

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Accuzide 10 mg/12,5 mg comprimate filmate

Accuzide Forte 20 mg/12,5 mg comprimate filmate

Accuzide Forte Plus 20 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Accuzide:

Fiecare comprimat filmat conține quinapril 10 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 32,348 mg.

Accuzide Forte:

Fiecare comprimat filmat conține quinapril 20 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 77,196 mg.

Accuzide Forte Plus:

Fiecare comprimat filmat conține quinapril 20 mg și hidroclorotiazidă 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 64,696 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate

Accuzide 10 mg/12,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate ovale, biconvexe, roz, prevăzute cu linie mediană pe ambele fețe și inscripționate „PD 222” pe o față. Comprimatul filmat poate fi divizat în doze egale.

Accuzide Forte 20 mg/12,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate triunghiulare, biconvexe, roz, prevăzute cu linie mediană pe o față și inscripționate „PD 220” pe aceeași față. Comprimatul filmat poate fi divizat în doze egale.

Accuzide Forte Plus

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, roz, inscripționate „PD 223” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Combinatia quinapril/HCTZ se recomandă în tratamentul hipertensiunii la pacienții pentru care este indicată terapia de asociere a quinapril și a unui diuretic (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru pacienții care nu au în tratament un diuretic, indiferent dacă sunt sau nu în tratament cu quinapril în monoterapie, doza de quinapril/HCTZ recomandată inițial este de 10/12,5 mg (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). În continuare, doza poate fi crescută la 20/12,5 mg sau 20/25 mg, după caz. Controlul eficient al tensiunii arteriale este atins de obicei, la doze între 10/12,5 mg și 20/12,5 mg.

Intervalul de variație a dozelor în această combinație (quinapril/HCTZ), conferă flexibilitate prin combinația în proporție diferită a fiecărui component, în funcție de indicațiile clinice. Pentru pacienții tratați în mod curent cu un diuretic, doza inițială recomandată de quinapril este de 5 mg, pentru a reduce la minim riscul unei scăderi excesive a tensiunii arteriale (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1). Dozele vor fi ajustate ulterior pentru a se obține scăderea tensiunii arteriale până la valoarea dorită. Dacă prin ajustare se obțin doze similare de quinapril și HCTZ cu cele din medicamentul combinat, se poate recurge la înlocuirea medicamentelor individuale cu combinația quinapril/HCTZ.

Ajustarea dozelor în insuficiența renală: asocierea quinapril/HCTZ nu va fi utilizată ca terapie inițială la pacienții cu afectarea funcției renale (clearance al creatininei <60 ml/min). În cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 30-60 ml/min), tratamentul se începe cu 5 mg de quinapril, doza ajustându-se în funcție de necesități.

La pacienții care necesită adăugarea unui diuretic, dozele pot fi ajustate utilizându-se combinația quinapril/HCTZ. Doza inițială este de 10/12,5. Controlul tensiunii arteriale poate fi obținut cu doze uzuale de quinapril/HCTZ.

La pacienții cu insuficiență renală severă (<30 ml/min) care necesită adăugarea unui diuretic, este de preferat asocierea quinaprilului cu un diuretic de ansă, și nu cu un diuretic tiazidic. În consecință, combinația quinapril/HCTZ nu este recomandată pacienților cu insuficiență renală severă.

Utilizarea la vârstnici

Efectele terapeutice par să fie similare la vârstnici (≥ 65 de ani) cu cele obținute la adulții tineri cărora li se administrează aceleași doze zilnice, fără a se înregistra o creștere a incidenței reacțiilor adverse.

Utilizarea la copii

Eficacitatea și siguranța administrării Accuzide la copii nu a fost încă stabilită.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Prezența în antecedente a angioedemului asociat cu tratamentul anterior cu un inhibitor ECA (enzima de conversie a angiotensinei),
- Angioedem ereditar sau idiopatic,
- Pacienții aflați în tratament cu sacubitril/valsartan, din cauza riscului crescut de angioedem;
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- Obstrucția dinamică a fluxului sanguin din ventriculul stâng
- Anurie sau insuficiență renală severă.

Administrarea concomitentă a Accuzide cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis:

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă, cum sunt hidroclorotiazidele, pot provoca o reacție idiosincronică ce duce la efuziune coroidiană cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau a durerii oculare și apar de obicei în câteva ore până la săptămâni de la inițierea medicamentului. Glaucomul acut cu unghi închis netratat poate duce la pierderea vederii permanente. Tratamentul primar este întreruperea administrării medicamentului cât mai rapid posibil. Tratamentele medicale sau chirurgicale rapide pot fi luate în considerare dacă presiunea intraoculară rămâne necontrolată. Factorii de risc pentru dezvoltarea glaucomului acut cu unghi închis pot include un istoric de alergie la sulfonamidă sau la penicilină.

Cancer cutanat de tip non-melanom

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Asocierea quinapril/HCTZ trebuie utilizată cu precauție la pacienții selectați cu stenoză aortică.

Reacții de sensibilizare: Reacțiile de sensibilizare pot apărea la pacienți cu sau fără antecedente de alergie sau astm bronșic, de exemplu, purpură, fotosensibilitate, urticarie, angeită necrozantă, detresă respiratorie, inclusiv pneumonită și edem pulmonar, reacții anafilactice.

Angioedem la nivelul capului și gâtului: Au fost raportate cazuri de angioedem la pacienții aflați în tratament cu IECA, incluzând 0,1% din pacienții tratați cu quinapril. Dacă apar stridorul laringeal sau angioedemul feței, limbii sau glotei, tratamentul cu quinapril/HCTZ trebuie întrerupt imediat; se va institui terapie adecvată de susținere și monitorizare atentă până la dispariția edemului. În situația în care edemul este limitat la față și la buze, acesta se remite de obicei fără tratament, pentru ameliorarea simptomelor putându-se administra antihistaminice. Angioedemul care evoluează cu afectare laringiană poate fi letal. Atunci când există afectarea limbii, glotei sau laringelui în măsură să determine obstrucția căilor aeriene, trebuie administrată cu promptitudine terapia de urgență, care implică (dar nu este limitată la) injectarea subcutanată a unei soluții de adrenalină (epinefrină) 1:1000 (0,3 până la 0,5 ml).

Diferențe etnice

S-a remarcat o incidență crescută a cazurilor de angioedem la pacienții de culoare care primesc tratament cu IECA, în comparație cu restul pacienților. Trebuie de asemenea remarcat că, în studiile clinice controlate, IECA au demonstrat un efect mai redus asupra tensiunii arteriale la pacienții de culoare. Incidența angioedemului apărut în timpul terapiei cu quinapril la pacienții de culoare și la cei din celelalte rase, a fost calculată în două studii clinice deschise care au evaluat eficacitatea

quinaprilului în controlul tensiunii arteriale. În unul dintre studii, care a cuprins 1656 pacienți de culoare și 10583 pacienți din alte rase, incidența angioedemului, indiferent de terapia asociată quinaprilului, a fost de 0,3% la pacienții de culoare și de 0,39% la cei de alte rase. În alt studiu (1443 pacienți de culoare și 9300 pacienți de alte rase), incidența angioedemului a fost de 0,55% la pacienții de culoare și de 0,17% la cei de alte rase.

Pacienții aflați în tratament concomitent cu inhibitori de mTOR (de exemplu temsirolimus) sau cu inhibitori de DPP-IV (de exemplu, vildagliptin) pot prezenta un risc crescut de angioedem. Inițierea tratamentului cu inhibitori de mTOR sau cu inhibitori de DPP-IV la un pacient aflat deja în tratament cu inhibitori ai ECA trebuie făcută cu precauție.

Angioedem

Asocierea quinaprilului cu sacubitril / valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu sacubitril / valsartan nu trebuie să fie inițiat înainte de 36 de ore de la administrarea ultimei doze din terapia cu quinapril. Dacă tratamentul cu sacubitril / valsartan este oprit, terapia cu quinapril nu trebuie inițiată timp de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) și inhibitorii ECA pot crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.5). Prin urmare, este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) la pacienții tratați cu quinapril.

Angioedemul intestinal: La pacienții tratați cu IECA a fost raportat angioedem intestinal. Acești pacienți au prezentat dureri abdominale (cu sau fără greață și vărsături); în anumite situații nu au existat antecedente de angioedem facial, iar concentrațiile esterazei C-1 au fost normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin tomografie computerizată abdominală sau ultrasonografie abdominală, sau cu ocazia intervențiilor chirurgicale, iar simptomele s-au remis la oprirea administrării de IECA. Angioedemul intestinal trebuie avut în vedere în diagnosticul diferențial la pacienții în tratament cu IECA și prezentând dureri abdominale.

Pacienții cu antecedente de angioedem fără legătură cu terapia cu IECA, ar putea prezenta un risc crescut de dezvoltare a angioedemului la administrarea unui IECA.

Reacții anafilactoide:

Desensibilizare: Pacienții care primesc tratament cu IECA în timpul terapiei de desensibilizare cu venin de hymenoptere, pot dezvolta reacții anafilactoide ce le pot pune viața în pericol. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate atunci când s-a întrerupt temporar tratamentul cu IECA și au reapărut la readministrarea inadecvată a medicamentului.

Hemodializa și afereza LDL: Pacienții hemodializați cu ajutorul unor membrane pentru flux crescut din poliacrilonitril (AN69) au o probabilitate crescută pentru a prezenta reacții anafilactoide dacă sunt tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie. Astfel, această terapie asociată trebuie evitată, fie prin folosirea altor medicamente antihipertensive, fie a altor membrane pentru hemodializă.

Reacții similare au fost observate în timpul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică cu dextransulfat. Prin urmare, această metodă nu trebuie utilizată la pacienții tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie.

Hipotensiune arterială:

Quinapril/HCTZ poate determina hipotensiune arterială simptomatică, dar nu cu o frecvență mai mare decât monoterapia cu fiecare medicament în parte. Hipotensiunea arterială simptomatică a fost raportată rar la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată tratați cu quinapril. La pacienții cu hipertensiune arterială tratați cu quinapril, hipotensiunea arterială este mai probabil să apară dacă pacientul prezintă depleție volemică, de exemplu, ca urmare a tratamentului cu diuretice, dietei

hiposodate, dializei, diareei sau vărsăturilor, sau dacă prezintă hipertensiune severă și rin-
dependență (vezi pct. 4.5).

Asocierea quinapril/HCTZ trebuie utilizată cu precauție la pacienții care primesc tratament
concomitent cu alți agenți antihipertensivi. Componenta tiazidică a combinației quinapril/HCTZ poate
potența acțiunea altor antihipertensive, în mod special a ganglioplegicelor sau a blocantelor
adrenergice periferice. Efectul antihipertensiv al tiazidelor ar putea fi de asemenea, amplificat la
pacienții cu status postsimpatectomie.

La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, cu sau fără insuficiență renală asociată, terapia
antihipertensivă cu IECA poate determina o prăbușire excesivă a tensiunii arteriale, care poate fi
însoțită de oligurie, azotemie, și rareori, de insuficiență renală acută și deces.

Terapia cu quinapril/HCTZ trebuie începută sub atență supraveghere medicală. Pacienții trebuie
urmăriți riguros în primele două săptămâni de tratament și de fiecare dată când se crește doza.

Dacă survine hipotensiunea arterială ortostatică, pacientul trebuie plasat în clinostatism și, la nevoie, i
se vor administra perfuzii cu ser fiziologic. O reacție hipotensivă tranzitorie nu constituie o
contraindicație pentru administrarea ulterioară; cu toate acestea, dacă survine un astfel de incident,
trebuie avută în vedere diminuarea dozelor de quinapril sau orice tratament concomitent cu diuretice.

Neutropenia/agranulocitoza: La pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată, tratamentul cu IECA
s-a asociat rareori cu agranulocitoză sau supresie medulară; aceste reacții sunt mai frecvente la
pacienții cu insuficiență renală, mai ales dacă asociază o colagenoză vasculară cu utilizarea
concomitentă a imunosupresoarelor sau a altor medicamente care pot fi asociate cu
neutropenia/agranulocitoza. Pacienții trebuie instruiți să raporteze prompt orice semn de infecție (de
exemplu durere în gât, febră) deoarece acesta poate reprezenta un semn de neutropenie (vezi pct. 4.5).

Agranulocitoza a fost raportată rar în timpul tratamentului cu quinapril. Ca și în cazul celorlalți IECA,
trebuie avută în vedere monitorizarea periodică a numărului de leucocite la pacienții tratați cu
quinapril care suferă de colagenoze vasculare și/sau de boli renale.

Lupus eritematos sistemic: Diureticele tiazidice au fost incriminate în exacerbarea sau activarea
lupusului eritematos sistemic.

Sindromul Stevens-Johnson: Sindromul Stevens-Johnson a fost raportat la utilizarea tiazidelor.

Morbiditate și mortalitate fetală/neonatală: vezi pct. 4.6.

Insuficiența renală: Combinația quinapril/HCTZ trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu boală
renală severă. În afecțiuni renale severe, tiazidele pot crește azotemia iar în afecțiunile renale moderate
(clearance-ul creatininei 10-20 ml/min) tiazidele sunt în general ineficiente la acești pacienți, iar
efectul dozelor repetate ar putea fi cumulativ.

Experiența la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <10 ml/min) este
insuficientă. Înainte de tratamentul cu IECA, trebuie exclusă existența stenozei arteriale renale la
pacienții cu transplant renal.

Insuficiență cardiacă/Afecțiuni cardiace

Ca o consecință a inhibării sistemului renină-angiotensină-aldosteron, modificările funcției renale ar
putea fi accelerate la indivizii susceptibili. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă severă, a căror
funcție renală ar putea depinde de activitatea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, tratamentul cu
IECA poate determina oligurie și/sau azotemie progresivă și rareori, insuficiență renală acută și/sau
deces (vezi pct. 4.8).

Timul de înjumătățire plasmatică al quinaprilat este prelungit odată cu scăderea clearance-ului creatininei. Pacienții cu un clearance al creatininei < 60 ml/min necesită o doză inițială de medicament mai scăzută (vezi pct. 4.2.). Dozele la acești pacienți trebuie ajustate în funcție de răspunsul terapeutic; funcția renală va fi monitorizată cu atenție, cu toate că studiile inițiale nu au indicat că medicamentul ar produce o deteriorare suplimentară a acesteia.

Unii pacienți, cu hipertensiune sau insuficiență cardiacă, care aparent nu prezentau o afecțiune vasculară renală preexistentă, au dezvoltat creșteri (>1,25 ori față de limita superioară a valorilor normale) ale azotului ureic sanguin și ale creatininei serice, de obicei minore și tranzitorii, mai ales când quinaprilul a fost administrat concomitent cu un diuretic.

Creșteri ale uremiei și creatininei serice au fost observate la 2% și respectiv 2% dintre pacienții hipertensivi aflați sub monoterapie cu quinapril și la 4% și respectiv 3% dintre pacienții tratați cu quinapril/HCTZ. Aceste evenimente apar mai frecvent la pacienții cu afectare renală preexistentă. Uneori este necesară reducerea dozelor și/sau întreruperea unui diuretic și/sau quinapril. Evaluarea pacientului hipertensiv trebuie să includă întotdeauna și evaluarea funcției renale (vezi pct. 4.2).

Studiile clinice care au urmărit pacienți hipertensivi cu stenoză unilaterală sau bilaterală de arteră renală au evidențiat la o parte din aceștia, o creștere a concentrației plasmatice a azotului și a creatininei în urma tratamentului cu IECA. Aceste creșteri au fost aproape întotdeauna reversibile la întreruperea terapiei cu un IECA și/sau diuretic. La acești pacienți, funcția renală trebuie monitorizată în cursul primelor săptămâni de tratament (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică: Combinația quinapril/HCTZ trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică sau boală hepatică evolutivă, având în vedere că tratamentul cu tiazide poate determina alterări minore ale echilibrului hidroelectrolitic ce pot precipita coma hepatică. Quinaprilul se transformă rapid prin dezesterificare la quinaprilat, (principalul metabolit fiind quinapril diacid), care este un inhibitor potent al enzimei de conversie a angiotensinei, conform studiilor la om și animale. Metabolizarea quinaprilului în quinaprilat este dependentă în mod normal de esteraza hepatică. Concentrațiile de quinaprilat sunt diminuate la pacienții cu ciroză alcoolică datorită dezesterificării deficitare a quinaprilului.

În cazuri rare, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează sub forma unui icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă (în unele cazuri fatală). Pacienții care, în timpul tratamentului cu IECA, prezintă icter sau valori ale enzimelor hepatice crescute în mod evident, trebuie să întrerupă tratamentul cu asocierea quinapril/HCTZ și să primească îngrijire medicală corespunzătoare.

Modificări ale valorilor concentrației plasmatice a electroliților: Pacienții care urmează tratament cu quinapril/HCTZ trebuie monitorizați pentru semne de dezechilibru hidroelectrolitic indus de tiazide. La acești pacienți, este necesară determinarea periodică a concentrației plasmatice de electroliți (în special sodiu și potasiu). Ca și în cazul altor IECA, pacienții aflați în tratament doar cu quinapril pot avea concentrații plasmatice crescute ale potasiului. În studiile clinice, hiperkaliemia (potasiu plasmatic $\geq 5,8$ mmol/l) a fost evidențiată la aproximativ 2 % dintre pacienții tratați cu quinapril. În majoritatea cazurilor, valorile crescute ale potasiului plasmatic au fost izolate, ele normalizându-se în pofida continuării terapiei. Mai puțin de 0,1% dintre pacienți au întrerupt tratamentul datorită hiperkaliemiei. Factorii de risc pentru dezvoltarea hiperkaliemiei includ insuficiența renală, diabetul zaharat și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul, a suplimentelor de potasiu, a substituenților de sare care conțin potasiu sau a altor medicamente cunoscute pentru creșterea kaliemiei. Nu se recomandă adăugarea unui diuretic care economisește potasiu la combinația quinapril/HCTZ, care conține un diuretic.

Hipokaliemie: Pe de altă parte, tratamentul cu diuretice tiazidice se asociază cu hipokaliemie, hiponatremie și alcaloză hipocloremică. Aceste tulburări îmbracă uneori una sau mai multe din următoarele manifestări clinice: uscăciunea gurii, sete, slăbiciune, letargie, somnolență, agitație, dureri musculare sau crampe, oboseală musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie, greață,

confuzie, convulsii și vărsături. Hipokaliemia ar putea de asemenea, să crească reactivitatea și să exagereze răspunsul cardiac la efectele digitalele. Riscul de hipokaliemie este cel mai crescut la pacienții cu ciroză hepatică, la cei cu diureză forțată, la pacienții care au aport oral inadecvat de electroliți, precum și la pacienții care primesc concomitent tratament cu corticosteroizi sau corticotropină (ACTH) sau cu alte medicamente cunoscute pentru creșterea riscului de hipokaliemie indusă de diureticele tiazidice..

Hiperkaliemie: Medicamentele administrate concomitent care pot crește concentrația plasmatică de potasiu trebuie evaluate cu atenție. Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu conținut de potasiu fără consultarea în prealabil a medicului curant (vezi pct. 4.5).

Quinapril reduce secreția de aldosteron și de aceea asocierea cu hidroclorotiazidă poate minimiza hipokaliemia indusă de diuretic. Efectele antagoniste ale quinaprilului și ale hidroclorotiazidei asupra potasiului plasmatic se vor contrabalansa aproximativ la mulți dintre pacienți, astfel încât nu se va observa un efect net asupra potasiului plasmatic. La alții însă, unul sau altul dintre efecte ar putea fi predominant. Este necesară evaluarea concentrației plasmatică a electroliților, inițial și ulterior periodic, la intervale adecvate, pentru a detecta un posibil dezechilibru electrolitic.

Deficitul de clor secundar tratamentului tiazidic este în general ușor și necesită tratament specific numai în circumstanțe speciale (de exemplu, în afecțiuni hepatice sau renale).

Hiponatremia de diluție poate să apară la pacienții cu edeme expuși temperaturilor ridicate; tratamentul adecvat trebuie să fie mai degrabă restricția hidrică decât administrarea de sare, cu excepția rarelor cazuri în care hiponatremia pune în pericol viața. În depleția de sare propriu-zisă, terapia de elecție o reprezintă substituția adecvată.

Tiazidele scad excreția de calciu. La un număr mic de pacienți tratați prelungit cu tiazide au fost observate modificări patologice ale glandelor paratiroide, cu hipercalcemie și hipofosfatemie. Nu au fost raportate complicații mai severe ale hiperparatiroidismului (litiază renală, resorbție osoasă sau ulceratii peptice).

Tratamentul cu tiazide trebuie întrerupt înainte de efectuarea testelor de evaluare a funcției paratiroidiene.

Tiazidele cresc excreția renală de magneziu, acest lucru putând determina hipomagneziemie (vezi pct. 4.5).

Alte tulburări metabolice: Diureticele tiazidice cresc valorile concentrației plasmatică a colesterolului, trigliceridelor și acidului uric. Aceste efecte sunt de obicei minore, dar la pacienții susceptibili s-ar putea declanșa un episod de gută sau diabet manifest.

Diabetul: Hiperglicemia indusă de tiazide poate compromite controlul glicemiei. Depleția de potasiu seric crește intoleranța la glucoză. Monitorizați valoarea glicemiei și, dacă este necesar, administrați suplimentar potasiu pentru a menține o valoare adecvată a potasiului seric și ajustați medicația antidiabetică în funcție de necesități (vezi pct. 4.5).

Tratamentul cu IECA crește sensibilitatea la insulină, aceștia fiind asociați cu hipoglicemie la pacienții diabetici aflați în tratament cu insulină sau cu hipoglicemiantele orale. Controlul glicemic trebuie urmărit cu atenție, în mod special în prima lună de tratament cu un inhibitor ECA (vezi pct. 4.5).

Tusea: Tusea este o reacție adversă semnalată în tratamentul cu IECA, inclusiv pentru quinapril. În mod caracteristic, această tuse nu este productivă, este persistentă și se remite la întreruperea terapiei. Tusea indusă de IECA trebuie luată în considerare atunci când se face diagnosticul diferențial al tusei.

Chirurgie/Anestezie: Pacienții care sunt supuși unor intervenții chirurgicale majore sau anesteziei trebuie urmărit cu precauție, deoarece inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei blochează

formarea de angiotensină II secundară eliberării compensatorii de renină. Acest lucru ar putea duce la hipotensiune arterială care poate fi corectată prin expansiune volemică.

Litiu: În general, nu trebuie administrat litiu împreună cu diuretice. Medicamentele diuretice reduc clearance-ul renal al litiului și determină un risc crescut de intoxicație cu litiu (vezi pct. 4.5).

Miopie acută și Glaucom cu unghi închis secundar: Hidroclorotiazida, o sulfonamidă, poate provoca o reacție idiosincrazică ce determină miopie acută tranzitorie și glaucom cu unghi închis. Simptomele includ debutul acut al scăderii acuității vizuale sau durere oculară și de obicei apar într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul cu unghi închis acut netratat poate duce la pierderea definitivă a vederii. Tratamentul primar este întreruperea hidroclorotiazidei în cel mai scurt timp posibil. Dacă presiunea intraoculară rămâne incontrollabilă, trebuie luat în considerare un tratament prompt medical sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția glaucomului cu unghi închis acut pot include antecedente de alergii la sulfonamide sau peniciline.

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA): Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocaților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocații receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Informații pentru pacienți

Sarcină: Tratamentul cu IECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. În afară de cazul în care terapia cu IECA este considerată esențială, pacientele care plănuiesc să rămână însărcinate trebuie să urmeze tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță cunoscut pentru utilizarea în timpul sarcinii. Dacă este diagnosticată sarcina, tratamentul cu IECA trebuie întrerupt imediat și dacă este posibil trebuie instituită o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Angioedem: La inhibitorii enzimei de conversie, angioedemul, inclusiv edemul laringian, poate să apară, mai ales după prima doză. Pacienții trebuie preveniți ca în cazul apariției oricăror semne și simptome care sugerează angioedemul (edemul facial, al extremităților, la nivelul ochilor, buzelor sau limbii; dificultăți în înghițire sau respirație), să oprească imediat tratamentul cu quinapril/hidroclorotiazidă și să consulte medicul.

Hipotensiune arterială: Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze amețelile care apar în special în primele zile de tratament cu quinapril/hidroclorotiazidă. Dacă apare sincopă, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul până la consultarea medicului.

Toți pacienții trebuie preveniți că un consum redus de lichide, transpirațiile excesive sau deshidratarea pot duce la o scădere marcată a tensiunii arteriale, din cauza reducerii volemiei. Alte cauze care produc pierderea de lichide, cum sunt vărsăturile sau diareea, pot, de asemenea, duce la scăderea tensiunii arteriale; pacienții trebuie sfătuiți să consulte medicul.

Hiperkaliemie: Pacienții trebuie sfătuiți să nu folosească suplimente de potasiu sau substituenți de sare cu potasiu, fără să consulte medicul.

Neutropenie: Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat orice semne de infecție (de exemplu, dureri în gât, febră), deoarece acestea pot constitui complicații ale neutropeniei.

Intervenții chirurgicale/Anestezie: Pacienții planificați pentru intervenții chirurgicale și/sau anestezie trebuie sfătuiți să informeze medicul dacă se află în tratament cu un inhibitor al enzimei de conversie.

NOTĂ: Ca și în cazul altor medicamente, unele sfaturi pentru pacienți tratați cu quinapril/hidroclorotiazidă sunt utile. Aceste informații sunt destinate utilizării în siguranță și cu eficacitate a medicamentului și nu constituie o expunere a tuturor reacțiilor adverse sau efectelor terapeutice posibile.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază (Lapp) sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tetraciclina și alte medicamente care influențează nivelul de magneziu

Datorită prezenței carbonatului de magneziu în formularea farmaceutică, administrarea quinaprilului la voluntari sănătoși a redus absorbția tetraciclinei, în proporție de 28-37%, în cazul administrării concomitente. Se recomandă evitarea administrării concomitente cu tetraciclina. Această interacțiune trebuie avută în vedere atunci când se intenționează un tratament concomitent cu quinapril și tetraciclina.

Agenți care cresc nivelul de potasiu seric

Accuzide conține un diuretic tiazidic, care are tendința să crească excreția urinară a potasiului. De asemenea, conține un IECA, care tinde să conserve potasiul prin scăderea nivelului de aldosteron. Prin urmare nu este recomandată asocierea cu diuretice economizoare de potasiu sau cu suplimente de potasiu, deoarece aceasta poate crește nivelul seric al potasiului.

Alte diuretice

Accuzide conține un diuretic. Folosirea concomitentă a altor diuretice poate avea un efect aditiv. De asemenea, pacienții aflați în tratament cu diuretice, mai ales cu hipovolemie sau deplețiți de sare, pot avea o scădere excesivă a tensiunii arteriale la inițierea tratamentului sau la creșterea dozei de IECA.

Alte medicamente antihipertensive

Accuzide poate avea un efect aditiv atunci când este coadministrat cu alte antihipertensive: nitrați sau vasodilatatoare.

Chirurgie/anestezie

Deși nu sunt disponibile date care să indice o interacțiune între quinapril și anestezice hipotensive, asocierea trebuie făcută cu precauție la pacienții care urmează să fie supuși unor intervenții chirurgicale majore sau anesteziei, deoarece IECA blochează formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Aceasta poate conduce la hipotensiune, corectabilă prin expansiune volemică (vezi pct. 4.4).

Tiazidele pot scădea răspunsul arterial la noradrenalină. În chirurgia de urgență, agenții preanestezici și anestezici trebuie administrați în doze reduse. Tiazidele pot crește răspunsul la tubocurarine.

Litiu

În general, litiul nu va fi administrat în asociere cu diuretice. Diureticele reduc clearance-ul renal al litiului și cresc riscul de toxicitate a acestuia. Creșterea nivelurilor serice ale litiului și simptomele de toxicitate a litiului au fost raportate la pacienții care primesc o asociere de litiu și IECA, datorită pierderilor secundare de sodiu induse de acești agenți. Accuzide poate crește riscul de toxicitate cu litiu. Administrarea Accuzide impune precauție și se recomandă o monitorizare frecventă a nivelului seric al litiului.

Corticosteroidi, ACTH

A fost observată depleția electrolică intensă, în special hipokaliemie.

Antiinflamatoare non-steroidiene (AINS)

AINS inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxigenază 2 (COX2): La pacienții vârstnici, cu depleție volemică (inclusiv cei aflați în tratament cu diuretice) sau la cei cu funcție renală compromisă, la coadministrarea cu IECA, inclusiv quinapril, poate genera o deteriorare a funcției renale, până la insuficiență renală acută. Aceste efecte sunt de obicei reversibile. La pacienții la care este necesară administrarea concomitentă de IECA și AINS este necesară monitorizarea periodică a funcției renale. Efectul antihipertensiv al IECA, inclusiv quinapril, poate fi diminuat de AINS.

La unii pacienți, administrarea AINS poate scădea efectele diuretic, natriuretic și antihipertensiv ale diureticelor de ansă, ale diureticelor care economisesc potasiul sau ale celor tiazidice și pot reduce efectul antihipertensiv al IECA. Prin urmare, când Accuzide este asociat cu un AINS, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru a observa eficiența efectului Accuzide. Mai mult, a fost descris un efect aditiv asupra creșterii concentrației plasmatică a potasiului la administrarea AINS cu IECA, în timp ce funcția renală poate fi diminuată. Aceste fenomene sunt reversibile și apar mai ales la pacienții cu funcție renală compromisă.

Alte medicamente care cauzează angioedem: Pacienții aflați în tratament concomitent cu inhibitori de mTOR (de ex., temsirolimus) sau cu inhibitori de DPP-IV (de ex., vildagliptin) pot prezenta un risc crescut de angioedem. Inițierea tratamentului cu inhibitori de mTOR sau cu inhibitori de DPP-IV la un pacient aflat deja în tratament cu inhibitori ai ECA trebuie făcută cu precauție.

Inhibitori NEP

Utilizarea concomitentă a quinaprilului cu combinația sacubitril / valsartan este contraindicată, deoarece inhibarea concomitentă a neprilysin (NEP) și ACE poate crește riscul de angioedem. Administrarea combinației sacubitril / valsartan -nu trebuie începută înainte de 36 de ore de la administrarea ultimei doze din terapia cu quinapril. Terapia cu quinapril nu trebuie începută înainte de 36 de ore după ultima doză de sacubitril / valsartan (vezi pct 4.3 și 4.4). Utilizarea concomitentă a altor inhibitori NEP (de exemplu, racecadotril) și quinapril poate crește, de asemenea, riscul de angioedem (vezi pct 4.4).

Allopurinol, citostatice, imunosupresoare, corticosteroizi sistemici și procainamidă

Asocierea cu un IECA poate crește riscul de leucopenie.

Alcool, barbiturice și narcotice

Poate apărea accentuarea hipotensiunii ortostatice.

Medicamente asociate cu torsada vârfulor

Din cauza riscului potențial de hipokaliemie, este necesară precauție la coadministrarea hidroclorotiazidei cu medicamente precum glicozidele digitale sau medicamente asociate cu torsada vârfulor.

Antiacide

Antiacidele pot scădea biodisponibilitatea Accuzide.

Medicamente antidiabetice (antidiabetice orale și insulină)

La pacienții diabetici, IECA pot crește sensibilitatea la insulină și se pot asocia cu hipoglicemie la pacienții care sunt în tratament cu antidiabetice orale sau insulină. Controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție mai ales în prima lună de tratament cu IECA (vezi pct. 4.4).

Amine vasopresoare (de exemplu, norepinefrina): posibilă reducere a răspunsului la aminele presoare, dar nu suficient pentru a exclude utilizarea lor.

Rășini schimbătoare de anioni: Absorbția hidroclorotiazidei este diminuată în prezența rezinelor schimbătoare de anioni, cum sunt colestiramina și colestipolul. Doze unice din aceste rezine leagă hidroclorotiazida și îi reduc absorbția din tractul gastrointestinal cu până la 85%, respectiv 43%.

Alți agenți: Nu au apărut interacțiuni farmacocinetice importante din punct de vedere clinic, atunci când quinaprilul a fost utilizat concomitent cu propranolol, hidroclorotiazidă, digoxină sau cimetidină.

Efectul anticoagulant al unei doze unice de warfarină (măsurat prin timpul de protrombină) nu a fost modificat semnificativ de administrarea concomitentă de quinapril de două ori pe zi.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Inhibitori IECA:

Utilizarea IECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea IECA este contraindicată în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Datele epidemiologice referitoare la riscul de teratogenie ca urmare a expunerii la IECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea, o creștere ușoară a riscului nu poate fi exclusă. În afară de cazul în care terapia cu IECA este considerată esențială, pacientele care plănuiesc să rămână însărcinate trebuie supuse la tratamente antihipertensive alternative care au fost demonstrate a fi sigure pentru utilizarea în timpul sarcinii. Dacă este diagnosticată sarcina, tratamentul cu IECA trebuie întrerupt imediat și, în caz de nevoie, trebuie instituită o terapie alternativă.

Se cunoaște că expunerea la terapia cu IECA în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină induce fetotoxicitate (funcție renală redusă, oligohidramnios, retardarea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). În cazul expunerii la IECA începând cu al doilea trimestru al sarcinii, se recomandă monitorizarea ecografică a funcției renale și a craniului. Sugarii ale căror mame au urmat tratament cu IECA trebuie monitorizați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă:

Experiența cu hidroclorotiazidă în timpul sarcinii este limitată, mai ales în primul trimestru. Studiile la animale nu sunt suficiente. Hidroclorotiazida trece prin bariera placentară. Pe baza mecanismului farmacologic de acțiune a hidroclorotiazidei, utilizarea hidroclorotiazidei în al doilea și al treilea trimestru poate compromite perfuzia fetoplacentară și poate cauza efecte fetale și neonatale, precum icter, tulburare a echilibrului electrolitic și trombocitopenie. Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edem gestațional, hipertensiune arterială gestațională sau preeclampsie din cauza riscului de volum plasmatic redus și hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra cursului afecțiunii. Hidroclorotiazida nu se va folosi pentru hipertensiune arterială esențială la femeile gravide în afară de situațiile rare în care nu se pot folosi alte tratamente.

Alăptarea

Quinapril:

Datele limitate de farmacocinetică indică foarte mici concentrații în laptele matern. Deși aceste concentrații par să fie irelevante din punct de vedere clinic, utilizarea combinației Quinapril/HCTZ în timpul alăptării nu este recomandată pentru sugarii născuți prematur, și în primele săptămâni după naștere, din cauza riscului ipotetic de efecte cardiovasculare și renale, precum și din cauza faptului că nu există destule date clinice în acest sens.

În cazul sugarilor mai mari, utilizarea combinației Quinapril/HCTZ de către mame care alăptează poate fi luată în considerare în condițiile în care acest tratament este necesar pentru mame, iar sugarii sunt monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse.

Hidroclorotiazidă:

Hidroclorotiazida este excretată în laptele uman în cantități mici. Tiazidele în doze mari care cauzează diureză intensă pot inhiba producerea laptelui. Nu se recomandă utilizarea Accuzide în timpul alăptării. Dacă Accuzide este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie menținute la un nivel cât mai scăzut.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Accuzide poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje mai ales la inițierea tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Combi-nația quinapril/HCTZ a fost evaluată din punct de vedere al siguranței la 1571 de pacienți, în studii clinice controlate sau necontrolate. În studiile clinice cu combinația quinapril/HCTZ nu a fost depistată nici o reacție adversă specifică combinației. Evenimentele adverse apărute s-au limitat la cele observate anterior în tratamentul cu quinapril și hidroclorotiazidă. În studiile controlate, cele mai frecvente reacții adverse raportate de cel puțin 1% dintre pacienții cu toate tipurile de combinații quinapril/hidroclorotiazidă au fost cefalee (6,7%), amețeli (4,8%), tuse (3,2%) și oboseală (2,9%). Trebuie menționat că de obicei, tusea este neproductivă, persistentă și se remite odată cu întreruperea tratamentului. În general, reacțiile adverse au fost ușoare și tranzitorii, fără a se depista vreo legătură între acestea și vârstă, sex, rasa pacientului sau durata terapiei. (vezi pct. 4.4, Angioedemul și Hipotensiunea). Întreruperea tratamentului datorită reacțiilor adverse a fost necesară la aproximativ 2% dintre pacienți. Cefaleea (0,5%) a fost cea mai frecventă cauză a întreruperii terapiei, urmată de tuse și greață și/sau vărsături. (0,2%). Reacțiile adverse care au apărut la $\geq 1\%$ dintre pacienții tratați cu quinapril/HCTZ în studiile controlate, sunt prezentate mai jos (N = 943).

Procentul de pacienți din studiile controlate

	Quinapril/HCTZ N = 943	Placebo N = 100
Cefalee	6,7	30
Amețeli	4,8	4
Tuse	3,2	2
Oboseală	2,9	3
Mialgii	2,4	5
Infecții virale	1,9	4
Rinită	2	3
Greață și/sau vărsături	1,8	6
Dureri abdominale	1,7	4
Dureri lombare	1,5	2
Diaree	1,4	1
Infecții ale tractului respirator superior	1,3	4
Insomnie	1,2	2
Somnolență	1,2	0
Bronșită	1,2	1
Dispepsie	1,2	2
Astenie	1,1	1
Faringită	1,1	2
Vasodilatație	1	1
Vertij	1	2
Durere toracică	1	2

Au fost observate și raportate următoarele reacții adverse în timpul tratamentului cu combinația quinapril/HCTZ, cu următoarele frecvențe: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$); foarte rare ($\leq 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări:

Frecvente - bronșită, infecția tractului respirator superior, faringită*, rinită*

Mai puțin frecvente – infecție virală, infecția tractului urinar, sinuzită

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență „necunoscută”: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase) §

Tulburări hematologice și limfatice:

Cu frecvență necunoscută – agranulocitoză**, anemie hemolitică*[∞], neutropenie**, trombocitopenie*, eozinofilie*

Tulburări ale sistemului imunitar:

Cu frecvență necunoscută: reacții anafilactoide*

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente – hiperkalemie**, gută*, hiperuricemie*

Mai puțin frecvente – intoleranță la glucoză

Tulburări psihice:

Frecvente - insomnie*

Mai puțin frecvente – stare de confuzie*, depresie*, nervozitate*

Tulburări ale sistemului nervos:

Frecvente – amețeli*, dureri de cap*, somnolență*

Mai puțin frecvente – atac ischemic tranzitoriu*, sincopă*, parestezii*, disgeuzie*

Rare - tulburări de echilibru

Cu frecvență necunoscută - accident vascular cerebral*

Tulburări oculare:

Mai puțin frecvente - ambliopie*

Foarte rare - vedere încețoșată*

Cu frecvență necunoscută – miopie acută și glaucom acut cu unghi închis, efuziune coroidiană

Tulburări acustice și vestibulare:

Mai puțin frecvente - vertij*, tinitus*

Tulburări cardiace:

Frecvente – angină pectorală**, palpitații*, tahicardie*

Mai puțin frecvente - infarct miocardic*

Cu frecvență necunoscută - aritmie

Tulburări vasculare:

Frecvente - vasodilatație*

Mai puțin frecvente -, hipotensiune arterială*

Cu frecvență necunoscută -, hipotensiune arterială posturală*,

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:

Frecvente - tuse*

Mai puțin frecvente – dispnee, *, gât uscat

Rare – pneumonie eozinofilică**, obstrucția căilor respiratorii superioare prin angioedem (cu potențial letal)*

Cu frecvență necunoscută - bronhospasm*

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente – vărsături*, diaree*, dispepsie*, dureri abdominale*, greață*

Mai puțin frecvente – xerostomie*, flatulență*,

Rare - constipație, glosită

Foarte rare – ileus*, angioedem al intestinului subțire

Cu frecvență necunoscută - pancreatită*

Tulburări hepato-biliare:

Cu frecvență necunoscută – hepatită*, icter colestatic*

Afecțiuni cutanate sau ale țesutului subcutanat:

Mai puțin frecvente – alopecie*, reacții de fotosensibilitate*, prurit*, erupții cutanate tranzitorii*, angioedem**, hiperhidroză**

Rare – Afecțiunile cutanate pot fi asociate cu febră, dureri musculare și articulare (mialgie, artralgie, artrită), inflamație vasculară (vasculită), dermatită psoriaziformă*

Foarte rare – urticarie*

Cu frecvență necunoscută – necroliză epidermică toxică*, eritem multiform*, dermatită exfoliativă*, pemfigus*, purpură, sindrom Stevens-Johnson (HCTZ)*

Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv:

Frecvente - dureri de spate*, mialgie*

Mai puțin frecvente – artralgi*

Cu frecvență necunoscută – lupus eritematos sistemic

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Mai puțin frecvente - insuficiență renală*, proteinurie

Cu frecvență necunoscută - nefrită tubulointerstițială

Tulburări ale aparatului genital și sânului:

Mai puțin frecvente - disfuncție erectilă*

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:

Frecvente – fatigabilitate *, astenie*, dureri la nivelul toracelui*

Mai puțin frecvente - edem generalizat**, pirexie*, edeme periferice*

Cu frecvență necunoscută – serozită

Investigații diagnostice:

Frecvente - creatinină serică crescută*, uremie crescută*†

Cu frecvență necunoscută - colesterolemie crescută *, nivel crescut al trigliceridelor în sânge*, hematocrit scăzut*, enzimă hepatică crescută, bilirubină crescută în sânge, nivel crescut al anticorpilor antinucleari*, rată crescută a sedimentării hematiilor

† Aceste creșteri sunt mai probabile la pacienții supuși la terapie diuretică concomitentă decât la pacienții cărora li se administrează quinapril în monoterapie. Aceste creșteri observate sunt deseori reversibile în timpul terapiei continuate.

* Reacții adverse asociate cu componenta de quinapril, frecvența observată în timpul administrării combinației quinapril/HCTZ.

** Reacții adverse asociate cu componenta de quinapril, frecvența observată pentru quinapril, reacțiile adverse nu sunt asociate cu componenta quinapril/HCTZ.

∞ La pacienții cu deficiență congenitală de G-6-PDH, au fost raportate cazuri individuale de anemie hemolitică.

[§] Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Siguranța tratamentului cu quinapril a fost evaluată la 4960 voluntari sănătoși și pacienți, care au tolerat bine acest medicament. Dintre aceștia, 3203 pacienți, dintre care 655 vârstnici, au participat la

studii clinice controlate. Siguranța pe termen lung a quinaprilului a fost evaluată la peste 1400 de pacienți tratați pe o perioadă de minim un an.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare (vezi detaliile de mai jos):

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu există date disponibile referitoare la consecințele supradozajului quinapril/HCTZ la om. DL₅₀ a combinației quinapril/HCTZ se înscrie între 1063/664 și 4640/2896 mg/kg la șoareci și șobolani.

Cele mai probabile manifestări clinice pot fi simptomele provocate de supradozajul de quinapril în monoterapie, cum sunt hipotensiunea arterială severă, care se tratează de obicei prin administrarea perfuziilor cu ser fiziologic.

Cele mai frecvente semne și simptome asociate supradozajului cu hidroclorotiazidă în monoterapie sunt cele datorate depleției electrolitice (hipokaliemie, hipocloremie, hiponatremie) și deshidratării, consecință a diurezei excesive. Dacă s-a administrat anterior digitală, hipokaliemia poate accentua aritmiile cardiace.

Nu sunt disponibile informații specifice cu privire la tratamentul supradozajului quinapril/HCTZ. Hemodializa și dializa peritoneală au un efect redus asupra eliminării de quinapril și de quinaprilat.

Tratamentul este simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale, conform normelor stabilite de asistență medicală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Combinații de inhibitori ai ECA. Inhibitori ai ECA și diuretice-combinații; codul ATC: C09BA06.

Comprimatele cu quinapril/hidroclorotiazidă reprezintă o combinație fixă care asociază un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, clorhidratul de quinapril, cu un diuretic, hidroclorotiazida (HCTZ).

În studiile clinice, administrarea concomitentă a quinaprilului și hidroclorotiazidei a determinat o reducere mai mare a tensiunii arteriale decât fiecare dintre agenți în parte. Administrarea concomitentă a quinaprilului și a hidroclorotiazidei nu are nici un efect asupra farmacocineticii fiecăruia dintre medicamente.

Ca rezultat al efectului său diuretic, hidroclorotiazida crește activitatea reninică plasmatică (ARP), crește secreția de aldosteron, reduce potasiul plasmatic și crește pierderile urinare de potasiu. Administrarea quinaprilului inhibă sistemul renină-angiotensină-aldosteron și tinde să atenueze scăderea potasemiei indusă de hidroclorotiazidă.

Mecanism de acțiune

Quinaprilul este rapid deesterificat la quinaprilat (quinapril diacid, principalul metabolit), care în studiile non-clinice și clinice s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Enzima de conversie a angiotensinei este o peptidil-dipeptidază care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensina II cu proprietăți vasoconstrictoare, care este implicată în funcția și controlul vascular prin mai multe mecanisme diferite, printre care și stimularea secreției de aldosteron din corticala suprarenalei. Mecanismul de acțiune al quinaprilului la om și animale este acela de a inhiba activitatea enzimei de conversie circulante și tisulare, reducând în felul acesta activitatea vasopresoare și secreția de aldosteron. Anularea feed-back-ului negativ exercitat de angiotensina II asupra secreției de renină determină creșterea activității reninice plasmatice (ARP).

Cu toate că mecanismul principal al efectului antihipertensiv al quinaprilului este considerat a fi acțiunea sa asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, produsul își exercită acțiunile antihipertensive chiar și la pacienții cu nivel redus de renină. S-a dovedit că monoterapia cu quinapril are un efect antihipertensiv eficace la toate rasele studiate, deși eficacitatea a fost oarecum mai redusă la populația de culoare (categorie în care predomină renina scăzută) decât la celelalte rase. Enzima de conversie a angiotensinei este identică cu kininaza II, o enzimă care degradează bradikinina, un peptid puternic vasodilatator; măsura în care nivele crescute ale bradikininei ar juca un rol în efectul terapeutic al quinaprilului rămâne a fi elucidat.

În studiile la animale, efectul antihipertensiv al quinaprilului a depășit ca durată efectul inhibitor asupra enzimei de conversie circulante, în timp ce inhibiția enzimei de conversie tisulare a fost corelată mai strâns cu durata efectelor antihipertensive.

Administrarea de 10 până la 80 mg de quinapril pacienților cu hipertensiune arterială ușoară până la severă a determinat diminuarea atât a tensiunii arteriale în clinostatism cât și a celei ortostatice, cu un efect minim asupra frecvenței cardiace. Acțiunea antihipertensivă începe după mai puțin de o oră, efectele maxime înregistrându-se după două până la patru ore de la administrare. Obținerea eficienței maxime de reducere a tensiunii arteriale poate necesita la unii pacienți până la două săptămâni de tratament. La dozele recomandate, efectele antihipertensive se mențin la majoritatea pacienților, pe parcursul intervalului de 24 de ore dintre administrări și continuă în timpul terapiei de lungă durată.

Evaluările hemodinamice efectuate la pacienții cu hipertensiune indică faptul că reducerea tensiunii arteriale produsă de quinapril este însoțită de reducerea rezistenței totale periferice și a rezistenței vasculare renale, în timp ce frecvența cardiacă, indexul cardiac, fluxul sanguin renal, rata filtrării glomerulare și fracția de filtrare suferă modificări minime sau rămân constante.

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică.

Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse.

Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Mecanismele care stau la baza acțiunii antihipertensive a diureticelor nu sunt cunoscute. În timpul administrării cronice a acestor produse, rezistența vasculară periferică este redusă, dar acest lucru ar putea fi secundar modificărilor balanței sodice.

Hydroclorotiazida este un diuretic care acționează direct asupra rinichiului, crescând excreția de sodiu și de clor, împreună cu un volum corespunzător de apă. De asemenea, hidroclorotiazida crește eliminarea potasiului și a bicarbonatului și reduce eliminarea calciului. Tratamentul cronic cu hidroclorotiazidă crește ARP de două până la șase ori.

După administrarea orală de hidroclorotiazidă, diureza începe în primele două ore, efectul este maxim la aproximativ patru ore și se menține între șase și douăsprezece ore. Hidroclorotiazida este eliminată nemodificată de rinichi. Atunci când se monitorizează valorile concentrației plasmatice pe o perioadă de 24 de ore, se observă un timp de înjumătățire plasmatică care variază între 4 și 15 ore. Cel puțin 61% din doza administrată pe cale orală este eliminată nemodificată în decurs de 24 de ore.

Hidroclorotiazida traversează placentă, dar nu și bariera hemato-encefalică.

Tratamentul concomitent cu diureticele tiazidice determină o scădere a tensiunii arteriale superioară celei produse de oricare dintre agenții antihipertensivi administrați separat.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asocieră între HCTZ și NMSC, dependentă de doza cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71 533 de cazuri de BCC și din 8 629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1 430 833 și respectiv 172 462. Dozele mari de HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (Î 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (Î 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asocieră între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63 067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (Î 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25 000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100 000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În urma administrării orale, concentrațiile maxime ale quinaprilului plasmatic sunt atinse în mai puțin de o oră. Pe baza recuperării quinaprilului și a metaboliților săi în urină, se apreciază că gradul de absorbție este de aproximativ 60%. Absorbția hidroclorotiazidei este puțin mai lentă (1 până la 2,5

ore) și în proporție mai mare (50-80%). 38% din quinaprilul administrat pe cale orală este disponibil la nivel sistemic sub formă de quinaprilat. Quinaprilul are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ o oră. Concentrațiile maxime de quinaprilat se ating la aproximativ două ore de la administrarea dozei orale de quinapril. Quinaprilatul este eliminat în principal, prin excreție renală și are un timp de înjumătățire efectiv de acumulare de trei ore. Atât quinaprilul, cât și quinaprilatul, circulă în plasmă legat de proteine în proporție de 97%.

La pacienții cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică al quinaprilatului crește pe măsură ce clearance-ul creatininei se reduce. Studiile farmacocinetice efectuate la pacienții cu boală renală în stadiul terminal cu hemodializă cronică sau cu dializă peritoneală continuă în ambulator, indică faptul că dializa are un efect redus în eliminarea quinaprilului și a quinaprilatului. Eliminarea quinaprilatului este redusă și la pacienții vârstnici (peste 65 de ani) și se corelează bine cu nivelul funcției lor renale. (A se vedea secțiunea 4.2.)

Studiile efectuate la șobolani arată că quinaprilul și metaboliții săi nu traversează bariera hemato-encefalică.

Farmacocinetica la vârstnici

Pacienții în vârstă au valori crescute ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și ale concentrației maxime ale quinaprilatului, în comparație cu valorile observate la pacienții tineri; acest lucru pare a fi legat mai mult de scăderea funcției renale decât de vârsta propriu-zisă. Din numărul total de pacienți care au primit quinapril/HCTZ în studiile clinice, 15% au avut vârste de 65 de ani sau mai mult, iar 1,5% au avut 75 de ani sau mai mult. Nu s-au observat diferențe semnificative pe ansamblu între acești pacienți și cei mai tineri în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța terapiei. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă existența unei sensibilități individuale mai mari la unii dintre vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au desfășurat studii la animale care să cerceteze efectele carcinogene, mutagene sau cele asupra funcției de reproducere pentru quinapril/HCTZ.

Clorhidratul de quinapril nu s-a dovedit carcinogen la șoarecii sau la șobolani cărora li s-au administrat doze de până la 75 sau chiar 100 mg/kg/zi (de 50, respectiv 60 de ori doza maximă zilnică admisă la oameni) timp de 104 săptămâni. Nici quinaprilul și nici quinaprilatul nu au avut efecte mutagene în testele bacteriene Ames cu sau fără activare metabolică. În următoarele studii de toxicologie genetică cu quinapril, rezultatele au fost negative: mutații punctiforme în celule de mamifere *in vitro*, transferul de cromatide pereche în culturile de celule de mamifere, testul micronucleilor la șoarece, aberații cromozomiale *in vitro* în culturile de celule pulmonare V79, precum și în studiul citogenetic *in vivo* cu măduvă osoasă de șobolan. Nu s-au evidențiat reacții adverse asupra fertilității și funcției de reproducere la șobolani care au primit doze de până la 100 mg/kg și zi (de 60 de ori doza maximă la oameni).

Nu au fost observate efecte fetotoxice sau teratogene la șobolani care au primit doze de până la 300 mg/kg și zi (de 180 de ori doza maximă zilnică la oameni), în ciuda toxicității materne la 150 mg/kg și zi. Greutatea puilor a fost redusă în cazul șobolanilor cărora li s-au administrat în timpul gestației tardive și alăptării doze de 25 mg/kg și zi sau mai mari. Quinaprilul nu a fost teratogen la iepure; cu toate acestea, după cum a fost remarcat și la ceilalți IEC, toxicitatea maternă și embriotoxicitatea au fost observate la unii iepuri chiar și la doze de 0,5 mg/kg și zi, respectiv 1 mg/kg și zi.

Hidroclorotiazida nu a fost mutagenă în testele microbiene Ames *in vitro* la o concentrație maximă de 5 mg/placă, utilizându-se tulpini TA98 și TA100. Eșantioanele de urină de la pacienții tratați cu hidroclorotiazidă nu au avut acțiune mutagenică în testele Ames. Hidroclorotiazida a indus transferul de cromatide pereche, dar nu și aberații cromozomiale pe celulele ovariene de hamster chinezesc, cu sau fără activare metabolică. Hidroclorotiazida în concentrații mari a indus mutații în celulele

limfomatoase de șoarece. Capacitatea unui număr de medicamente de a induce non-disjunția și fenomenul de crossing over a fost măsurată utilizând *Aspergillus nidulans*. Un mare număr de medicamente, printre care și hidroclorotiazida, au indus non-disjunția.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

lactoză monohidrat,
carbonat de magneziu greu,
povidonă,
crospovidonă,
stearat de magneziu,

Film

hipromeloză 3 cP,
dioxid de titan (E 171),
hidroxipropilceluloză,
macrogol 400,
hipromeloză 50 cP,
oxid roșu de fer (E 172),
oxid galben de fer (E 172),
ceară Candelilla.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din Al/PVC-Al-OPA a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PFIZER EUROPE MA EEIG,
Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accuzide
11497/2019/01

Accuzide Forte
11498/2019/01

Accuzide Forte Plus
11499/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.