

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ACCUPRO 5, 5 mg, tabletki powlekane
ACCUPRO 10, 10 mg, tabletki powlekane
ACCUPRO 20, 20 mg, tabletki powlekane
ACCUPRO 40, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

ACCUPRO 5: Każda tabletki powlekana zawiera 5,416 mg chinaprylu chlorowodorku (co odpowiada 5 mg chinaprylu).

ACCUPRO 10: Każda tabletki powlekana zawiera 10,832 mg chinaprylu chlorowodorku (co odpowiada 10 mg chinaprylu).

ACCUPRO 20: Każda tabletki powlekana zawiera 21,664 mg chinaprylu chlorowodorku (co odpowiada 20 mg chinaprylu).

ACCUPRO 40: Każda tabletki powlekana zawiera 43,328 mg chinaprylu chlorowodorku (co odpowiada 40 mg chinaprylu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana produktu ACCUPRO 5 zawiera 38 mg laktozy.

Każda tabletki powlekana produktu ACCUPRO 10 zawiera 76 mg laktozy.

Każda tabletki powlekana produktu ACCUPRO 20 zawiera 33,33 mg laktozy.

Każda tabletki powlekana produktu ACCUPRO 40 zawiera 66,67 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

ACCUPRO 5 to białe, owalne tabletki powlekane oznaczone symbolem „5” po obu stronach tabletki oraz posiadające rowek umożliwiający podzielenie tabletki na połowę.

ACCUPRO 10 to białe, trójkątne tabletki powlekane oznaczone symbolem „10” po jednej stronie tabletki oraz posiadające rowek umożliwiający podzielenie tabletki na połowę.

ACCUPRO 20 to białe, okrągłe tabletki powlekane oznaczone symbolem „20” po jednej stronie tabletki oraz posiadające rowek umożliwiający podzielenie tabletki na połowę.

ACCUPRO 40 to czerwone, owalne tabletki powlekane oznaczone symbolem „40” po jednej stronie tabletki i „PD535” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- *Nadciśnienie tętnicze samoistne*

Chinapryl jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Chinapryl jest skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w monoterapii jak również w skojarzeniu z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów i lekami beta-adrenolitycznymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zastoinowa niewydolność serca

Chinapryl jest skuteczny w leczeniu zastoinowej niewydolności serca, podawany w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Monoterapia: Zalecana dawka początkowa chinaprylu u pacjentów nieprzyjmujących leków moczopędnych wynosi 10 mg lub 20 mg na dobę. W zależności od skuteczności leczenia dawka może być zwiększana (przez podwajanie) do dawki podtrzymującej 20 mg lub 40 mg na dobę, zwykle podawanej jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych. Zmiany dawkowania należy dokonywać w przerwach czterotygodniowych. Długotrwała kontrola ciśnienia tętniczego jest osiągnięta u większości pacjentów przyjmujących jedną dawkę produktu leczniczego na dobę. U pacjentów stosowano maksymalne dawki chinaprylu do 80 mg na dobę.

Leczenie w skojarzeniu z lekami moczopędnymi: U pacjentów, którzy kontynuują leczenie lekami moczopędnymi początkowa dawka chinaprylu wynosi 5 mg. Dawkę tę należy zwiększać (w sposób opisany powyżej), aż do osiągnięcia zadowalającej reakcji klinicznej.

Patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1.

Zastoinowa niewydolność serca

Chinapryl jest wskazany jako lek pomocniczy, do stosowania w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy. Zalecana dawka początkowa u pacjentów z niewydolnością serca wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę. Po podaniu produktu ACCUPRO pacjenta należy uważnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia objawów hipotonii. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę chinaprylu można zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej wynoszącej zazwyczaj 10 mg do 40 mg na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych wraz z dotychczas stosowanymi lekami.

Zaburzenie czynności nerek: właściwości farmakokinetyczne wskazują, że eliminacja chinaprylu jest zależna od wydolności nerek. Zalecana dawka początkowa chinaprylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny 30 - 60 ml/ml wynosi 5 mg, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min wynosi 2,5 mg. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, chinapryl może być podawany od dnia następnego w schemacie dwóch dawek na dobę. Jeśli nie występują objawy hipotonii lub istotnego zaburzenia czynności nerek, dawkę można zwiększać w odstępach tygodniowych, do czasu wystąpienia oczekiwanego skutku leczenia.

Na podstawie danych klinicznych i farmakokinetycznych proponuje się następujące dawkowanie chinaprylu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Maksymalna zalecana dawka początkowa (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*

*w chwili obecnej brak wystarczających danych pozwalających na określenie zalecanej dawki chinaprylu u pacjentów hemodializowanych z powodu ciężkiej niewydolności nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chinaprylu jest podobny do występującego u osób młodszych. Zalecaną dawką początkową chinaprylu u pacjentów w wieku podeszłym jest 10 mg raz na dobę, dawka ta może być zwiększana, aż do osiągnięcia pożądanej reakcji klinicznej.

Stosowanie u dzieci: dostępne dane zostały opisane w punktach 5.1 oraz 5.2, jednak brak zaleceń odnośnie dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na chinapryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE);
- dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6);
- zwężenie drogi odpływu krwi z lewej komory serca;
- jednoczesne stosowanie produktu leczniczego ACCUPRO z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu ACCUPRO nie należy stosować u pacjentów ze zwężeniem aorty.

Reakcje nadwrażliwości

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

Objawowe niedociśnienie

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 wewnątrznaczyniowa, np. na skutek: przyjmowania leków moczopędnych, stosowania diety z małą ilością soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo ciężkiego nadciśnienia zależnego od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Jeżeli wystąpi objawowe niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć na plecach, a w razie potrzeby podać sól fizjologiczną we wlewie dożylnym. Wystąpienie przejściowego niedociśnienia nie stanowi przeciwwskazania do dalszego stosowania produktu, jednakże w takim przypadku należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki chinaprylu lub jednocześnie stosowanego leku moczopędnego.

U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, u których istnieje zwiększone ryzyko nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, leczenie produktem ACCUPRO należy rozpocząć od zalecanej dawki pod ścisłym nadzorem lekarza; pacjentów należy dokładnie kontrolować przez pierwsze 2 tygodnie leczenia i za każdym razem, gdy zwiększana jest dawka produktu.

Podobne środki ostrożności dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo – mózgowy.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

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

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

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek należy monitorować czynność nerek, jeśli jest to wskazane, natomiast w większości przypadków czynność nerek nie ulegnie zmianie lub ulega poprawie.

Okres półtrwania chinaprylatu (czynny metabolit chinaprylu) wydłuża się w miarę zmniejszania się klirensu kreatyniny. Pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min wymagają mniejszej dawki początkowej chinaprylu (patrz punkt 4.2). U takich pacjentów dawkę należy zwiększać w zależności od reakcji na leczenie oraz należy monitorować czynność nerek, chociaż wstępne badania nie wskazują, że chinapryl powoduje dalsze pogorszenie czynności nerek.

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaobserwowano zwiększenie stężenia mocznika 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) lekami moczopędnymi. U takich pacjentów należy monitorować czynność nerek przez pierwsze kilka tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, bez jawnej uprzedniej choroby nerek, wystąpiło, zazwyczaj niewielkie i przemijające, zwiększenie (>1,25 górnej granicy normy) stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza gdy chinapryl podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy zaobserwowano odpowiednio u 2% i 2% pacjentów stosujących chinapryl w monoterapii oraz u 4% i 3% pacjentów stosujących chinapryl w połączeniu z hydrochlorotiazylem. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń jest większe u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania leków moczopędnych i (lub) chinaprylu.

Doświadczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) jest niewystarczające. Nie zaleca się zatem stosowania produktu u tych pacjentów.

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, w tym między innymi podanie podskórne 0,3 - 0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryny) 1:1000.

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

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

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

Obrzęk naczynioruchowy jelit

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

Różnice etniczne

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

Neutropenia/Agranulocytoza

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z wystąpieniem agranulocytozy i zahamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, zaburzenia te jednak występowały częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza, jeśli towarzyszyła mu kolagenoza.

Agranulocytozę rzadko opisywano podczas leczenia chinaprylem. Należy rozważyć kontrolowanie liczby krwinek białych, szczególnie u pacjentów z kolagenozą i (lub) zaburzeniami czynności nerek.

Odczulanie

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, którzy poddawani byli odczulaniu jadem owadów błonkoskrzydłych, występowały długotrwałe, zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć czasowo odstawiając inhibitory ACE, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania produktu.

Hemodializa i afereza LDL

U pacjentów poddawanych hemodializoterapii z zastosowaniem błon poliakrylonitrylowych o dużej przepuszczalności ("AN69") i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego należy unikać takiego skojarzenia, stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub błonę dializacyjną innego typu. Podobne reakcje obserwowano u pacjentów poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z siarczanem dekstranu. W związku z tym, podczas stosowania inhibitorów ACE nie należy stosować powyższej metody.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu i leków moczopędnych, ponieważ niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą prowadzić do śpiączki wątrobowej. Przekształcenie chinaprylu w chinaprylat zależy od esterazy wątrobowej. Stężenie chinaprylatu u pacjentów z marskością alkoholową wątroby jest zmniejszone z powodu zaburzeń destryfikacji chinaprylu.

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

Kaszel

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

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).

Hiperkaliemia i leki moczopędne oszczędzające potas

U pacjentów przyjmujących chinapryl w monoterapii może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Chinapryl podawany jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zmniejszać hipokaliemię wywołaną przez te leki. Ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania takiego leczenia skojarzonego i monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz *Objawowe niedociśnienie*, powyżej oraz punkt 4.5).

Pacjenci z cukrzycą

Inhibitory ACE mogą zwiększać wrażliwość na insulinę co jest związane z występowaniem hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą przyjmujących doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę. Podczas pierwszych miesięcy leczenia inhibitorem ACE należy dokładnie monitorować glikemię (patrz punkt 4.5).

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 inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetracyklina i inne produkty lecznicze wchodzące w interakcję z magnezem

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

Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie gdy leczenie to rozpoczęto niedawno, może występować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu leczenia chinaprylem. Działanie hipotensyjne pierwszej dawki chinaprylu może być zmniejszone poprzez odstawienie leków moczopędnych na kilka dni przed rozpoczęciem terapii. Jeśli nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, należy podać mniejszą dawkę początkową chinaprylu. Pacjentów kontynuujących przyjmowanie leków moczopędnych należy ściśle kontrolować, nie krócej niż przez 2 godziny, po podaniu dawki początkowej chinaprylu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy

Chinapryl, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, może powodować zmniejszenie stężenia aldosteronu, co z kolei może prowadzić do niewielkiego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność oraz monitorować stężenie potasu w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli zawierającymi potas.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

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

Lit

U pacjentów leczonych jednocześnie litem i inhibitorem ACE zgłaszano zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksycznego działania litu, na skutek zwiększonego wydalania sodu spowodowanego przez te produkty. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu ACCUPRO i litu oraz monitorować stężenie litu w surowicy.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności litu.

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

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 zmniejszone przez stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Złoto

U pacjentów jednocześnie stosujących preparaty złota do wstrzykiwań (np. aurotiojabłeczian sodu) oraz inhibitory ACE rzadko obserwowano występowanie reakcji podobnych do objawów występujących po podaniu azotanów (zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty oraz niedociśnienie).

Inhibitory mTOR lub DPP-IV:

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

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

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii (patrz punkt 4.4).

Alkohol, barbiturany, opioidy

Mogą nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Może wystąpić działanie addytywne lub wzmocnienie działania.

Inne produkty lecznicze

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg atorwastatyny i 80 mg chinaprylu nie powodowało istotnych zmian właściwości farmakokinetycznych atorwastatyny w stanie stacjonarym.

Leki zubożniające

Leki zubożniające mogą zmniejszyć biodostępność produktu ACCUPRO.

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 monitorować glikemię, szczególnie podczas pierwszego miesiąca leczenia z zastosowaniem inhibitora ACE (patrz punkt 4.4).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna (RAA)

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1). Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie elektrolitów u pacjentów leczonych produktem ACCUPRO oraz innymi produktami leczniczymi, które wpływają na układ RAA.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w czasie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Jeśli dalsze stosowanie terapii inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

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

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

Karmienie piersią

Nieliczne dane farmakokinetyczne wykazały bardzo małe stężenia w ludzkim mleku (patrz punkt 5.2). Mimo iż stężenia te nie wydają się mieć znaczenia klinicznego, w okresie karmienia piersią nie zaleca się stosowania chinaprylu u wcześniaków 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 chinaprylu podczas karmienia piersią należy rozważyć jeśli matka wymaga leczenia i dziecko jest obserwowane pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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 ($\leq 1/10\ 000$)

Nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Do najczęstszych działań niepożądanych zaobserwowanych w badaniach klinicznych należały: ból głowy (7,2%), zawroty głowy (5,5%), kaszel (3,9%), zmęczenie (3,5%), katar (3,2%), nudności i (lub) wymioty (2,8%) oraz bóle mięśni (2,2%).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Nieznana	Neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego Nieznana	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	Hiperkaliemia
Zaburzenia psychiczne Często Niezbyt często	Bezsenna Nerwowość, depresja, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego Często Niezbyt często Rzadko Nieznana	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja Senność, przemijający atak niedokrwienny (TIA) Zaburzenia równowagi, omdlenia Incydent naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia oka Niezbyt często Bardzo rzadko	Niedowidzenie Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika Niezbyt często	Szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca Niezbyt często	Kołatanie serca, dławica piersiowa, tachykardia, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbyt często Nieznana	Niedociśnienie Rozszerzenie naczyń krwionośnych Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często Niezbyt często Rzadko	Kaszel, duszność Suchość w gardle Eozynofilowe zapalenie płuc

Nieznana	Skurcz oskrzeli W pojedynczych przypadkach, obrzęk naczynioruchowy obejmujący górne drogi oddechowe powodował niedrożność dróg oddechowych (niekiedy zakończoną zgonem)
Zaburzenia żołądka i jelit Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej, wzdęcia Zaburzenia smaku, zaparcia, zapalenie języka Niedrożność jelit, obrzęk naczynioruchowy jelit Zapalenie trzustki*
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych Nieznana	Żółtaczka, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Nieznana	Świąd, wysypka, zwiększona potliwość, obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca Wykwit łuszczycopodobny Zespół Stevensa- Johnsona, złuszczące zapalenie skóry, łysienie, martwica naskórka, nadwrażliwość na światło Zmianom skórny może towarzyszyć gorączka, ból mięśni oraz stawów (zapalenie stawów), zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie błon surowiczych i niektóre zmiany w wynikach badań laboratoryjnych (eozynofilia, leukocytoza i (lub) zwiększone miano przeciwciał przeciwwjadrowych, zwiększone OB)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi Niezbyt często	Impotencja
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania Często Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, astenia Gorączka, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne Często Nieznana	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi** Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu Zmniejszenie wartości hematokrytu i liczby białych krwinek jak również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6-PDH donoszono o pojedynczych przypadkach występowania niedokrwistości hemolitycznej
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze Często Niezbyt często	Zapalenie gardła, nieżyt nosa Zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dróg moczowych, zapalenie zatok

* Zapalenie trzustki odnotowano u pacjentów stosujących inhibitory ACE; w niektórych przypadkach zakończone były zgonem

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

Podczas stosowania innych inhibitorów ACE zaobserwowano wystąpienie układowego zapalenia naczyń oraz ginekomastii; nie można jednak wykluczyć, że objawy te są charakterystyczne w tej grupie pacjentów.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dawka doustna LD50 dla chinaprylu u myszy i szczurów wynosi 1440 do 4280 mg/kg mc.

Brak informacji dotyczącej leczenia przedawkowania produktu ACCUPRO. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania byłyby objawy związane z ciężkim niedociśnieniem, stan taki należy leczyć zwiększając objętość płynów we wlewie.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące, zgodne z obowiązującymi standardami medycznymi.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny

Kod ATC: C 09 AA 06

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Farmakodynamika

Chlorowodorek chinaprylu jest solą chinaprylu estrem etylowym niesulfhydrylowanego inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) – chinaprylatu.

Podanie od 10 mg do 40 mg chinaprylu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia mierzonego na siedząco i w pozycji stojącej przy minimalnym wpływie na częstość rytmu serca.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki rozpoczyna się po godzinie z maksymalnym efektem osiąganym zwykle po dwóch do czterech godzin. Oczekiwane działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania u niektórych pacjentów może wystąpić po około 2 tygodniach leczenia. Podczas zastosowania zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe występuje całą dobę między kolejnymi dawkami, także w obserwacji długotrwałej.

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

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów i (lub) leków beta-adrenolitycznych nasila przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu, bardziej obniżając ciśnienie krwi niż w przypadku podawania leków osobno.

Podczas stosowania tych samych dawek dobowych efekt terapeutyczny wydaje się być taki sam u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i młodszych dorosłych; nie obserwuje się także zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych w tej grupie pacjentów.

Stosowanie chinaprylu u pacjentów z niewydolnością serca powoduje zmniejszenie oporu obwodowego, średniego ciśnienia tętniczego, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i zwiększenie rzutu minutowego.

U 149 pacjentów po planowych operacjach wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych leczenie chinaprylem w dawce 40 mg na dobę zmniejszało częstość występowania epizodów niedokrwiennych w porównaniu z *placebo* w rocznym okresie obserwacji.

U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bez nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca, chinapryl poprawia czynność śródbłonna ocenianą w tętnicach wieńcowych i ramiennych.

Chinapryl poprawia funkcję śródbłonna w mechanizmie zwiększania dostępności tlenu azotu. Dysfunkcja śródbłonna jest uważana za ważny czynnik w patomechanizmie choroby wieńcowej.

Mechanizm działania

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

Mimo, że podstawowy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego odbywa się przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl obniża ciśnienie tętnicze także u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. Monoterapia chinaprylem jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia u pacjentów wszystkich ras, efekt ten był jednak nieco mniejszy u pacjentów rasy czarnej (przeważnie pacjenci z niskim stężeniem reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest identyczna z kinazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; jednak nie wiadomo czy zwiększenie aktywności bradykininy odgrywa rolę w terapeutycznym wpływie chinaprylu.

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnadciśnieniowe chinaprylu było dłuższe od wpływu hamującego na krążący ACE, hamowanie tkankowego ACE natomiast ściśle korelowało z czasem obniżenia ciśnienia krwi.

Inhibitory ACE, w tym także chinapryl, mogą zwiększać wrażliwość na insulinę.

W randomizowanym badaniu klinicznym, trwającym 8 tygodni (2 tygodnie z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i 6 tygodni wydłużenia badania), w którym stosowano docelowe dawki chinaprylu, wynoszące 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg, z udziałem 112 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym lub wysokim prawidłowym ciśnieniem tętniczym, nie osiągnięto pierwszorzędnego celu, którym było zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego po 2 tygodniach. W przypadku ciśnienia skurczowego (drugorzędowy cel skuteczności) w 2. tygodniu stwierdzono statystycznie znamiennej, liniową zależność od dawki we wszystkich schematach leczenia, ze znamiennej różnicą pomiędzy grupą otrzymującą chinapryl w dawce 20 mg raz na dobę i grupą otrzymującą *placebo*.

Nie badano długoterminowego wpływu chinaprylu na wzrost, dojrzewanie płciowe i ogólny rozwój.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmistaⁿ Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans

Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

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

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

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

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

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie chinaprylu w surowicy występuje w ciągu godziny. Na podstawie wydzielenia chinaprylu i jego metabolitów z moczem ustalono, że wchłanianie produktu leczniczego wynosi około 60%. Trzydzieści osiem procent chinaprylu podanego doustnie jest dostępne w organizmie jako chinaprylat. Czas półtrwania chinaprylu w osoczu wynosi około godziny. Maksymalne stężenia w surowicy chinaprylatu jest osiągane w około 2 godzin po doustnym podaniu chinaprylu. Chinaprylat jest wydalany głównie z moczem, a jego okres półtrwania wynosi około 3 godzin. Około 97% chinaprylu i chinaprylatu krążących we krwi jest związane z białkami osocza. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania chinaprylatu zwiększa się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. Badanie przeprowadzone u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej wykazały, że zabiegi te mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Istnieje zależność liniowa pomiędzy klirensem chinaprylatu i klirensem kreatyniny. Eliminacja chinaprylatu jest także wydłużona u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i dobrze koreluje z czynnością nerek tych pacjentów (patrz punkt 4.2). Badania na szczurach wykazały, że chinapryl i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów starszych w porównaniu z młodszymi obserwowano większe wartości pola pod krzywą (AUC) oraz stężenia maksymalne chinaprylu; ma to jednak najprawdopodobniej związek raczej z zaburzeniem czynności nerek a nie z samym wiekiem. W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach, w których pacjenci powyżej 65 lat stanowili 21% badanych nie obserwowano różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania chinaprylu między starszymi i młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku chinapryl może działać silniej niż u pacjentów młodszych.

Farmakokinetyka u dzieci

Farmakokinetykę chinaprylu oznaczano w badaniu z zastosowaniem dawki pojedynczej (0,2 mg/kg) z udziałem 24 dzieci w wieku od 2,5 miesiąca do 6,8 roku oraz w badaniu z zastosowaniem dawki wielokrotnej (0,016-0,468 mg/kg) z udziałem 38 dzieci w wieku 5-16 lat, o mc. średnio 66-98 kg.

Podobnie jak u dorosłych, chinapryl jest szybko konwertowany do chinaprylatu. Maksymalne stężenia chinaprylatu generalnie osiągane są po 1- 2 godzinach od podania dawki i zmniejszają się ze średnim okresem półtrwania 2,3 godziny. U niemowląt i małych dzieci narażenie po podaniu dawki pojedynczej 0,2 mg/kg było porównywalne z obserwowanym u dorosłych po podaniu dawki pojedynczej 10 mg. W badaniu z zastosowaniem dawki wielokrotnej z udziałem dzieci w wieku szkolnym i u młodzieży obserwowano, że wartości AUC i C_{max} chinaprylatu zwiększały się liniowo wraz ze zwiększeniem dawki chinaprylu, w przeliczeniu na mg/kg.

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 leku. 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 w przeliczeniu na masę ciała matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Chlorowodorek chinaprylu podawany w dawkach 75 do 100 mg/kg mc./dobę (odpowiednio 50 do 60 razy większych od maksymalnych dawek stosowanych u ludzi) przez okres 104 tygodni, nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy lub szczurów. Chinapryl i chinaprylat nie wykazywały właściwości mutagennych w hodowlach bakteryjnych Ames poddawanych lub nie poddawanych aktywacji metabolicznej. Chinapryl nie wykazywał ponadto niekorzystnego działania w następujących badaniach dotyczących genotoksyczności: badania *in vitro* dotyczące mutacji punktowych u ssaków, wymiana siostrzanych chromatyd w hodowli komórek ssaków, test mikrojąderek u myszy, aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płuc V79 i w badaniach cytogenetycznych *in vivo* na szpiku kostnym szczurów. Nie wykazano negatywnego wpływu na płodność i rozmnażanie u szczurów po podaniu dawek do 100 mg/kg mc./dobę (60 krotna dawka maksymalnej dawki dla ludzi).

Nie obserwowano efektu fetotoksycznego ani teratogennego u szczurów po podaniu dawki do 300 mg/kg mc./dobę (180 razy większa dawka od maksymalnej dawki u ludzi) mimo wystąpienia efektu toksycznego u matek przy dawce 150 mg/kg/d. Masa młodych szczurów, których matki otrzymywały w późnym okresie ciąży oraz w czasie karmienia chinapryl w dawce 25 mg/kg mc./dobę lub większej, była zmniejszona. Chinapryl nie wykazywał działania teratogennego u królików; obserwowano jednak, podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE toksyczność u matek oraz embriotoksyczność u niektórych królików podczas zastosowania tak małych dawek jak odpowiednio 0,5 mg/kg mc./dobę i 1 mg/kg mc./dobę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu węglan, laktoza, żelatyna, krospowidon, magnezu stearynian

Skład otoczki ACCUPRO 5, ACCUPRO 10, ACCUPRO 20: tytanu dwutlenek, hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, makrogol 400, воск Candelilla.

Skład otoczki ACCUPRO 40: tytanu dwutlenek, hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, makrogol 400, żelaza tlenek czerwony, воск 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

ACCUPRO 5, ACCUPRO 10, ACCUPRO 20:

Blistry z folii Al pokrytej PVC/PVDC-Polyamide/Al/PVC w tekturowym pudełku zawierającym: 30, 50 lub 100 tabletek powlekanych

ACCUPRO 40:

Blistry z folii Al pokrytej PVC/PVDC-Polyamide/Al/PVC w tekturowym pudełku zawierającym: 28 lub 56 tabletek powlekanych

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ACCUPRO 5 Pozwolenie nr: R/7069
ACCUPRO 10 Pozwolenie nr: R/7070
ACCUPRO 20 Pozwolenie nr: R/7071
ACCUPRO 40 Pozwolenie nr: 10801

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

ACCUPRO 5, ACCUPRO 10, ACCUPRO 20

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.04.1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 06.08.2012

ACCUPRO 40

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.04.2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.10.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO