

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 tabletka powlekana zawiera 10 mg chinaprylu (*Quinaprilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorotiazidum*).

ACCUZIDE 20: każda tabletka powlekana zawiera 20 mg chinaprylu (*Quinaprilum*) i 12,5 mg hydrochlorotiazydu (*Hydrochlorotiazidum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

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

Każda tabletka 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 tabletkę 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.

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 tabletka produktu ACCUZIDE). W zależności od uzyskanego obniżenia ciśnienia tętniczego, dawka może być zwiększona do 20 mg + 12,5 mg (1 tabletka produktu ACCUZIDE 20).

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

Produkt ACCUZIDE jest przeciwwskazany:

- U pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, w tym, wywiad wskazujący na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego wskutek wcześniej stosowanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE);
- U pacjentów z dziedzicznym i (lub) idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym;
- U pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z komory serca;
- U pacjentów, u których występuje bezmocz lub poważne zaburzenia czynności nerek;
- U pacjentów z nadwrażliwością na inne sulfonamidy;
- U kobiet w drugim oraz trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)

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.: plamica, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, martwicze zapalenie naczyń, niewydolność oddechowa, w tym zapalenie pęcherzyków płucnych oraz obrzęk płuc, reakcje anafilaktyczne.

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 płynów (jak pacjenci leczeni diuretykami, pacjenci przyjmujący ograniczoną ilość soli w diecie czy pacjenci poddawani dializie, pacjenci, u których występuje biegunka lub wymioty lub nadciśnienie tętnicze zależne 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 wykonać dożylny wlew fizjologicznego roztworu soli. Wystąpienie przejściowego niedociśnienia nie stanowi przeciwwskazania do zwiększenia dawki, jednakże jeżeli dojdzie do jego wystąpienia, należy rozważyć zastosowanie niższych 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 powinno być rozpoczęte pod ścisłą obserwacją medyczną. Pacjenci powinni być dokładnie kontrolowani przez pierwsze dwa tygodnie leczenia, i za każdym razem, gdy zwiększana jest dawka produktu.

Niewydolność serca/ choroba serca:

W następstwie zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron można oczekiwać zmiany czynności nerek u podatnych pacjentów. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, gdzie czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie chinaprylem może być związane ze skąpomoczem i (lub) narastającą azotemią oraz, rzadko, z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem.

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 powinien być wzięty pod uwagę przy diagnostyce 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 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; czynność nerek należy dokładnie kontrolować, chociaż wstępne badania nie wskazują na dalsze pogorszenie czynności nerek pod wpływem produktu.

W badaniach klinicznych obejmujących 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 uprzedniej uchwytnej choroby naczyniowej nerek, dochodzi do zwykle niewielkiego (>1,25 górna granica normalnego stężenia) i przemijającego zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza gdy chinapryl podawany jest jednocześnie z lekiem moczopędnym. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) 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 hydrochlorotiazydem. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego stanu jest większe u pacjentów z istniejącą uprzednio niewydolnością nerek. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania leków moczopędnych i (lub) chinaprylu.

Zaburzenie czynności wątroby:

Produkt ACCUZIDE powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby lub postępującą niewydolnością wątroby, ponieważ terapia tiazydami może powodować niewielkie zaburzenia bilansu wodno-elektrolitowego i może 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 uwagi na upośledzony proces deestryfikacji chinaprylu.

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się od żółtaczki cholestatycznej, prowadzącym do piorunującej martwicy wątroby (w niektórych przypadkach śmiertelnej). 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, sporadycznie występowały zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć dzięki odstawieniu inhibitora ACE na czas odczulania, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania produktu.

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

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 wywiadem dotyczącym obrzęku naczynioruchowego, który wystąpił bez związku ze stosowaniem inhibitorów ACE, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit. Objawy kliniczne u tych pacjentów obejmowały: ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach u tych pacjentów nie opisywano wcześniej obrzęku naczyniowego w obrębie twarzy, a stężenia esterazy C1 w surowicy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano przy użyciu takich metod diagnostycznych jak CT jamy brzusznej i badanie ultrasonograficzne, lub podczas zabiegu operacyjnego, a objawy kliniczne przemijały 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 krwi okazał się mniejszy u pacjentów rasy czarnej, niż u innych.

Hemodializa i afereza LDL:

U pacjentów poddawanych hemodializie z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności (typu high-flux, "AN69"), w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej. Ryzyko to można zmniejszyć stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub inny rodzaj błon do hemodializy. 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.

Zaburzenie stężeń elektrolitów w surowicy:

Pacjentów stosujących produkt ACCUZIDE należy obserwować czy nie wystąpiły kliniczne objawy zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej wywołanych przez tiazidy. U tych pacjentów należy okresowo oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy (w szczególności sodu i potasu). Ponieważ chinapryl zmniejsza wytwarzanie aldosteronu, stosowanie tego leku w połączeniu z hydrochlorotiazylem może zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia hipokaliemii wywołanej przez leki moczopędne.

Przeciwny wpływ chinaprylu i hydrochlorotiazylu 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, natomiast 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.

Tiazidy 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.

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

Inne zaburzenia metaboliczne: Diuretyki tiazydowe zmniejszają tolerancję glukozy i zwiększają stężenie cholesterolu, triglicerydów oraz kwasu moczowego w surowicy. Działanie to jest zazwyczaj niewielkie, jednakże u pacjentów wrażliwych może spowodować nagłe wystąpienie pełnoobjawowej choroby cukrzycy oraz choroby nerek.

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 naparstnicy. Ryzyko hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów z intensywną diurezą, z niedostateczną podażą elektrolitów w żywieniu i u pacjentów leczonych jednocześnie kortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

Hiperkaliemia:

Należy uważnie rozważyć jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zwiększających stężenie potasu w surowicy. Należy uprzedzić pacjentów, aby nie przyjmowali suplementów potasu ani zamienników soli kuchennej zawierających potas bez konsultacji lekarzem (patrz punkt 4.5).

Hipoglikemia i cukrzyca:

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 hydrochlorotiazidu. 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 punkt 4.3 i 4.6).

Laktoza:

Produkt nie powinien być stosowany 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 leki wchodzące w interakcje z magnezem:

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

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy:

Produkt ACCUZIDE zawiera tiazydowe leki moczopędne, które mogą zwiększyć wydalanie potasu z moczem, ale również zawiera inhibitor konwertazy angiotensyny, który może powodować zatrzymanie

potasu w organizmie poprzez zmniejszenie stężenia aldosteronu.. Nie zaleca się rutynowego dodawania do leczenia diuretyków oszczędzających potas oraz suplementów potasu, ponieważ może to zwiększyć stężenie potasu w surowicy.

Inne leki moczopędne:

Produkt ACCUZIDE zawiera diuretyk. Jednoczesne stosowanie innych leków moczopędnych może wywołać działanie addycyjne. 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 addycyjne lub wzmocnienie działania.

Zabieg chirurgiczny/ znieczulenie:

Pomimo iż brak jest danych wskazujących na interakcje pomiędzy chinaprylem a lekami znieczulającymi wywołującymi niedociśnienie, należy zachować ostrożność w przypadku poważnego zabiegu chirurgicznego lub znieczulenia, bowiem, jak wykazano, 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. Informowano o zwiększonym stężeniu litu w surowicy i objawach toksycznego działania litu u pacjentów leczonych jednocześnie litem i inhibitorem ACE, wynikającymi ze zwiększonego wydalania sodu spowodowanego przez te leki. 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 złagodzone przez stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Allopuryinol, 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 hydrochlorotiazydu z lekami takimi jak glikozydy naparstnicy lub lekami mającymi związek z występowaniem zaburzeń typu torsades de pointes należy zachować ostrożność.

Leki zubożniające:

Leki zubożniające 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).

Aminy presyjne (np. noradrenalina):

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

Żywiec anionowymienne:

Wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone poprzez obecność żywic anionowymiennych, takich jak kolestyraina 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 propanolem, hydrochlorotiazydem, digoksyną lub cymetydyną, nie zaobserwowano wystąpienia klinicznie znaczących reakcji farmakokinetycznych.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Inhibitory ACE:

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 punkt 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 leczenie powinno być zmienione na 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 punkt 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd:

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu w czasie ciąży, w szczególności podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania hydrochlorotiazydu, 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. Hydrochlorotiazyd 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.

Hydrochlorotiazyd 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 wcześniaków 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. Tiazydy podawane w dużych dawkach wywołując 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	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	Bezsenna#
	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#
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 naczyńniruchowym (może być śmiertelna)#
	Nieznana	Skurcz oskrzeli#
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Wymioty#, biegunka#, niestrawność#, bóle brzucha#, nudności#
	Niezbyt często	Wzdęcie#, suchość błony śluzowej jamy ustnej#
	Rzadko	Zaparcie, zapalenie języka
	Bardzo rzadko	Niedrożność jelit#, obrzęk naczyńniruchowy jelit
	Nieznana	Zapalenie trzustki#
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieznana	Zapalenie wątroby#, żółtaczka cholestatyczna#
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Łysienie#, nadwrażliwość na światło#, świąd#, wysypka#, obrzęk naczyńniruchowy##, 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 nekroza naskórka#, rumień wielopostaciowy#, erytrodermia#, pęcherzyca#, plamica, zespół Stevensa-Johnsona#
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki podskórnej	Często	Ból pleców#, ból mięśni#,
	Niezbyt często	Ból stawów#
	Nieznana	Toczeń rumieniowaty układowy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Niewydolność nerek#, białkomocz
	Nieznana	Cewkowo-śródmiaższowe 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).

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.

Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Właściwe leczenie to leczenie objawowe i podtrzymujące, zgodnie z przyjętą praktyką medyczną.

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 chlorowodorek) 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.

Mechanizm działania:

Chinapryl ulega szybkiej deestryfikacji do chinaprylatu (kwas dikarboksylowy pochodny chinaprylu, główny metabolit), który jest silnym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE), co wykazały badania z udziałem ludzi i zwierząt. ACE jest peptydylodipeptydazą, która katalizuje przekształcenie angiotensyny I w obkurczającą naczynia angiotensynę II. Angiotensyna II bierze udział w kontroli czynności naczyń za pośrednictwem różnych mechanizmów, włącznie z pobudzaniem wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. Działanie chinaprylu u ludzi i zwierząt polega na hamowaniu aktywności ACE w krwiobiegu oraz w tkankach, i w ten sposób na osłabieniu działania kurczącego naczynia oraz zmniejszeniu wydzielania aldosteronu. Zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego między angiotensyną II a sekrecją reniny zwiększa aktywność reninową osocza (PRA).

Przyjmuje się, że zasadniczy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego odbywa się przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl wywiera jednak działanie przeciwnadciśnieniowe również u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. Monoterapia chinaprylem okazała się skuteczna w badaniach prowadzonych na pacjentach wszystkich ras, jednakże jest nieco mniej skuteczna u pacjentów rasy czarnej (zwykle grupa o dominującym niskim stężeniu reniny), niż u pacjentów innych ras. ACE jest identyczna z kininazą II, enzymem rozkładającym bradykininę, peptyd silnie rozszerzający 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 krążącą ACE, podczas gdy hamujący wpływ na ACE w tkankach jest ściślej związany z czasem utrzymywania się działania przeciwnadciśnieniowego.

Podanie chinaprylu w dawce 10 do 80 mg pacjentom z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji siedzącej, jak i stojącej, przy minimalnym wpływie na częstość akcji 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.

Ocena hemodynamiczna pacjentów z nadciśnieniem wskazuje, że obniżeniu ciśnienia tętniczego spowodowanemu przez chinapryl towarzyszy zmniejszenie ogólnego oporu naczyń obwodowych i oporu naczyń nerkowych, oraz minimalna lub żadna zmiana częstości akcji serca, wskaźnika sercowego, przepływu krwi przez nerki, filtracji kłębuszkowej (GFR) czy frakcji filtracyjnej.

Zasadniczy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego leków moczopędnych jest nieznany. 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 hydrochlorotiazydu 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.

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%). Około 38% chinaprylu podanego doustnie jest dostępne w organizmie jako chinaprylat. Półokres eliminacji chinaprylu z osocza wynosi około godziny. Maksymalne stężenie chinaprylatu w osoczu występuje po około dwóch godzin od doustnego podania chinaprylu. Chinaprylat jest usuwany głównie przez nerki, a jego rzeczywisty (w warunkach podawania wielu dawek) okres półtrwania wynosi około trzech godzin. Około 97% chinaprylu i chinaprylatu w krwioobiegu jest związane z białkami.

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

Badania na szczurach wskazują, że chinapryl i jego metabolity nie przekraczają bariery krew-mózg.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku obserwuje się zwiększony obszar pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu wobec czasu, a maksymalne wartości stężenia chinaprylatu odpowiadają wartościom obserwowanym u młodszych pacjentów; wydaje się, że jest to związane raczej z upośledzeniem czynności nerek, a nie z 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 czy 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 ($< 5 \mu\text{g/L}$) we wszystkich punktach czasowych. Szacuje się, że niemowlę karmione piersią może otrzymać około 1,6% dawki chinaprylu zmodyfikowanej względem masy 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 hydrochlorotiazydu, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania 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 (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

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 szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ACCUZIDE: Pozwolenie nr 8673
ACCUZIDE 20: Pozwolenie nr 8674

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

16.03.2001 r./26.09.2005 r./21.09.2006 r./09.07.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO