

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACCUZIDE, 10 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane
ACCUZIDE 20, 20 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ACCUZIDE: każda tabletki powlekana zawiera 10 mg chinaprylu w postaci chinaprylu chlorowodoru i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

ACCUZIDE 20: każda tabletki powlekana zawiera 20 mg chinaprylu w postaci chinaprylu chlorowodoru i 12,5 mg hydrochlorotiazynu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana produktu ACCUZIDE zawiera ok. 32,5 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletki powlekana produktu ACCUZIDE 20 zawiera ok. 77,2 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

ACCUZIDE: różowe, podzielne, owalne, dwuwypukłe tabletki powlekane oznaczone po jednej stronie napisem „PD222”.

ACCUZIDE 20: różowe, trójkątne, podzielne, dwuwypukłe tabletki powlekane, oznaczone po jednej stronie napisem „PD220”.

Linia podziału na tabletki tylko ułatwia rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt ACCUZIDE wskazany jest w leczeniu samoistnego nadciśnienia tętniczego u pacjentów, u których właściwe jest skojarzone stosowanie chinaprylu i leku moczopędnego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U pacjentów, którzy nie przyjmują aktualnie leku moczopędnego, niezależnie od tego, czy byli leczeni chinaprylem w monoterapii, czy też nie, zalecana dawka początkowa produktu ACCUZIDE wynosi 10 mg + 12,5 mg (1 tabletki produktu ACCUZIDE). W zależności od uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego, dawka może być zwiększona do 20 mg + 12,5 mg (1 tabletki produktu ACCUZIDE 20) (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

U pacjentów aktualnie otrzymujących lek moczopędny, w celu zminimalizowania ryzyka nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, zalecana dawka początkowa chinaprylu wynosi 5 mg. Dawkowanie powinno być dostosowywane aż do osiągnięcia pożądanego zmniejszenia ciśnienia tętniczego krwi. Jeżeli po dostosowaniu dawki, dawki leków będą zbliżone do występujących w leku złożonym, pacjent może rozpocząć leczenie produktem ACCUZIDE.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Produktu ACCUZIDE nie należy stosować w leczeniu początkowym u pacjentów z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min).

U pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min) należy rozpocząć leczenie od 5 mg chinaprylu i dostosowywać dawkowanie do reakcji pacjenta.

U pacjentów wymagających włączenia leku moczopędnego, można dostosować dawkowanie stosując produkt ACCUZIDE. Dawka początkowa wynosi 10 mg + 12,5 mg na dobę. Kontrolę ciśnienia tętniczego można osiągnąć stosując zalecane dawki produktu ACCUZIDE.

Gdy u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) wymagane jest jednoczesne zastosowanie leku moczopędnego, zalecane jest stosowanie chinaprylu raczej z diuretykami pętlowymi, niż z diuretykami tiazydowymi. Dlatego też produkt ACCUZIDE nie jest zalecany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Efekt leczniczy u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i młodszych dorosłych jest taki sam, przy takich samych dawkach dobowych, bez wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u dzieci

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dzieci.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE);
- dziedziczny i (lub) idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca;
- bezmocz lub poważne zaburzenia czynności nerek;
- nadwrażliwość na inne sulfonamidy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ACCUZIDE z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt ACCUZIDE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze zwężeniem aorty.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii lub astmy oskrzelowej w wywiadzie, np. z plamicą, nadwrażliwością na światło, pokrzywką, martwiczym zapaleniem naczyń, niewydolnością oddechową, obejmującą zapalenie płuc i obrzęk płuc, reakcjami anafilaktycznymi.

Objawowe niedociśnienie

Produkt ACCUZIDE może wywołać objawowe niedociśnienie, zwykle nie częściej, niż każdy inny lek stosowany w monoterapii. Objawowe niedociśnienie było rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących chinapryl, prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia jest większe, jeśli występuje u nich zmniejszona objętość wewnątrznacyniowa, np. na skutek: przyjmowania leków moczopędnych, stosowania diety z małą ilością soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo ciężkiego nadciśnienia zależnego od reniny (patrz punkt 4.5).

Produkt ACCUZIDE powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki przeciwnadciśnieniowe. Tiazydowy składnik produktu ACCUZIDE może nasilić działanie innych leków przeciwnadciśnieniowych, zwłaszcza leków blokujących zwoje autonomiczne czy obwodowe receptory adrenergiczne. Zmniejszające ciśnienie działanie składnika tiazydowego może być też nasilone u pacjentów po sympatektomii.

Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć na plecach, a w razie potrzeby podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Wystąpienie przejściowego niedociśnienia nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania produktu, jednakże w takim przypadku, należy rozważyć zastosowanie mniejszych dawek produktu.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z towarzyszącą niewydolnością nerek lub bez, leczenie nadciśnienia inhibitorami ACE może spowodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego, które może być związane ze skąpomoczem, azotemią, a w rzadkich przypadkach może prowadzić do ostrej niewydolności nerek i zgonu. Leczenie produktem ACCUZIDE należy rozpocząć pod ścisłą obserwacją medyczną; pacjentów należy dokładnie kontrolować przez pierwsze 2 tygodnie leczenia i za każdym razem, gdy zwiększana jest dawka produktu.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Niewydolność serca/choroba serca

W następstwie zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron można spodziewać się zmiany czynności nerek u podatnych pacjentów. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie chinaprylem może być związane z wystąpieniem skąpomoczu i (lub) narastającej azotemii oraz, rzadko, ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu.

Kaszel

Informowano o występowaniu kaszlu w związku ze stosowaniem inhibitorów ACE. Jest to suchy, uporczywy kaszel bez odkrztuszania, który ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel wywołany inhibitorami ACE należy wziąć pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej kaszlu.

Choroba nerek

Produkt ACCUZIDE należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobą nerek. W przypadku ciężkiej choroby nerek, tiazydy mogą powodować u takich pacjentów azotemię. W przypadku zaburzeń czynności nerek w stopniu umiarkowanym (klirens kreatyniny 10-20 ml/min), tiazydy są zazwyczaj bezskuteczne, a kolejne dawki mogą spowodować skumulowany efekt.

Doświadczenia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) są niewystarczające. U pacjentów po przeszczepieniu nerki, przed zastosowaniem inhibitorów ACE należy wykluczyć zwężenie tętnicy nerkowej.

Okres półtrwania chinaprylatu (czynny metabolit chinaprylu) wydłuża się w miarę zmniejszania się klirensu kreatyniny. Pacjenci z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min wymagają mniejszej dawki początkowej produktu (patrz punkt 4.2). U takich pacjentów dawkę należy zwiększać w zależności od

reakcji na leczenie oraz monitorować czynność nerek, chociaż wstępne badania nie wskazują na dalsze pogorszenie czynności nerek pod wpływem produktu.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaobserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Zwiększenie stężenia było prawie zawsze odwracalne po zaprzestaniu leczenia inhibitorami ACE i (lub) diuretykami. U takich pacjentów należy monitorować czynność nerek przez pierwsze kilka tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, bez jawnej uprzedniej choroby naczyniowej nerek, dochodzi do zwykle niewielkiego (>1,25 górna granica normy) i przemijającego zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza gdy chinapryl podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy zaobserwowano odpowiednio u 2% i 2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących chinapryl w monoterapii oraz odpowiednio u 4% i 3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących chinapryl z hydrochlorotiazylem. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego stanu jest większe u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania leków moczopędnych i (lub) chinaprylu.

Zaburzenia czynności wątroby

Skojarzenie chinapryl/ hydrochlorotiazyd powinno być ostrożnie stosowane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do śpiączki wątrobowej. Chinapryl ulega szybkiej deestryfikacji do chinaprylatu (dwukwas chinaprylu, główny metabolit), który w badaniach u ludzi i zwierząt jest silnym inhibitorem enzymów konwertazy angiotensyny. Przekształcenie chinaprylu w chinaprylat zależy od esterazy wątrobowej. Stężenie chinaprylatu u pacjentów z marskością alkoholową wątroby jest zmniejszone z powodu zaburzeń deestryfikacji chinaprylu.

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE wiązało się z wystąpieniem objawów rozpoczynających się od żółtaczki cholestatycznej, a następnie przechodzących w piorunującą martwicę wątroby (w niektórych przypadkach zakończoną zgonem). U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, u których wystąpiła żółtaczka lub wyraźne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy zaprzestać stosowania produktu ACCUZIDE i wdrożyć odpowiednią kontrolę medyczną.

Reakcje nadwrażliwości typu anafilaksji

- *Odczulanie:* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, którzy poddawani byli odczulaniu jadom owadów błonkoskrzydłych, występowały przewlekłe, zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć czasowo odstawiając inhibitory ACE, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania produktu.
- *Hemodializa i afereza LDL:* U pacjentów poddawanych hemodializie z zastosowaniem błon poliakrylonitrylowych o dużej przepuszczalności (typu high-flux, "AN69") i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji rzekomoanafilaktycznej. Dlatego należy unikać takiego skojarzenia, stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub błonę dializacyjną innego typu. Podobne reakcje obserwowano u pacjentów poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z siarczanem dekstranu. W związku z tym, podczas stosowania inhibitorów ACE nie należy stosować powyższej metody.

Podczas stosowania tiazydów zaobserwowano wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona oraz nasilenie lub uaktywnienie tocznia rumieniowatego układuowego.

Obrzęk naczynioruchowy

Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. W razie wystąpienia takich objawów jak świst krtaniowy, obrzęk naczynioruchowy twarzy, obrzęk języka i (lub) głośni, produkt należy natychmiast odstawić; pacjent powinien być leczony zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi i uważnie obserwowany do czasu ustąpienia obrzęku. W przypadku ograniczenia obrzęku do twarzy i ust, stan taki ustępuje zwykle bez leczenia, leki przeciwhistaminowe mogą pomóc w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy dotyczący krtani może zakończyć się zgonem. W przypadku, gdy zajęcie języka, głośni czy krtani grozi niedrożnością dróg oddechowych, należy natychmiast wdrożyć postępowanie ratunkowe, obejmujące między innymi podanie podskórne 0,3-0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryny) 1:1000.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił bez związku ze stosowaniem inhibitorów ACE, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

U pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory mTOR (np. temsyrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. wildagliptyna) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. W przypadku rozpoczęcia terapii z zastosowaniem inhibitora mTOR lub DPP-IV u pacjentów stosujących inhibitory ACE należy zachować ostrożność.

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit, którego objawem był ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach u tych pacjentów nie opisywano wcześniej obrzęku naczynioruchowego w obrębie twarzy, a stężenia esterazy C1 w surowicy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano przy użyciu takich metod diagnostycznych jak tomografia komputerowa jamy brzusznej lub badanie ultrasonograficzne, lub podczas zabiegu operacyjnego, a objawy kliniczne ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Różnice etniczne

U pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE częściej opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów innych ras. Należy również zauważyć, że w kontrolowanych badaniach klinicznych wpływ inhibitorów ACE na ciśnienie tętnicze okazał się mniejszy u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras.

Zaburzenia stężenia elektrolitów w surowicy

Pacjentów stosujących produkt ACCUZIDE należy obserwować czy nie wystąpiły kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej powodowanych przez tiazydy. U tych pacjentów należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy (w szczególności sodu i potasu). Ponieważ chinapryl zmniejsza wydzielanie aldosteronu, stosowanie w skojarzeniu z hydrochlorotiazydem może łagodzić hipokaliemię spowodowaną przez diuretyk, zwiększać stężenie potasu w surowicy. Nie zaleca się rutynowego dodawania do leczenia diuretyków oszczędzających potas, ponieważ ACCUZIDE zawiera już diuretyk.

Przeciwny wpływ chinaprylu i hydrochlorotiazydu na stężenie potasu w surowicy krwi może się równoważyć u wielu pacjentów, tak że wypadkowy wpływ na stężenie potasu nie będzie zauważalny. U innych pacjentów przeważać może jeden lub drugi skutek działania, dlatego niektórzy pacjenci w dalszym ciągu będą potrzebowali podawania suplementów potasu. W celu wykrycia możliwych zaburzeń równowagi elektrolitowej należy oznaczać stężenia elektrolitów na początku leczenia oraz w jego trakcie w odpowiednich odstępach czasu.

Tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia. U kilku pacjentów poddanych długotrwałej terapii z zastosowaniem tiazydów zaobserwowano zmiany patologiczne gruczołów przytarczyc, z hiperkalcemią oraz hipofosfatemią. Nie zaobserwowano innych poważnych powikłań nadczynności przytarczyc (kamica nerek, resorpcja kości oraz choroba wrzodowa).

Przed przeprowadzeniem badań czynności przytarczyc, należy przerwać stosowanie tiazydów.

Tiazydy zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może prowadzić do hipomagnezemu (patrz punkt 4.5).

Inne zaburzenia metaboliczne

Diuretyki tiazydowe zwiększają stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. Działanie to jest zazwyczaj niewielkie, jednakże u pacjentów wrażliwych może spowodować nagłe wystąpienie pełnoobjawowej dny moczanowej oraz jawnej cukrzycy.

Hipokaliemia

Z drugiej strony, leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wiąże się z hipokaliemią, hiponatremią i zasadowicą na tle hipochloremii. Zaburzenia te mogą niekiedy manifestować się jednym lub kilkoma z następujących objawów: suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, bóle lub kurcze mięśni, uczucie zmęczenia mięśni, niedociśnienie, skąpomocz, częstoskurcz, nudności, splątanie, napady padaczkowe i wymioty. Hipokaliemia może ponadto zwiększyć wrażliwość lub zaostrzyć reakcję serca na toksyczne działanie glikozydów naporstnicy. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z intensywną diurezą, z niedostateczną podażą elektrolitów w pożywieniu i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) lub z innymi lekami zwiększającymi ryzyko hipokaliemii wywołanej przez tiazydowe leki moczopędne (patrz punkt 4.5).

Hiperkaliemia

Należy uważnie rozważyć jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających stężenie potasu w surowicy. Czynniki ryzyka rozwoju hiperkaliemii są niewydolność nerek, cukrzyca i jednoczesne stosowanie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i produktu Accuzide, który zawiera diuretyk.

Cukrzyca

Hiperglikemia wywołana przez tiazydy może zaburzać kontrolę stężenia glukozy we krwi. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy nasila nietolerancję glukozy. Należy monitorować glikemię, w razie potrzeby uzupełniać niedobory potasu, aby utrzymać jego prawidłowe stężenie w surowicy oraz, jeśli to konieczne, odpowiednio skorygować dawki leków przeciwcukrzycowych (patrz punkt 4.5).

Inhibitory ACE mogą zwiększać wrażliwość na insulinę, co jest związane z występowaniem hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę. Należy dokładnie monitorować glikemię szczególnie w ciągu pierwszego miesiąca stosowania inhibitora ACE (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/agranulocytoza

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z wystąpieniem agranulocytozy i supresji szpiku kostnego u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, zaburzenia te jednak występowały częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza, jeśli towarzyszyła temu choroba tkanki łącznej leczona jednocześnie lekami immunosupresyjnymi i innymi lekami wywołującymi neutropenię i (lub) agranulocytozę. Należy poinformować pacjentów aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji (np. ból gardła, gorączka), ponieważ mogą one być oznakami neutropenii (patrz punkt 4.5).

Agranulocytozę rzadko opisywano podczas leczenia chinaprylem. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy rozważyć kontrolowanie liczby krwinek białych szczególnie u pacjentów z kolagenozą i (lub) zaburzeniami czynności nerek.

Zabieg chirurgiczny/ znieczulenie

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z użyciem leków powodujących niedociśnienie, chinapryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego wydzielania reniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie spowodowane powyższym działaniem, można je skorygować zwiększając objętość płynów (patrz punkt 4.5).

Ostra krótkowzroczność i wtórna jaskra z zamkniętym kątem przesączania

Hydrochlorotiazyd, sulfonamid, może powodować reakcję idiosynkrazji, która skutkuje ostrą, przemijającą krótkowzrocznością i ostrą jaskrą z zamkniętym kątem przesączania. Objawy obejmują nagłe pogorszenie ostrości wzroku lub ból oka i zazwyczaj występują w ciągu kilku godzin lub tygodni od rozpoczęcia stosowania produktu. Nieleczona ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania może prowadzić do trwałej utraty wzroku. Podstawowe leczenie polega na jak najszybszym odstawieniu hydrochlorotiazylu. Jeśli ciśnienie wewnątrzgałkowe pozostanie zwiększone, należy bezzwłocznie rozważyć leczenie farmakologiczne lub operacyjne. Czynniki ryzyka wystąpienia ostrej jaskry z zamkniętym kątem przesączania mogą obejmować uczulenie na sulfonamid lub penicylinę w wywiadzie.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli dalsza terapia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę leczenie powinno być zmienione na alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie zakończyć i jeśli to konieczne, zastosować inny sposób leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

Produkt ACCUZIDE zawiera laktozę, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Lit

Preparatów litu nie należy podawać razem z diuretykami. Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i znacząco zwiększają ryzyko toksycznego działania litu (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetracyklina i inne produkty lecznicze wchodzące w interakcje z magnezem

Ponieważ w składzie produktu ACCUZIDE znajduje się węglan magnezu, wykazano, iż jednoczesne podawanie tetracykliny i chinaprylu u zdrowych ochotników zmniejsza wchłanianie tetracykliny o 28% - 37%. Należy uwzględnić tę interakcję w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów.

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy

Produkt ACCUZIDE zawiera inhibitor konwertazy angiotensyny, który może powodować zmniejszenie stężenia aldosteronu, co z kolei może prowadzić do zatrzymania potasu w organizmie. Dlatego należy zachować ostrożność oraz monitorować stężenie potasu w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania chinaprylu z suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas, ponieważ ACCUZIDE zawiera już diuretyk. U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniem czynności nerek, jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z sulfametoksazolem/ trimetoprimem związane było z wystąpieniem ciężkiej hiperkaliemii, najprawdopodobniej spowodowanej trimetoprimem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania produktu ACCUZIDE z lekami zawierającymi trimetoprim oraz monitorować stężenie potasu w surowicy.

Inne leki moczopędne

Produkt ACCUZIDE zawiera diuretyk. Jednoczesne stosowanie innych leków moczopędnych może wywołać działanie addytywne. Ponadto, u pacjentów stosujących leki moczopędne, szczególnie z

odwodnieniem i (lub) hiponatremią, lub ze zwiększoną dawką inhibitorów ACE, na początku leczenia może wystąpić nadmierne zmniejszenie ciśnienia krwi.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

W przypadku stosowania produktu ACCUZIDE i innych leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak azotany lub leki rozszerzające naczynia krwionośne, może wystąpić działanie addytywne lub wzmocnienie działania.

Zabieg chirurgiczny/ znieczulenie

Chociaż brak jest danych wskazujących na interakcje pomiędzy chinaprylem a lekami znieczulającymi wywołującymi niedociśnienie, należy zachować ostrożność w przypadku poważnego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia, ponieważ inhibitory ACE blokują tworzenie angiotensyny II wtórne wobec kompensacyjnego wydzielania reniny. Może to prowadzić do niedociśnienia, które można skorygować zwiększając objętość płynów (patrz punkt 4.4).

Tiazydy mogą zmniejszać reakcję tętnicy na noradrenalinę. W nagłych zabiegach chirurgicznych, leki podawane przed znieczuleniem (premedykacja) oraz leki znieczulające powinny być podawane w zmniejszonych dawkach. Tiazydy mogą zwiększyć reakcję na tubokurarynę.

Lit

Preparaty litu nie powinny być podawane razem z diuretykami. Leki moczopędne zmniejszają klirens nerkowy litu i znacząco zwiększają ryzyko toksycznego działania litu. U pacjentów leczonych jednocześnie litem i inhibitorem ACE zgłaszano zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksycznego działania litu, na skutek zwiększonego wydalania sodu spowodowanego przez te produkty. W przypadku produktu ACCUZIDE ryzyko toksycznego działania litu może być zwiększone. Produkt ACCUZIDE powinien być podawany z ostrożnością; zaleca się też częste monitorowanie stężenia litu w surowicy.

Kortykosterydy, ACTH

Obserwowano zwiększoną utratę elektrolitów, szczególnie hipokaliemię.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy -2 (inhibitory COX-2)

U niektórych pacjentów podanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ) może osłabić moczopędne, sodopędne i zmniejszające ciśnienie działanie diuretyków pętlowych, oszczędzających potas i tiazydowych. W związku z tym, przy jednoczesnym podawaniu NLPZ i produktu ACCUZIDE należy dokładnie obserwować stan pacjenta, aby upewnić się, że osiągnięto pożądane działanie terapeutyczne. Dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz inhibitory ACE mogą wywołać działanie addytywne zwiększając stężenie potasu w surowicy, podczas gdy czynność nerek może zostać zaburzona. Objawy te są na ogół odwracalne i występują szczególnie u pacjentów z potwierdzonym zaburzeniem czynności nerek.

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów (w tym pacjenci leczeni diuretykami) lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym selektywnych inhibitorów COX-2, z inhibitorami ACE, w tym z chinaprylem, może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, w tym do ostrej niewydolności nerek. Objawy te są na ogół odwracalne. U pacjentów stosujących chinapryl oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek.

Przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, w tym chinaprylu, może zostać osłabione przez stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Inhibitory mTOR lub DPP-IV

U pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory mTOR (np. temsyrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. wildagliptyna) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. W

przypadku rozpoczęcia terapii z zastosowaniem inhibitora mTOR lub DPP-IV u pacjentów stosujących inhibitory ACE należy zachować ostrożność.

Allopurynol, leki cytostatyczne oraz immunosupresyjne, kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo lub prokainamid

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.

Alkohol, barbiturany lub opioidy

Mogą nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Leki związane z występowaniem zaburzeń typu torsades de pointes

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia hipokaliemii, podczas stosowania hydrochlorotiazidu z lekami takimi jak glikozydy naparstnicy lub lekami mającymi związek z występowaniem zaburzeń typu torsades de pointes należy zachować ostrożność.

Leki zobojętniające

Leki zobojętniające mogą zmniejszyć biodostępność produktu ACCUZIDE.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki hipoglikemizujące i insulina)

U pacjentów z cukrzycą inhibitory ACE mogą zwiększyć wrażliwość na insulinę, co jest związane z występowaniem hipoglikemii u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. Należy dokładnie monitorować kontrolę glikemii (patrz punkt 4.4).

Hiperglikemia wywołana przez tiazidy może zaburzać kontrolę stężenia glukozy we krwi. Zmniejszenie stężenia potasu w surowicy nasila nietolerancję glukozy. Należy monitorować glikemię, w razie potrzeby uzupełniać niedobory potasu, aby utrzymać jego prawidłowe stężenie w surowicy oraz, jeśli to konieczne, odpowiednio skorygować dawki leków przeciwcukrzycowych.

Aminy presyjne (np. noradrenalina)

Możliwe zmniejszenie odpowiedzi na aminy presyjne, jednak niewystarczające aby wykluczyć ich stosowanie.

Digoksyna

Zaburzenia elektrolitowe wywołane przez tiazidy, np. hipokaliemia lub hipomagnezemia, zwiększają ryzyko toksycznego działania digoksyny, co może prowadzić do zaburzeń rytmu zakończonych zgonem (patrz punkt 4.4).

Żywice anionowymienne

Wchłanianie hydrochlorotiazidu jest zaburzone poprzez obecność żywic anionowymiennych, takich jak kolestyramina i kolestypol. Pojedyncza dawka żywic wiąże hydrochlorotiazyd i zmniejsza jego wchłanianie z przewodu pokarmowego odpowiednio o 85% oraz 43%.

Inne leki

Podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu z propranololem, hydrochlorotiazidem lub cymetydyną nie zaobserwowano wystąpienia klinicznie znaczących reakcji farmakokinetycznych.

Przeciwwzkrzepowe działanie pojedynczej dawki warfaryny (mierzonej na podstawie czasu protrombinowego) nie zostało znacząco zmienione poprzez jednoczesne stosowanie z chinaprylem dwa razy na dobę.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń

niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1). Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie elektrolitów u pacjentów leczonych produktem ACCUZIDE oraz innymi produktami leczniczymi, które wpływają na układ RAA.

Nie należy jednocześnie podawać aliskirenu z produktem ACCUZIDE pacjentom z cukrzycą lub z zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Leki stosowane w leczeniu dny moczanowej (allopurynol, leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego, inhibitory oksydazy ksantynowej): hiperurykemia wywołana przez tiazydy może zaburzać kontrolę dny moczanowej za pomocą allopurynolu i probenecydu. Jednoczesne stosowanie hydrochlorotiazynu i allopurynolu może zwiększyć częstość występowania reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w czasie pierwszego trymestru ciąży nie były jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Jeśli dalsze stosowanie terapii inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

W przypadku rozpoznania ciąży należy niezwłocznie przerwać stosowanie inhibitorów ACE i jeśli to konieczne, zastosować inny sposób leczenia.

Ekspozycja na terapię inhibitorem ACE w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży może mieć działanie fetotoksyczne (zmniejszenie czynności nerek, zmniejszenie ilości wód płodowych, opóźnienie kostnienia czaszki) oraz toksyczność dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku wystąpienia ekspozycji na inhibitor ACE w czasie drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki płodu. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być dokładnie obserwowane pod kątem wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazynu w czasie ciąży, w szczególności podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazynu, jego stosowanie w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać przepływ płodowo-łożyskowy i może powodować u płodu i noworodka żółtaczkę, zaburzenia równowagi elektrolitowej i trombocytopenię.

Hydrochlorotiazynu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia w ciąży lub stanu przedrzucawkowego ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska, bez korzystnego działania na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazynu nie należy stosować w leczeniu pierwotnego nadciśnienia u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których nie można zastosować innego leku.

Karmienie piersią

Chinapryl

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazały bardzo małe stężenia w ludzkim mleku (patrz punkt 5.2). Mimo, iż stężenia te nie wydają się mieć znaczenia klinicznego, w okresie karmienia piersią nie zaleca się stosowania produktu ACCUZIDE i przez kilka tygodni po porodzie ze względu na

potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz brak wystarczających doświadczeń klinicznych. W przypadku starszych niemowląt, stosowanie produktu ACCUZIDE podczas karmienia piersią należy rozważyć, jeśli matka wymaga leczenia a dziecko jest obserwowane pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd w małych ilościach przenika do mleka ludzkiego. Tiazidy podawane w dużych dawkach wywołujące intensywną diurezę mogą hamować wytwarzanie mleka. Nie zaleca się stosowania produktu ACCUZIDE podczas karmienia piersią. W przypadku stosowania produktu ACCUZIDE podczas karmienia piersią, należy przyjmować jak najmniejszą dawkę.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona, szczególnie na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zaobserwowane w związku ze stosowaniem produktu ACCUZIDE zostały przedstawione zgodnie z następującą częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA – baza danych	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie gardła#, niezbyt błony śluzowej nosa#
	Niezbyt często	Zakażenia wirusowe, zapalenie dróg moczowych, zapalenie zatok
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Nieznana	Agranulocytoza##, niedokrwistość hemolityczna#∞, neutropenia##, małopłytkowość#, eozynofilia#
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje anafilaktyczne#
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkaliemia##, dna moczanowa#, hiperurykemia#
	Niezbyt często	Zaburzona tolerancja glukozy
Zaburzenia psychiczne	Często	Bezsennaść#
	Niezbyt często	Dezorientacja#, depresja#, nerwowość#
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy#, ból głowy#, senność#
	Niezbyt często	Przemijający napad niedokrwienności mózgu (TIA)#, omdlenia#, parestezja#, zaburzenia smaku#
	Rzadko	Zaburzenia równowagi
	Nieznana	Incydent naczyniowo-mózgowy#

Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie#
	Bardzo rzadko	Zaburzenia widzenia#
	Nieznana	Ostra krótkowzroczność, ostra jaskra z zamkniętym kątem przesączania
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny#, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego#
Zaburzenia serca	Często	Dławica piersiowa##, tachykardia#, kołatanie serca#
	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego#
	Nieznana	Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	Wazodilatacja#
	Niezbyt często	Niedociśnienie#
	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne#
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel#
	Niezbyt często	Duszność#, suchość błony śluzowej gardła
	Rzadko	Eozynofilowe zapalenie płuc##, niedrożność dróg oddechowych spowodowana obrzękiem naczynioruchowym (może być śmiertelna)#
	Nieznana	Skurcz oskrzeli#
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty#, biegunka#, niestrawność#, ból brzucha#, nudności#
	Niezbyt często	Wzdęcie#, suchość błony śluzowej jamy ustnej#
	Rzadko	Zaparcie, zapalenie języka
	Bardzo rzadko	Niedrożność jelit#, obrzęk naczynioruchowy jelit
	Nieznana	Zapalenie trzustki#
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby#, żółtaczką cholestatyczną#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie#, nadwrażliwość na światło#, świąd#, wysypka#, obrzęk naczynioruchowy##, zwiększona potliwość##
	Rzadko	Zmiany skórne mogą być związane z gorączką, bólem mięśni oraz stawów (mięśniobóle, bóle stawów, zapalenie stawów), zapaleniem naczyniowym (układowe zapalenie naczyń), wykwitem łuszczycopodobnym#
	Bardzo rzadko	Pokrzywka#
	Nieznana	Toksyczna nekroliza naskórka#, rumień wielopostaciowy#, erytrodermia#, pęcherzyca#, plamica, zespół Stevensa-Johnsona#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców#, ból mięśni#
	Niezbyt często	Ból stawów#

	Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek#, białkomocz
	Nieznana	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zaburzenia erekcji#
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie#, osłabienie#, ból w klatce piersiowej#
	Niezbyt często	Obrzęk uogólniony###, gorączka#, obrzęk obwodowy#
	Nieznana	Zapalenie błon surowiczych
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy#, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi#*
	Nieznana	Zwiększone stężenie cholesterolu we krwi#, zwiększone stężenie triglicerydów we krwi#, zmniejszenie wartości hematokrytu#, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie miana przeciwciał przeciwjądrowych#, przyspieszone OB

* Prawdopodobieństwo wystąpienia opisanych nasileni działań niepożądanych u pacjentów jednocześnie stosujących diuretyki i chinapryl jest większe niż u pacjentów stosujących monoterapię. Działania te zwykle ustępują wraz z czasem trwania terapii.

Działania niepożądane związane ze składnikami chinaprylu, częstość obserwowana na podstawie stosowania produktu ACCUZIDE.

Działania niepożądane związane ze składnikami chinaprylu, częstość obserwowana na podstawie stosowania chinaprylu, działania niepożądane niezwiązane ze składnikami produktu ACCUZIDE.

∞ U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6-PDH donoszono o pojedynczych przypadkach występowania niedokrwistości hemolitycznej.

Wyniki laboratoryjnych badań klinicznych:

Elektrolity w surowicy: (patrz punkt 4.4)

Kwas moczowy w surowicy, glukoza, magnez, PBI (stężenie jodu związanego z białkiem), badanie funkcji przytarczyc oraz wapnia: (patrz punkt 4.4).

Badania hematologiczne: (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301
faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest dostępnych danych dotyczących przedawkowania produktu ACCUZIDE u ludzi.

Najbardziej prawdopodobnym objawem klinicznym przedawkowania jest ciężkie niedociśnienie związane z przedawkowaniem chinaprylu w monoterapii. W takiej sytuacji można podać dożylny wlew soli fizjologicznej.

Najczęstszym objawem przedawkowania hydrochlorotiazydu w monoterapii są zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hipochloremia, hiponatremia) i odwodnienie spowodowane nadmierną diurezą. Jeżeli pacjent przyjmuje również glikozydy naparstnicy, hipokaliemia może nasilić niemierność serca.

Brak informacji dotyczącej leczenia przedawkowania produktu ACCUZIDE u ludzi.

Właściwe leczenie to leczenie objawowe i podtrzymujące, zgodne z przyjętą praktyką medyczną.

Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna; preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki, kod ATC: C 09 BA 06

ACCUZIDE jest produktem złożonym zawierającym inhibitor konwertazy angiotensyny (chinaprylu chlorowoderek) oraz lek moczopędny (hydrochlorotiazyd, HCTZ).

W badaniach klinicznych wykazano, że jednoczesne podawanie chinaprylu i hydrochlorotiazydu powoduje większe obniżenie ciśnienia tętniczego niż podanie każdego z tych leków osobno. Jednoczesne podawanie chinaprylu i hydrochlorotiazydu nie ma wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych leków.

Hydrochlorotiazyd, przez działanie moczopędne, zwiększa aktywność reninową osocza (PRA), zwiększa wydzielanie aldosteronu, zmniejsza stężenia potasu w surowicy i zwiększa utratę potasu z moczem. Podawanie chinaprylu hamuje oś renina-angiotensyna-aldosteron i zwykle ogranicza spadek stężenia potasu spowodowany przez hydrochlorotiazyd.

Podanie chinaprylu w dawce od 10 do 80 mg pacjentom z nadciśnieniem tętniczym umiarkowanym do ciężkiego powoduje obniżenie ciśnienia mierzonego w pozycji siedzącej, jak i stojącej, przy minimalnym wpływie na częstość rytmu serca. Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu jednej godziny, ze szczytem po około dwóch do czterech godzin od podania. Osiągnięcie maksymalnego efektu obniżającego ciśnienie krwi wymaga u niektórych pacjentów dwóch tygodni leczenia. Przy zalecanych dawkach działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymuje się u większości pacjentów przez 24-godzinny (okres pomiędzy kolejnymi dawkami) i jest stałe w warunkach długotrwałego leczenia.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że wywołane przez chinapryl obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem oporu naczyń obwodowych i oporu naczyń nerkowych, przy niewielkim lub bez wpływu na częstość rytmu serca, wskaźnik sercowy, przepływ krwi przez nerki, wskaźnik przesączania kłębuszkowego i frakcję przesączania.

Mechanizm działania

Chinapryl ulega szybkiej destryfikacji do chinaprylatu (kwas chinaprylu, główny metabolit), który u ludzi oraz w badaniach na zwierzętach działa jako silny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Enzym konwertujący angiotensynę jest petydylową dipeptydazą, która katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, która ma silne właściwości obkurczające naczynia i bierze udział w kontroli napięcia naczyniowego działając przez różne mechanizmy, włącznie z pobudzaniem wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. Sposób działania chinaprylu u ludzi i zwierząt polega na hamowaniu aktywności krążącego i tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę, wpływając na zmniejszenie aktywności naczyniokurczącej i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA).

Mimo, że zasadniczy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego odbywa się przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl obniża ciśnienie tętnicze także u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. Monoterapia chinaprylem jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia u pacjentów wszystkich ras, efekt ten był jednak nieco mniejszy u pacjentów rasy czarnej (zwykle grupa o dominującym niskim stężeniu reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras. ACE jest identyczna z kininazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; kwestia, czy podwyższone stężenie bradykininy odgrywa jakąś rolę w działaniu leczniczym chinaprylu wymaga wyjaśnienia.

W badaniach na zwierzętach przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu trwa dłużej, niż jego hamujący wpływ na krążący ACE, podczas gdy hamujący wpływ na ACE w tkankach jest ściślej związany z czasem utrzymywania się działania przeciwnadciśnieniowego.

Zasadniczy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych jest nieznan. W warunkach długotrwałego podawania zmniejszony jest opór naczyń obwodowych, jednakże może to wynikać ze zmian w bilansie sodu.

Hydrochlorotiazyd jest lekiem moczopędnym, który działa bezpośrednio w nerce zwiększając wydalanie sodu i chlorku wraz z towarzyszącą objętością wody. Hydrochlorotiazyd zwiększa również wydalanie potasu i wodorowęglanu, a zmniejsza wydalanie wapnia. Długotrwałe leczenie hydrochlorotiazylem 2-6 krotnie zwiększa wartość PRA.

Po doustnym podaniu hydrochlorotiazylu diureza rozpoczyna się w przybliżeniu po dwóch godzinach, osiąga szczyt po czterech godzinach, i trwa około sześciu do dwunastu godzin. Hydrochlorotiazyd jest wydalany przez nerki w niezmienionej postaci. Przy obserwacji stężenia w osoczu przez 24 godziny stwierdzono, że okres półtrwania waha się od 4 do 15 godzin. Co najmniej 61% dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienionej w ciągu 24 godzin.

Hydrochlorotiazyd przekracza barierę łożyskową, ale nie przekracza bariery krew-mózg.

Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych daje większy efekt obniżający ciśnienie tętnicze krwi, niż obserwowany przy każdym z leków podawanym osobno.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. Ongoing Telmistaartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie chinaprylu w osoczu po podaniu doustnym obserwuje się w ciągu pierwszej godziny. Stopień wchłaniania, wyliczony w oparciu o odzysk chinaprylu i jego metabolitów z moczu, wynosi około 60%. Hydrochlorotiazyd wchłania się trochę wolniej (1 do 2,5 godziny) i w większym stopniu (50-80%). 38% chinaprylu podanego doustnie jest dostępne w organizmie jako chinaprylat. Okres półtrwania chinaprylu w osoczu wynosi około godziny. Maksymalne stężenie chinaprylatu w osoczu występuje około 2 godzin od doustnego podania chinaprylu. Chinaprylat jest usuwany głównie przez nerki, a jego okres półtrwania wynosi około 3 godzin. Około 97% chinaprylu i chinaprylatu krążących we krwi jest związane z białkami osocza.

U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania chinaprylatu wzrasta w miarę zmniejszania klirensu kreatyniny. Badania farmakokinetyczne obejmujące pacjentów w schyłkowej fazie niewydolności nerek, przewlekle dializowanych lub poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych wskazują, że dializa ma niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Eliminacja chinaprylatu jest zmniejszona również u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) i dobrze koreluje ze stanem czynności nerek (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Badania na szczurach wskazują, że chinapryl i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku obserwuje się zwiększone pole pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu wobec czasu i zwiększone maksymalne stężenie chinaprylatu, w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u młodszych pacjentów; wydaje się, że jest to związane raczej z zaburzeniem czynności nerek, a nie z samym wiekiem. W łącznej grupie pacjentów otrzymujących produkt ACCUZIDE w badaniach klinicznych, 15% miało 65 lub więcej lat, a 1,5% miało 75 lub więcej lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie pomiędzy tymi pacjentami a młodszymi uczestnikami badań. Jednakże nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg chinaprylu u sześciu kobiet karmiących piersią, stosunek stężenia chinaprylu w mleku względem osocza wynosił 0,12. Chinapryl nie był wykrywany w mleku po 4 godzinach od przyjęcia dawki produktu. Stężenie chinaprylatu w mleku było niewykrywalne (< 5 µg/l) we wszystkich punktach czasowych. Szacuje się, że niemowlę karmione piersią może otrzymać około 1,6% dawki chinaprylu w przeliczeniu na masę ciała matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań produktu ACCUZIDE na zwierzętach, dotyczących działania rakotwórczego, mutagenności i wpływu na płodność.

Dane niekliniczne dotyczące chinaprylu i hydrochlorotiazynu wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu węglan
Powidon K25
Krospowidon
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Opadry pink OY-S-6937:
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Makrogol 400
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Wosk Candelilla

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC/PA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku zawierającym 30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pfizer Europe MA EEIG
Ramsgate Road, Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ACCUZIDE: Pozwolenie nr 8673
ACCUZIDE 20: Pozwolenie nr 8674

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16.03.2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO