiazidom. Pacienti majú byť pozorne sledovaní prvé dva týždne liečby a vždy po zvýšení dávky. Podobné opatrenia platia pre pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých môže nadmerný pokles krvného tlaku vyvolať srdcový infarkt alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Srdcové zlyhanie/ochorenie srdca

U citlivých jedincov môže v dôsledku inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému dôjsť k zmenám renálnych funkcií. U pacientov so závažným srdcovým zlyhaním, ktorých renálne funkcie závisia od aktivity renín-angiotenzín-aldosterónového systému, môže byť liečba chinaprilom spojená s oligúriou a/alebo s progresívnou azotémiou a zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním a/alebo úmrtím.

Kašeľ

Kašeľ sa hlásil pri používaní ACE inhibítorov. Charakteristikou kašľa je, že je neproduktívny, pretrvávajúci a mizne po prerušení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi sa má brať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

Ochorenie obličiek

Chinapril/hydrochlórtiazid sa má používať s opatnosťou u pacientov s ochorením obličiek. Pri závažnom ochorení obličiek môžu tiazidy spôsobiť azotémiu a u pacientov so stredne závažným ochorením obličiek (klírens kreatinínu 10 - 20 ml/min) sú tiazidy spravidla neúčinné a po opakovanom podaní sa účinok môže kumulovať (pozri časť 4.3).

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Nie je k dispozícii dostatok skúseností u pacientov so závažným zlyhaním obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min). Pred liečbou ACE inhibítormi sa u pacientov s transplantáciou obličky má vylúčiť renálna arteriálna stenóza.

Polčas chinaprilátu sa predlžuje pri poklese klírensu kreatinínu. Pacientom s klírensom kreatinínu < 60 ml/min sa má podať nižšia úvodná dávka chinaprilu (pozri časť 4.2). Dávka pre týchto pacientov má byť titrovaná na základe terapeutickej odpovede a renálne funkcie sa majú dôkladne sledovať, hoci úvodné štúdie neindikujú, že chinapril spôsobuje ďalšie zhoršenie renálnych funkcií. Rutinné sledovanie draslíka a kreatinínu je súčasťou bežnej medicínskej praxe u týchto pacientov.

V klinických štúdiách s hypertenznými pacientmi s unilaterálnou alebo bilaterálnou stenózou renálnej artérie sa u niektorých pacientov liečených ACE inhibítormi pozorovali zvýšenia dusíka močoviny v krvi a hladiny sérového kreatinínu. Toto je pravdepodobnejšie najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Tieto zvýšenia boli takmer vždy reverzibilné po prerušení liečby ACE inhibítormi a/alebo diuretickej liečby. Ak je tiež prítomná renovaskulárna hypertenzia, existuje zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U týchto pacientov sa liečba má začať s dôkladným sledovaním lekárom s nízkymi dávkami a starostlivou titráciou dávky. Keďže liečba diuretikami môže byť faktorom, ktorý prispieva k vyššie uvedeným stavom, majú byť vysadené a renálna funkcia má byť sledovaná počas prvých týždňov liečby chinaprilom/hydrochlórtiazidom.

U niektorých pacientov s hypertenziou alebo srdcovým zlyhaním bez zjavného predchádzajúceho vaskulárneho ochorenia obličiek sa zvýšila (> 1,25-násobok hornej hranice normálnej hodnoty) urea v krvi a kreatinín v sére, zvyčajne v malej miere a prechodne, najmä ak sa chinapril podával súbežne s diuretikom. Zvýšenie močoviny v krvi a kreatinínu v sére sa pozorovalo sa u 2 % a 2 % hypertenzných pacientov s monoterapiou chinaprilom a u 4% a 3% hypertenzných pacientov v uvedenom poradí s chinaprilom/hydrochlórtiazidom. Tieto zvýšenia sú pravdepodobnejšie u pacientov s už existujúcim poškodením obličiek. Môže si to vyžadovať zníženie dávky a/alebo vysadenie diuretika a /alebo chinaprilu.

Transplantácia obličky

S podávaním chinaprilu pacientom s nedávno transplantovanou obličkou nie sú skúsenosti. Preto sa liečba chinaprilom/hydrochlórtiazidom neodporúča.

Porucha funkcie pečene

Chinapril/hydrochlórtiazid sa má používať s opatnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, pretože liečba tiazidmi môže spôsobiť menšie zmeny v rovnováhe tekutín a elektrolytov a môže viesť k pečenej kóme (pozri časť 4.3). Chinapril sa rýchlo deesterifikuje na chinaprilát (dikyselina chinaprilu, hlavný metabolit), ktorý je v štúdiách u ľudí a na zvieratách silným inhibítorom angiotenzín-konvertujúceho enzýmu. Metabolizmus chinaprilu je normálne závislý od pečenej esteráz. Koncentrácie chinaprilátu sú znížené u pacientov s alkoholovou cirhózou v dôsledku porúch deesterifikácie chinaprilu.

Zriedkavo sa podanie ACE inhibítorov spája so syndrómom začínajúcim cholestatickou žltáčkou a vyvíjajúcim sa do fulminantnej nekrózy pečene (v niektorých prípadoch fatálnej). Pacienti, ktorí užívajú ACE inhibítory, u ktorých sa objavila žltáčka alebo sa zaznamenalo zvýšenie hepatálnych enzýmov, musia prerušiť užívanie chinaprilu/hydrochlórtiazidu a musia sa podrobiť príslušným lekárskeým vyšetreniam.

Imunitne sprostredkované liekové reakcie/anafylaktoidné reakcie

Desenzibilizácia

U pacientov liečených ACE inhibítormi počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídleho hmyzu) sa vyskytli zosilnené život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa týmto reakciám zabránilo, ak sa ACE inhibítory dočasne vysadili, ale opäť sa vyskytli po neúmyselnom opätovnom podaní lieku.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Pri podávaní tiazidov bol hlásený výskyt Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a exacerbácie alebo aktivácia systémového lupus erythematosus.

Angioedém

Hlásili edémy tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana u pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu. Výskyt je možný kedykoľvek počas liečby. Ak dôjde k zúženiu hrtanu so stridorom alebo angioedému tváre, jazyka alebo hlasiviek, liečba sa má okamžite ukončiť. Pacienti majú byť liečení vhodným spôsobom v súlade so schválenou lekárskou starostlivosťou a dôkladne sledovaní, pokiaľ opuch nevyvymizne. V prípade, že opuch je obmedzený len na tvár a pery, obvykle sa zlepši bez liečby; k zmierneniu príznakov možno použiť antihistaminiká. Angioedém spojený s opuchom hrtana alebo jazyka môže byť fatálny. Opuch jazyka, hlasiviek alebo hrtanu môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest. Má sa rýchlo použiť vhodná liečba, napr. subkutánne roztok adrenalínu 1:1 000 (0,3 až 0,5 ml) a /alebo udržanie priechodnosti dýchacích ciest pacienta. Pacient má byť pod dôslednou kontrolou lekára, až kým nenastane úplný a trvalý ústup príznakov.

Pacienti s angioedémom v anamnéze, ktorý nemal súvislosť s podávaním ACE inhibítora, môžu mať vyššie riziko angioedému pri liečbe ACE inhibítormi (pozri časť 4.3).

Precitlivosť/angioedém

Súbežné užívanie inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky chinaprilu. Liečba chinaprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítora ACE s racekadotriolom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotriolom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítora ACE, je potrebná opatrnosť.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol hlásený vznik intestinálneho angioedému. Títo pacienti pociťovali bolesť brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez anamnézy angioedému tváre a hladiny C-1 esterázy boli normálne. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetrením zahŕňajúcim CT alebo ultrazvuk brušnej dutiny, alebo pri chirurgickom zákroku, a symptómy vymizli po ukončení liečby ACE inhibítormi. Intestinálny angioedém sa má zahrnúť do diferenciálnej diagnostiky pacientov liečených ACE inhibítormi, u ktorých sa objaví bolesť brucha.

Etnické rozdiely

U pacientov tmavej pleti liečených ACE inhibítormi bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi svetlej pleti. Je potrebné tiež poznamenať, že v kontrolovaných klinických skúškaniach mali ACE inhibítory u pacientov tmavej pleti menší vplyv na krvný tlak ako u pacientov so svetlou pleťou, pravdepodobne pre vyšší výskyt stavov s nízkym renínom v populácii hypertonikov s čiernou pleťou.

Hemodialýza a LDL aferéza

U pacientov hemodialyzovaných za použitia vysoko priepustných polyakrylonitrilových („AN69“) membrán sa častejšie vyskytujú anafylaktoidné reakcie pri liečbe ACE inhibítormi. Táto kombinácia sa má preto vylúčiť buď použitím alternatívnej antihypertenznej liečby alebo alternatívnej membrány pre hemodialýzu.

Podobné reakcie sa pozorovali počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) s dextránsulfátom. Zriedkavo sa objavili život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Táto metóda sa preto nemá používať u pacientov liečených ACE inhibítormi.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Narušenie rovnováhy elektrolytov v sére

Pacienti liečení chinaprilom/hydrochlórtiazidom sa majú sledovať pre klinické znaky nerovnováhy tekutín alebo elektrolytov, ktorá môže vzniknúť pri liečbe tiazidmi (hypokaliémia, hyponatriémia a hypochloremická alkalóza). U týchto pacientov sa odporúča pravidelne stanovovať hladiny elektrolytov v sére (najmä sodíka a draslíka). Keďže chinapril znižuje tvorbu aldosterónu, jeho kombinácia s hydrochlórtiazidom môže minimalizovať hypokaliémiu spôsobenú diuretikami.

Opačný účinok chinaprilu a hydrochlórtiazidu na hladinu draslíka v sére sa u mnohých pacientov približne vyrovnáva, a preto nie je pozorovaný žiadny vplyv na hladinu draslíka v sére. U iných pacientov môže niektorý účinok prevážiť a niektorí pacienti si môžu stále vyžadovať doplnky draslíka. Odporúča sa úvodné a ďalej pravidelné stanovovanie hladín elektrolytov v sére vo vhodných intervaloch, aby bola zistená možná elektrolytová nerovnováha.

U pacientov s edémami môže v horúcom počasí vzniknúť dilučná hyponatriémia. Deficit chloridov je obvykle mierny a nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znižovať vylučovanie vápnika. U niektorých pacientov s dlhodobou liečbou tiazidmi sa v prištítých telieskach pozorovali patologické zmeny s hyperkalcémiou a hypofosfatémiou. Výrazná hyperkalcémia môže byť znakom skrytého hyperparatyroidizmu. Závažnejšie komplikácie hyperparatyroidizmu (renálna litiáza, kostná resorpcia a peptický vred) neboli zaznamenané.

Podávanie tiazidových liekov sa má pred testami na funkciu paratyreoidey prerušiť. Tiazidy zvyšujú exkréciu horčika močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

Iné metabolické poruchy

Liečba tiazidmi môže zhoršiť toleranciu glukózy a v sére zvýšiť hladiny cholesterolu, triglyceridov a kyseliny močovej. Tieto účinky sú zvyčajne mierne, no u náchylných pacientov môžu vyvolať klinicky potvrdenú dnu alebo latentný diabetes. U diabetikov môžu byť potrebné úpravy dávkovania inzulínu alebo perorálnych antidiabetík.

Hypokaliémia

Oproti tomu bola liečba tiazidovými diuretikami spojená s hypokaliémiou, hyponatriémiou a hypochloremickou alkalózou. Tato nerovnováha sa niekedy môže prejaviť jedným alebo viacerými z nasledovných príznakov: sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nepokoj, bolesti svalov alebo svalové kŕče, svalová slabosť, hypotenzia, oligúria, tachykardia, nauzea, zmätenosť, záchvaty a vracanie. Hypokaliémia môže tiež zvýšiť citlivosť srdca a zosilniť reakciu srdca na toxické účinky digitalisu. Riziko hypokaliémie je najväčšie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov s intenzívnou diurézou, u pacientov s nedostatočným perorálnym príjmom elektrolytov a u pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi alebo adrenokortikotropným hormónom (ACTH) (pozri časť 4.5). Má sa vykonávať pravidelné sledovanie hladín draslíka.

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad soli), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Je potrebné starostlivo zvážiť súčasnú liečbu, ktorá by mohla zvýšiť hladiny draslíka v sére. Pacienti majú byť poučení, aby nepoužívali doplnky draslíka alebo náhrady soli obsahujúce draslík bez konzultácie so svojím lekárom (pozri časť 4.5).

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

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.

Hypoglykémia a diabetes

U pacientov s diabetom môžu ACE inhibítory zvyšovať citlivosť na inzulín a môžu byť spojené s hypoglykémiou u pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom. Glykémia sa má dôkladne monitorovať najmä počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom (pozri časť 4.5).

Neutropénia/Agranulocytóza

ACE inhibítory boli zriedkavo spojené so vznikom agranulocytózy a útlmom činnosti kostnej drene (vyvolávajúce tiež trombocytopéniu a anémiu) u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou, ale častejšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä ak mali ochorenie spojivového tkaniva a súbežne užívali imunosupresíva alebo iné lieky, ktoré môžu byť spojené so vznikom neutropénie/agranulocytózy. Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite hlásili každý príznak infekcie (napr. bolesť v krku, horúčku), pretože to môže byť znakom neutropénie, ktorá v niektorých prípadoch nereaguje na liečbu antibiotikami a odporúča sa pravidelné sledovanie počtu bielych krviniek (pozri časť 4.5).

Počas liečby chinaprilom bola zriedkavo hlásená agranulocytóza. Ako u ostatných ACE inhibítorov je potrebné zvážiť sledovanie množstva bielych krviniek u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením a/alebo ochorením obličiek.

Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov podrobujúcich sa veľkému operačnému výkonu alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, chinapril môže blokovat tvorbu angiotenzínu II sekundárne na kompenzačné uvoľnenie renínu. Ak sa vyskytne hypotenzia a považuje sa za spôsobenú týmto mechanizmom, môže sa upraviť zvýšením objemu tekutín v organizme.

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom

Hydrochlórtiazid, sulfónamid, môže spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, akútnej tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej ostrosti zraku alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začiatku liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie hydrochlórtiazidu. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, bude potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Medzi rizikové faktory rozvoja glaukómu s uzatvoreným uhlom môže patriť anamnéza alergie na sulfonamid alebo penicilín.

Gravidita

ACE inhibítory sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita zistí, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť, a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Lítium

Lítium sa vo všeobecnosti nemá podávať s diuretikami. Diuretické liečivá znižujú renálny klírens lítia a zvyšujú vysoké riziko toxicity lítia (pozri časť 4.5).

Antidopingový test

Hydrochlórtiazid obsiahnutý v tomto lieku môže spôsobiť pozitívny výsledok analýzy v antidopingovej skúške.

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.

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).

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, STADAPRESS sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

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 8 obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Tetracyklíny a ďalšie lieky ovplyvňujúce horčík

Vzhľadom na prítomnosť uhličitanu horečnatého v zložení lieku, chinapril vykazoval u zdravých dobrovoľníkov zníženie absorpcie tetracyklínov pri súbežnom podaní o 28 – 37 %.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Odporúča sa vyhnúť súbežnému podávaniu s tetracyklínom. Tejto interakcii je možné zabrániť, ak chinapril a tetracyklín nie sú predpisované súbežne.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených chinaprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní chinaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, ako sú trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie chinaprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.

Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom.

Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Iné diuretiká:

Chinapril/hydrochlórtiazid obsahuje diuretikum. Súbežné podávanie ďalšieho diuretika môže mať aditívny účinok. U pacientov užívajúcich diuretiká, najmä u tých, ktorí majú objemovú depléciu a/alebo depléciu solí, sa môže tiež vyskytnúť nadmerný pokles krvného tlaku na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky ACE inhibítora (pozri časť 4.4).

Sulfónamidové diuretiká

Sulfónamidové diuretiká sa majú užívať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri až šesť hodín po tomto lieku.

Ostatné antihypertenzíva

Ak sa ku kombinácii chinapril/hydrochlórtiazid pridajú ďalšie antihypertenzíva ako nitráty alebo vazodilatanciá, môže dôjsť k aditívnemu účinku alebo k jeho zosilneniu.

Chirurgický zákrok/Anestézia

Hoci nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by indikovali interakciu medzi chinaprilom a anestetikami, ktoré spôsobujú hypotenziu, majú sa podávať s opatrnosťou u pacientov podstupujúcich veľký chirurgický zákrok alebo anestéziu, pretože sa preukázalo, že ACE inhibítory blokujú tvorbu angiotenzínu II sekundárne po kompenzačnom uvoľnení renínu. To môže viesť k hypotenzii, ktorá môže byť korigovaná zvýšením objemu (pozri časť 4.4).

Tiazidy môžu znižovať arteriálnu odpoveď na noradrenalín. Pri chirurgickom ošetrení sa majú pre-anestetiká a anestetiká podávať v znížených dávkach. Tiazidy môžu zvyšovať odpoveď na nedepolarizujúce svalové relaxanciá (napr. tubokuráriumchlorid).

Tricyklické antidepresíva/Antipsychotiká

Súbežné používanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s ACE inhibítormi môže mať za následok ďalšie zníženie krvného tlaku. Môže dôjsť k posturálnej hypotenzii (pozri časť 4.4).

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Lítium

Lítium sa spravidla nemá podávať s diuretikami. Diuretiká znižujú renálny klírens lítia a zvyšujú vysoké riziko toxicity lítia. U pacientov dostávajúcich súbežne lítium a ACE inhibítory boli hlásené zvýšené hladiny lítia a symptómy toxicity lítia vplyvom týchto látok na vylučovanie sodíka. Chinapril/hydrochlórtiazid môže zvyšovať riziko toxicity lítia. Chinapril/hydrochlórtiazid sa má podávať s opatrnosťou a odporúča sa časté sledovanie sérových hladín lítia.

Kortikosteroidy, adrenokortikotropný hormón (ACTH), amfotericín B (parenterálny), karbenoxolón alebo stimulačné laxatíva

Pozorovala sa intenzívna deplécia elektrolytov, najmä hypokaliémie.

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) vrátane ≥ 3 g kyseliny acetylsalicylovej

U niektorých pacientov môže podanie nesteroidných protizápalových liekov znižovať diuretický, natriuretický a antihypertenzný účinok slučkových, draslík šetriacich a tiazidových diuretik a môže znižovať antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Preto pri súbežnom podaní chinaprilu/hydrochlórtiazidu a nesteroidných protizápalových liekov majú byť pacienti sledovaní, aby sa vylúčilo zníženie účinku chinaprilu/hydrochlórtiazidu. Okrem toho bolo opísané, že NSAID a ACE inhibítory majú aditívny účinok na zvýšenie sérových hladín draslíka, zatiaľ čo funkcie obličiek môžu poklesnúť. Tento účinok je v princípe reverzibilný a vyskytuje sa najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Zriedkavo sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek, najmä u pacientov s oslabenou funkciou obličiek, ako sú starší alebo dehydrovaní pacienti.

Alopurinol, cytostatiká a imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid

Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšeniu rizika leukopénie.

Alkohol, barbituráty alebo narkotiká

Môže dôjsť k zosilneniu ortostatickej hypotenzie.

Lieky, ktoré sú spojené s torsades de pointes

Vzhľadom na možné riziko hypokaliémie je potrebná opatrnosť pri súbežnom podávaní hydrochlórtiazidu s liekmi, ako sú digitalisové glykozidy alebo látky spojené s výskytom torsades de pointes, napr. niektoré antiarytmiká, antipsychotiká.

Antacidá

Antacidá môžu znižovať biologickú dostupnosť chinaprilu/hydrochlórtiazidu.

Antidiabetiká (perorálne hypoglykemiká a inzulín)

U pacientov s diabetom môžu ACE inhibítory zvýšiť citlivosť k inzulínu a môžu byť spojené s hypoglykémiou u pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom. Kompenzácia diabetu sa má pozorne sledovať najmä počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom a u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.4).

Amíny dvíhajúce krvný tlak (napr. norepinefrín)

Možná znížená odpoveď na amíny dvíhajúce krvný tlak, avšak nie dostatočná vylúčenie použitia.

Meniče iónov

V prítomnosti meničov iónov, ako sú cholestyramínová živica a kolestipol, môže byť narušená absorpcia hydrochlórtiazidu. Jednorazové dávky meničov iónov viažu hydrochlórtiazid a znižujú jeho absorpciu z gastrointestinálneho traktu o 85% a o 43% v uvedenom poradí. Liečivá sa majú podávať s odstupom niekoľkých hodín.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému:

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, mTOR inhibítormi (napr. sirolimom, everolimom, temsirolimom) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Iné liečivá

Neobjavili sa žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie, keď sa chinapril používal súbežne s propranololom, hydrochlórtiazidom, digoxínom alebo cimetidínom.

Antikoagulačný účinok jednotlivej dávky warfarínu (meraný protrombínovým časom) chinapril výrazne nezmenil pri súbežnom podávaní dvakrát denne.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

ACE inhibítory:

Používanie 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).

Epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po vystavení účinku ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé. Malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú graviditu, sa majú prestaviť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri používaní v gravidite. Ak sa gravidita diagnostikuje, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť, a ak je vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra indukuje fetotoxicitu u ľudí (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia). (Pozri časť 5.3).

Ak došlo od druhého trimestra gravidity k vystaveniu účinkom ACE inhibítorov, odporúča sa ultrazvukové vyšetrenie funkcie obličiek a lebky. Novorodenci, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa majú starostlivo sledovať z dôvodu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Chinaprilát, ktorý prestupuje cez placentu, sa odstránil z neonatálnej cirkulácie peritoneálnou dialýzou s určitým klinickým prospechom a teoreticky ho možno odstrániť výmennou transfúziou.

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 môže viesť počas druhého a tretieho trimestra 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 a 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 tehotných žien s výnimkou zriedkavých situácií, kde sa nemôže použiť žiadna iná liečba.

Dojčenie

Chinapril:

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Limitované farmakokinetické údaje dokázali veľmi nízke koncentrácie chinaprilu v materskom mlieku (pozri časť 5.2). Hoci sa tieto koncentrácie ukazujú ako klinicky irelevantné, použitie STADAPRESSU 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 STADAPRESU u dojčiacej matky, ak je táto liečba nevyhnutná pre matku a u dieťaťa sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.

Hydrochlórtiazid:

Hydrochlórtiazid sa vylučuje v malých množstvách do ľudského mlieka. Podávanie tiazidov dojčiacim matkám počas dojčenia sa spája s poklesom alebo dokonca potlačením tvorby mlieka. Užívanie STADAPRESSU počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa STADAPRESS užíva počas dojčenia, dávky sa majú udržiavať také nízke, ako je to len možné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť venovať sa aktivitám, ako je obsluha strojov alebo vedenie vozidiel, môže byť narušená, najmä na začiatku liečby chinaprilom.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovné nežiaduce účinky sa pozorovali počas liečby chinaprilom a inými ACE inhibítormi alebo hydrochlórtiazidom v týchto frekvenciách: 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).

Infekcie a nákazy

Časté: bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, rinitída

Menej časté: vírusové infekcie, infekcia močových ciest, sinusitída

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Neznáme: Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: agranulocytóza, hemolytická anémia[∞], neutropénia, trombocytopénia, eozinofília

Poruchy imunitného systému

Neznáme: anafylaktoidná reakcia

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: hyperkaliémia, dna, hyperurikémia, hyponetrémia

Menej časté: narušená tolerancia glukózy

Psychické poruchy

Časté: nespavosť

Menej časté: zmätenosť, depresia, nervozita

Poruchy nervového systému

Časté: závrat, bolesť hlavy, somnolencia

Menej časté: prechodný ischemický atak, synkopa, parestézia, dysgeúzia

Zriedkavé: porucha rovnováhy

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Neznáme: cievna mozgová príhoda

Poruchy oka

Menej časté: amblyopia

Zriedkavé: rozmazané videnie

Neznáme: choroidálna efúzia, akútne glaukóm s uzavretým uhlom, akútna myopia

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: vertigo, tinnitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: angina pectoris, tachykardia, palpitácie

Menej časté: infarkt myokardu

Neznáme: arytmia

Poruchy ciev

Časté: vazodilatácia

Menej časté: hypotenzia

Neznáme: ortostatická hypotenzia

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: kašeľ

Menej časté: dyspnoe, suché hrdlo

Zriedkavé: eozinofilná pneumonitída, obštrukcia horných dýchacích ciest spôsobená angioneurotickým edémom (môže byť fatálna)

Veľmi zriedkavé: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)

Neznáme: bronchospasmus

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, nauzea

Menej časté: flatulencia, sucho v ústach

Zriedkavé: zápcha, glositída

Veľmi zriedkavé: ileus, malý intestinálny angioedém

Neznáme: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neznáme: hepatitída, cholestatická žltáčka

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: alopecia, fotosenzitivita, pruritus, vyrážka, angioedém, zvýšené potenie

Zriedkavé: zmeny kože môžu byť spojené s horúčkou, bolesťou svalov a kĺbov (myalgia, artralgia, artritída), zápalom ciev (vaskulitída), psoriatická dermatitída, pozitívny ANA-titer, zvýšenie SR, eozinofília a leukocytóza.

Veľmi zriedkavé: urtikária

Neznáme: toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, pemfigus, purpura, Stevensov-Johnsonov syndróm, psoriáza, zhoršenie psoriázy

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: bolesť chrbta, myalgia

Menej časté: artralgia

Neznáme: systémový lupus erythematosus

Poruchy obličiek a močových ciest

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Menej časté: renálna dysfunkcia, proteinúria
Neznáme: tubulointersticiálna nefritída

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Menej časté: erektilná dysfunkcia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava, asténia, bolesť na hrudníku
Menej časté: generalizovaný edém, horúčka, periférny edém
Neznáme: serozitída

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté: zvýšený sérový kreatinín, zvýšený dusík močoviny v krvi*
Neznáme: zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, znížený hematokrit, zvýšenie pečenevých enzýmov a sérového bilirubínu, zvýšené antinukleárne protilátky, zvýšená miera sedimentácie červených krviniek.

* Tieto zvýšenia sa oveľa pravdepodobnejšie vyskytujú u pacientov užívajúcich súbežne diuretiká než u pacientov na monoterapii s chinaprilom. Pri pokračujúcej liečbe tieto pozorované zvýšenia často vymiznú.

∞ Individuálne prípady hemolytickej anémie sa hlásili u pacientov s vrodenou deficienciou G-6-PDH.

Klinické výsledky laboratórných testov, pozri časť 4.4:

Sérové elektrolyty, sérová kyselina močová, glukóza, horčík, vápnik, testy funkcie prístitných teliesok a hematologický test.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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).

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 dostupné žiadne údaje o predávkovaní chinaprilom/hydrochlórtiazidom u ľudí.

Najčastejšími klinickými prejavmi môžu byť symptómy pripisované predávkovaniu chinaprilom v monoterapii, ako je závažná hypotenzia, ktorá sa má zvyčajne liečiť polohovaním pacienta do protišokovej polohy a rýchlou infúziou fyziologického roztoku. Má sa zvážiť liečba angiotenzínom II. Bradykardia a extenzívne vagálne reakcie sa majú liečiť podávaním atropínu. Má sa zvážiť použitie kardiostimulátora. Dôležité je nepretržité sledovanie vody, elektrolytov, acidobázická rovnováha a glukóza v krvi.

Najčastejšie pozorovanými znakmi a symptómami predávkovania v monoterapii hydrochlórtiazidom sú symptómy spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia, hyponatriémia) a dehydratáciou vyplývajúcou z nadmernej diurézy. Ak sa podal tiež digitalis, hypokaliémia môže zdôrazniť srdcovú arytmiu. V prípade hypokaliémie je nevyhnutné podanie draslíka.

Ďalšími príznakmi predávkovania sú strata vedomia (vrátane kómy), kŕče, paréza, srdcové arytmie, renálne zlyhanie.

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Po požití sa majú podniknúť opatrenia na prevenciu absorpcie (t.j. výplach žalúdka, podanie adsorbentov a síranu sodného do 30 minút po požití) a urýchlenie eliminácie.

Hemodialýza a peritoneálna dialýza majú malý vplyv na elimináciu chinaprilu a chinaprilátu. Liečba je symptomatická a podporná v súlade so zavedenou lekárskou starostlivosťou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a diuretiká, ATC kód: C09BA06.

STADAPRESS je fixná kombinácia ACE inhibítora chinaprilu a diuretika hydrochlórtiazidu. Kombinácia týchto látok znižuje krvný tlak vo väčšej miere, ako každé liečivo podávané samotne v monoterapii. Chinapril môže, tak ako iné ACE inhibítory, neutralizovať stratu draslíka, ktorú spôsobuje hydrochlórtiazid.

Chinapril je prodrug, ktorý sa hydrolyzuje na aktívny metabolit chinaprilát, účinný dlhodobý pôsobiaci inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) v plazme a tkanivách. ACE katalyzuje premenu angiotenzínu I na angiotenzín II, ktorý je účinný vazokonstriktor. Inhibícia ACE má za následok znížené koncentrácie angiotenzínu II a zníženú sekréciu aldosterónu; inhibovaný je aj metabolizmus bradykinínu. V klinických skúškach sa chinapril prejavil ako lipidovo neutrálny a bez negatívneho vplyvu na metabolizmus glukózy. Chinapril redukuje celkovú periférnu a renálnu arteriálnu rezistenciu.

Spravidla zmeny prietoku krvi obličkami alebo glomerulárnej filtrácie nie sú klinicky významné. Chinaprilát znižuje krvný tlak v ležiacej, sediacej aj stojacej polohe. Vrchol účinku sa dosiahne o 2-4 hodiny po odporúčaných dávkach. U niektorých pacientov môže dosiahnutie maximálneho zníženia krvného tlaku vyžadovať 2-4 týždne liečby. Zmenšenie hypertrofie ľavej komory sa pozorovalo u chinaprilu v experimentálnych modeloch hypertenzie na zvieratách. Údaje o morbidite/mortalite nie sú k dispozícii.

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 diabetom 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 inhibítormi ACE alebo blokátormi 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

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Hydrochlórtiazid je tiazidové diuretikum a antihypertenzné liečivo, ktoré zvyšuje aktivitu renínu v plazme. Hydrochlórtiazid znižuje reabsorpciu elektrolytov v distálnom tubule a zvyšuje vylučovania sodíka, chloridov, draslíka, horčíka, bikarbonátu a vody. Vylučovanie vápnika sa môže znížiť. Súbežné podávanie chinaprilu a hydrochlórtiazidu vyvoláva silnejší hypotenzný účinok ako každá z látok podaná samostatne v monoterapii.

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

Chinapril

Biologická dostupnosť aktívneho metabolitu, chinaprilátu, je 30-40% perorálne podanej dávky chinaprilu. Najvyššia plazmatická koncentrácia sa dosiahne približne o 2 hodiny. Vstrebávanie chinaprilu neovplyvňuje súbežný príjem potravy, ale extrémne vysoký obsah tuku v jedle môže vstrebávanie znížiť. Asi 97% lieku sa viaže na bielkoviny plazmy. Pri opakovanom dávkovaní je polčas chinaprilátu 3 hodiny. Rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 2-3 dní. Chinaprilát sa vylučuje nezmenený prevažne obličkami. Klírens je 220 ml/min.

U pacientov s dysfunkciou obličiek sa polčas chinaprilátu predlžuje a plazmatické koncentrácie chinaprilátu sú zvýšené. U pacientov so závažným poškodením funkcie pečene je koncentrácia chinaprilátu znížená, pretože je inhibovaná hydrolyza chinaprilu.

Laktácia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 20 mg chinaprilu šiestim dojčiacim ženám bol M/P (pomer mlieko k plazme) pre chinapril 0,12. Chinapril sa nedetekoval v mlieku 4 hodiny po podaní dávky. Hladiny chinaprilátu v mlieku neboli detekovateľné ($<5\mu\text{g/l}$) vo všetkých bodoch času. Odhaduje sa, že dojčené dieťa dostáva okolo 1,6% dávky chinaprilu odvodené od hmotnosti matky.

Hydrochlórtiazid

Biologická dostupnosť je 60-80%. Diuretický účinok je zrejмый 2 hodiny po podaní a maximálny účinok po cca 4 hodinách. Účinok pretrváva 6-12 hodín. Hydrochlórtiazid sa vylučuje nezmenený obličkami. Priemerný plazmatický polčas je v rozpätí 5-15 hodín.

Polčas hydrochlórtiazidu je predĺžený u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Neuskutočnili sa štúdie ohľadom genotoxicity alebo karcinogenity kombinácie

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

(chinapril/hydrochlórtiazid). Štúdie reprodukčnej toxicity naznačujú, že chinapril a/alebo hydrochlórtiazid nemajú negatívny účinok na plodnosť a reprodukčné funkcie u potkanov a že nie sú teratogénne. ACE inhibítory, ako skupina látok, sa prejavili ako toxické pre plod (spôsobujú poškodenie a/alebo smrť plodu), ak sa podávajú v druhom alebo treťom trimestri.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

zásaditý uhličitan horečnatý, ťažký
hydrogenfosforečnan vápenatý
predželatínovaný škrob (kukuričný)
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý

Filmový obal

hyprólóza
hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 400
žltý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenia (Alumínium/polyamid/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 a 500 (5x100) tabliet.

Obal na tablety (polypropylén): 250 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 REGISTRÁCI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/02918-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2020/05297-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2021/07110-Z1B
Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01380-Z1B

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

STADAPRESS 10/12,5 mg: 58/0282/04-S
STADAPRESS 20/12,5 mg: 58/0283/04-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 2. decembra 2004
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18. mája 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2022