

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acurenal, 40 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 43,328 mg chlorowodoru chinaprylu, co odpowiada 40 mg chinaprylu (*Quinaprilum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna 97,072 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki podzielne, posiadające z obu stron rowek krzyżowy ułatwiający podzielenie tabletki na połowy lub na ćwiartki. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Chinapryl wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego. Chinapryl jest skuteczny u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w monoterapii jak i w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zastoinowa niewydolność serca

Chinapryl stosuje się w leczeniu zastoinowej niewydolności serca, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy. Rozpoczęcie leczenia zastoinowej niewydolności serca lekiem Acurenal powinno zawsze odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarską.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Dawkowanie

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Monoterapia: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg na dobę.

W zależności od odpowiedzi klinicznej, dawkę można stopniowo zwiększać (poprzez podwojenie uwzględniając czas wymagany do dostosowania dawki), do dawki podtrzymującej 20 mg lub 40 mg na dobę, przyjmowanych jednorazowo lub podzielonych na dwie dawki. U większości pacjentów uzyskuje się długotrwałą kontrolę ciśnienia krwi stosując preparat jeden raz na dobę. U pacjentów stosowano maksymalne dawki chinaprylu do 80 mg na dobę.

Preparat można przyjmować niezależnie od posiłku.

Preparat należy przyjmować regularnie o tej samej porze.

Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi: ze względu na możliwość wystąpienia dużego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zalecana początkowa dawka chinaprylu wynosi 2,5 mg. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększyć (jak opisano powyżej) w celu uzyskania optymalnego działania terapeutycznego (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Zastoinowa niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg 1 raz na dobę. Po podaniu preparatu Acurenal pacjent powinien być ściśle kontrolowany w kierunku wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Następnie, jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę należy stopniowo zwiększyć do dawki skutecznej (maksymalnie do 40 mg na dobę), podawanej w dawce pojedynczej lub w dwóch dawkach podzielonych, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi i (lub) glikozydami naparstnicy. W leczeniu skojarzonym skuteczna dawka podtrzymująca wynosi zazwyczaj od 10 mg do 20 mg na dobę.

Preparat można przyjmować niezależnie od posiłku.

Dawkę należy przyjmować zawsze o tej samej porze.

Ciężka niewydolność serca

W leczeniu ciężkiej lub niestabilnej zastoinowej niewydolności serca podawanie preparatu Acurenal powinno być rozpoczynane zawsze w szpitalu, pod ścisłą kontrolą medyczną.

Inni pacjenci należący do grupy wysokiego ryzyka, u których leczenie należy rozpoczynać w szpitalu, to pacjenci: przyjmujący duże dawki diuretyków pętlowych (np. > 80 mg furosemidu) lub stosujący jednocześnie kilka leków moczopędnych, z hipowolemią, z hiponatremią (stężenie sodu w osoczu < 130 mEq/l) lub ze skurczowym ciśnieniem krwi < 90 mmHg, przyjmujący duże dawki leków rozszerzających naczynia, ze stężeniem kreatyniny w surowicy > 150 µmol/l oraz pacjenci w wieku 70 lat i starsi.

Osoby z zaburzeniem czynności nerek/osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku i pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 40 ml/min zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg. Następnie dawkę można zwiększyć w zależności od działania terapeutycznego (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Dostępne aktualnie dane znajdują się w punktach 5.1 i 5.2, ale nie są one wystarczające do ustalenia zaleceń dawkowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chinapryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wystąpienie obrzęku naczynioruchowego w wyniku stosowania inhibitorów ACE w przeszłości.

Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Acurenal z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Chinaprylu nie należy stosować u pacjentów z dynamicznym zawężeniem drogi odpływu z lewej komory.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chinapryl należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

Reakcje nadwrażliwości:

U pacjentów z alergią lub astmą oskrzelową w wywiadzie lub bez, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, takie jak: plamica, nadwrażliwość na światło, martwicze zapalenie naczyń, niewydolność oddechowa w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc, reakcje anafilaktyczne.

Objawy niedociśnienia:

Objawowe niedociśnienie tętnicze było rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem otrzymujących chinapryl, wystąpienie niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent jest odwodniony np. w wyniku stosowania leków moczopędnych, diety z ograniczeniem soli, dializy, biegunki lub wymiotów lub w przypadku ciężkiego nadciśnienia reninozależnego (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy położyć na plecach i jeśli konieczne podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Przejściowe niedociśnienie w reakcji na podanie leku nie jest przeciwwskazaniem do dalszego leczenia, jednak, jeśli wystąpi, można rozważyć zmniejszenie dawki leku lub podawanie w skojarzeniu leków moczopędnych.

U pacjentów z niewydolnością serca, u których ryzyko wystąpienia nadmiernego niedociśnienia jest podwyższone, leczenie chinaprylem należy rozpocząć od zalecanych dawek pod ścisłą obserwacją lekarza; tych pacjentów należy obserwować przez pierwsze dwa tygodnie leczenia i po każdorazowym zwiększeniu dawki.

Podobne postępowanie należy wdrożyć u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia krwi może spowodować zawał serca lub udar mózgu.

Zaburzenia czynności nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia, chociaż w większości przypadków nie ulegnie ona zmianie. Okres półtrwania chinaprylatu wydłuża się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. Pacjenci z klirensem kreatyniny poniżej 60 ml/min wymagają zastosowania niższej dawki początkowej chinaprylu (patrz punkt 4.2). U pacjentów tych dawkę należy zwiększać dostosowując ją do wartości ciśnienia tętniczego i jednocześnie monitorując czynność nerek; chociaż wstępne badania nie wykazały, że chinapryl powoduje dalsze pogorszenie funkcji nerek. W wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można spodziewać się zmian w funkcjonowaniu nerek u pacjentów z taką skłonnością. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których funkcjonowanie nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie chinaprylem może wiązać się z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej azotemii oraz rzadko ostrej niewydolności nerek i (lub) zgonu.

W badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jedno- lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej u niektórych pacjentów obserwowano wzrost stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy po zastosowaniu inhibitorów ACE. Wzrost stężenia był prawie zawsze odwracalny po przerwaniu podawania inhibitora ACE i (lub) leków moczopędnych. U tych pacjentów, czynność nerek powinna być monitorowana w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem lub niewydolnością serca bez wcześniejszej, objawowej choroby nerek występował wzrost stężenia mocznika i kreatyniny, przeważnie niewielki i przejściowy (>1,25 razy powyżej górnej granicy normy), szczególnie, jeśli chinapryl podawano w skojarzeniu z lekiem moczopędnym. Wzrost stężenia mocznika i kreatyniny obserwowano odpowiednio u 2% i 2% pacjentów z nadciśnieniem leczonych chinaprylem w monoterapii i u odpowiednio 4% i 3% pacjentów z nadciśnieniem leczonych chinaprylem i HCTZ. Występowanie wzrostu stężenia było bardziej prawdopodobne u pacjentów, u których występowała niewydolność nerek. Zmniejszenie dawki i (lub) zaprzestanie podawania leku moczopędnego i (lub) chinaprylu może być konieczne.

Brak jest wystarczającego doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 10 ml/min). Dlatego leczenie u tych pacjentów nie jest zalecane.

Obrzęk naczynioruchowy:

Obserwowano obrzęk naczynioruchowy u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. Jeśli wystąpi świst krtaniowy lub obrzęk naczynioruchowy twarzy, języka lub głośni leczenie należy natychmiast przerwać i wdrożyć odpowiednie postępowanie oraz obserwować pacjenta aż obrzęk ustąpi. Jeśli obrzęk jest ograniczony do twarzy i warg, najczęściej ustępuje on bez leczenia, dla złagodzenia objawów można podać leki przeciwhistaminowe. Obrzęk naczynioruchowy z zajęciem krtani może zakończyć się zgonem. Jeśli wystąpił obrzęk języka, głośni i krtani mogący powodować zamknięcie dróg oddechowych, należy niezwłocznie podać podskórnym roztwór adrenaliny 1: 1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml).

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym niezależnym od przyjmowania inhibitorów ACE w wywiadzie, mogą mieć podwyższone ryzyko wystąpienia obrzęku podczas przyjmowania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit:

Zgłaszano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Objawem klinicznym był ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów), w niektórych przypadkach brak było obrzęku naczyniowego twarzy w wywiadzie, a stężenia esterazy C1 w surowicy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano wykonując TK lub USG jamy brzusznej lub podczas zabiegu operacyjnego, a objawy kliniczne ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Różnice etniczne:

U pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE zgłaszano częstsze występowanie obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów innych ras.

Należy również zauważyć, że w kontrolowanych badaniach klinicznych inhibitory ACE miały mniejszy wpływ na ciśnienie krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Neutropenia/agranulocytoza:

Inhibitory ACE rzadko mają związek z agranulocytozą i supresją szpiku kostnego u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem, ale częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, szczególnie przy towarzyszącej kolagenozie naczyń. Agranulocytozę zgłaszano rzadko podczas leczenia chinaprylem. Należy rozważyć monitorowanie liczby białych krwinek u pacjentów z kolagenozą i (lub) chorobami nerek.

Odczulanie:

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas zabiegów odczulania jadem owadów błonkoskrzydłych występowała zagrażająca życiu reakcja rzekomoanafilaktyczna. U tych samych pacjentów reakcje nie występowały, gdy tymczasowo przerwano podawanie inhibitorów ACE, ale pojawiały się ponownie, po powtórny, przypadkowym podaniu leku.

Hemodializa i LDL afereza:

U pacjentów dializowanych z użyciem błon o dużej przepuszczalności (poliakrylonitrylowych np. „AN69”) istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych, gdy przyjmują chinapryl. Dlatego należy unikać takiego połączenia poprzez zastosowanie innego leku przeciwnadciśnieniowego lub innych błon do hemodializy. Podobne reakcje obserwowano podczas LDL-aferezy z siarczanem dekstranu. Dlatego tej metody nie należy również stosować podczas leczenia inhibitorami ACE.

Niewydolność wątroby:

Chinapryl przyjmowany z lekami moczopędnymi powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby lub z postępującą chorobą wątroby, ponieważ niewielkie zmiany w płynach lub zaburzenia elektrolitowe mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Przekształcanie chinaprylu do chinaprylatu zależy od esteraz wątrobowych. Stężenie chinaprylatu jest zmniejszone u pacjentów z marskością poalkoholową z powodu upośledzenia deestryfikacji chinaprylu. Rzadko, inhibitory ACE były związane z zespołem chorobowym rozpoczynającym się żółtaczką zastoinową przechodzącą w piorunującą martwicę wątroby (w niektórych przypadkach śmiertelną). Pacjenci, u których podczas leczenia inhibitorami ACE wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powinni przerwać leczenie chinaprylem i zostać objęci dalszą opieką medyczną.

Kaszel:

Zgłaszano kaszel w trakcie stosowania chinaprylu. Kaszel jest charakterystyczny, nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po przerwaniu leczenia. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi operacyjne/znieczulenie:

U pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, chinapryl może hamować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacji

uwalniania reniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie i powyższy mechanizm jest podejrzewany, przeciwdziałać można zwiększając objętość płynów.

Hiperkaliemia i leki oszczędzające potas:

Pacjenci leczeni chinaprylem w monoterapii mogą mieć podwyższone stężenie potasu w surowicy. Jeśli chinapryl jest stosowany z lekami moczopędnymi, może zmniejszać hipokaliemię wywoływaną przez nie. Z powodu ryzyka dalszego nasilonego zwiększania stężenia potasu w surowicy zaleca się, aby leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas było rozpoczynane z ostrożnością i poziom potasu w surowicy powinien być ściśle monitorowany (patrz „Objawy niedociśnienia” powyżej i punkt 4.5).

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.

Pacjenci z cukrzycą:

U pacjentów z cukrzycą inhibitory ACE mogą zwiększać wrażliwość na insulinę i związane są z hipoglikemią u pacjentów leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Należy odpowiednio często kontrolować stężenie glukozy we krwi, szczególnie podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Leczenia inhibitorami ACE nie należy rozpoczynać w czasie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować inne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorami ACE uważa się za niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży, należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE oraz zastosować leczenie alternatywne, jeżeli jest to konieczne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Laktoza:

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tetracykliny i inne leki wchodzące w interakcję z magnezem:

Z powodu zawartości węgla magnezu w tabletkach, Acurenal zmniejsza wchłanianie tetracyklin o około 28% – 37%. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z tetracyklinami.

Leki moczopędne w leczeniu skojarzonym:

Pacjenci przyjmujący leki moczopędne, szczególnie od niedawna, mogą sporadycznie zaobserwować nadmierne obniżenie ciśnienia krwi po rozpoczęciu leczenia chinaprylem. Ten efekt można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych przed rozpoczęciem terapii chinaprylem. Jeśli nie można przerwać podawania leku moczopędnego, należy podać mniejszą dawkę początkową chinaprylu. U pacjentów przyjmujących leki moczopędne należy ściśle kontrolować czynność układu krążenia nie krócej niż przez 2 godziny po podaniu początkowej dawki chinaprylu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy:

Chinapryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę i może obniżać poziom aldosteronu, co skutkuje wzrostem potasu w surowicy. Przy jednoczesnym podawaniu leków moczopędnych oszczędzających potas, suplementów potasu oraz soli potasu należy zachować ostrożność i odpowiednio często oznaczać stężenie potasu w surowicy.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie:

Brak jest danych wskazujących na interakcję między chinaprylem i środkami znieczulającymi wywołującymi niedociśnienie, jednak należy zachować ostrożność podczas zabiegów chirurgicznych w znieczuleniu, ponieważ inhibitory ACE blokują tworzenie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Może to prowadzić do niedociśnienia, które można skorygować przez uzupełnienie płynów (patrz punkt 4.4).

Lit:

Obserwowano wzrost stężenia litu w surowicy i objawy zatrucia litem u pacjentów otrzymujących związki litu i inhibitory ACE jednocześnie, związany ze zwiększoną utratą sodu wywołaną przez oba leki. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu obu leków i monitorować stężenie litu w surowicy. Jeśli stosowany jest również lek moczopędny, ryzyko zatrucia litem jest zwiększone.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ):

U niektórych pacjentów przyjmowanie NLPZ może osłabić działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitora ACE. Ponadto, opisano działanie addytywne NLPZ i inhibitorów ACE powodujące wzrost stężenia potasu w surowicy, co może osłabiać pracę nerek. Te zmiany są w zasadzie odwracalne i występują szczególnie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Złoto:

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (uderzenia gorąca do twarzy, nudności, wymioty, niedociśnienie) zgłaszano rzadko u pacjentów leczonych złotem w iniekcjach (aurotiojabłecznan sodu) i jednocześnie inhibitorem ACE.

Allopuryinol, leki cytostaticzne i immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie oraz prokainamid:
Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia leukopenii.

Alkohol, barbiturany i narkotyki:

Może wystąpić nasilenie hipotonii ortostatycznej.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):

Dane badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe:

Może wystąpić działanie addytywne lub synergistyczne.

Inne leki:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek 10 mg atorwastatyny z chinaprylem 80 mg skutkowało nieistotną zmianą parametrów farmakokinetycznych atorwastatyny w stanie stacjonarnym.

Leki zubożniające kwas solny:

Leki te mogą zmniejszać biodostępność chinaprylu.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe i insulina):

U pacjentów z cukrzycą inhibitory ACE mogą zwiększyć wrażliwość na insulinę i mogą wywoływać hipoglikemię u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. Poziom glikemii

powinien być ściśle monitorowany, szczególnie podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Stosowanie inhibitorów ACE nie jest zalecane w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4) i jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne nie dostarczyły wystarczających dowodów na ryzyko teratogennego wpływu inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży, jednak nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu tego ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku rozpoznania ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE, a w razie potrzeby zastosować leczenie alternatywne.

Ekspozycja na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży zwiększa ryzyko fetotoksyczności (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksycznego wpływu na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku narażenia na działanie inhibitorów ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się wykonanie ultrasonograficznego badania czynności nerek oraz czaszki.

Noworodki, których matki stosowały inhibitory ACE należy dokładnie obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Laktacja:

Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie w mleku kobiecym (patrz punkt 5.2). Chociaż stężenie to wydaje się być klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania leku Acurenal podczas karmienia piersią niemowląt urodzonych przed terminem oraz w czasie pierwszych kilku tygodni od urodzenia, ze względu na ryzyko wpływu na układ sercowo-naczyniowy i nerki, jak również ze względu na niewystarczające doświadczenie kliniczne.

W przypadku starszych niemowląt można rozważyć stosowanie leku Acurenal podczas karmienia piersią, jeśli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko jest obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność obsługi maszyn lub prowadzenia pojazdów może być ograniczona, szczególnie w trakcie rozpoczynania leczenia chinaprylem.

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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10000$)

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w trakcie kontrolowanych badań klinicznych były ból głowy (7,2%), zawroty głowy (5,5%), kaszel (3,9%), zmęczenie (3,5%), zapalenie błony śluzowej nosa (3,2%), nudności i (lub) wymioty (2,8%), ból mięśni (2,2%).

<u>Klasyfikacja układów i narządów</u>	<u>Częstość</u>	<u>Działania niepożądane</u>
--	-----------------	------------------------------

<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	Nieznana	Agranulocytoza, anemia hemolityczna, neutopenia, trombocytopenia
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	Nieznana	Reakcje anafilaktoidalne
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	Często	Hiperkaliemia
<u>Zaburzenia psychiczne</u>	Często	Bezsenna
	Niezbyt często	Stan splątania, depresja, nerwowość
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Często	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
	Niezbyt często	Przemijający udar niedokrwienny, senność
	Rzadko	Zaburzenia równowagi, omdlenie
	Nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe
<u>Zaburzenia oka</u>	Niezbyt często	Niedowidzenie
	Bardzo rzadko	Niewyraźne widzenie
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	Niezbyt często	Zawroty głowy, szumy uszne
<u>Zaburzenia serca</u>	Niezbyt często	Zawał serca, dławica piersiowa, tachykardia, kołatanie serca
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Często	Niedociśnienie
	Niezbyt często	Rozszerzenie naczyń
	Nieznana	Niedociśnienie ortostatyczne
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Często	Duszność, kaszel
	Niezbyt często	Suchość w gardle
	Rzadko	Eozynofilowe zapalenie płuc
	Nieznana	Skurcz oskrzeli W pojedynczych przypadkach, obturacja górnych dróg oddechowych spowodowana obrzękiem (może być śmiertelna)
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Często	Wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha, nudności
	Niezbyt często	Wzdęcia, suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie głośni, zaparcia, zaburzenia smaku
	Bardzo rzadko	Zapalenie jelit, obrzęk naczynioruchowy

		jelita cienkiego
	Nieznana	Zapalenie trzustki*
<u>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</u>	Nieznana	Zapalenie wątroby, żółtaczką cholestatyczna
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Niezbyt często	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka, świąd, nadmierna potliwość
	Rzadko	Rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, pokrzywka
	Bardzo rzadko	Łuszczycopodobne zapalenie skóry
	Nieznana	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, złuszczające zapalenie skóry, łysienie, nadwrażliwość na światło. Zaburzenia skóry mogą być związane z gorączką, bólem mięśni i stawów (zapalenie stawów), zapalenie naczyń, zapalenie błon surowiczych i zmiany wartości niektórych wskaźników laboratoryjnych (eozynofilia, leukocytoza i/lub zwiększenie przeciwciał przeciwjądrowych, przyspieszenie opadu czerwonych krwinek).
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	Często	Ból pleców, ból mięśni
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	Niezbyt często	Niewydolność nerek, białkomocz
<u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u>	Niezbyt często	Zaburzenia wzrodu
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Często	Zmęczenie, osłabienie, ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Uogólniony obrzęk, gorączka, obrzęk obwodowy
<u>Badania diagnostyczne</u>	Często	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia mocznika we krwi**
	Nieznana	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie hematokrytu i WCXC, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. U pacjentów z wrodzonym niedoborem G-6-PDH, zgłaszano pojedyncze przypadki anemii hemolitycznej.
<u>Zakażenia i zarażenia</u>	Często	Zapalenie gardła, katar

<u>pasożytnicze</u>	Niezbyt często	Zapalenie oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie zatok
---------------------	----------------	---

* zapalenie trzustki zgłaszano rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

** wstąpienie zwiększenia stężeń jest bardziej prawdopodobne u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki moczopędne niż chinapryl w monoterapii. Zwiększenie stężenia często mija w trakcie leczenia.

Zapalenie naczyń i ginekomastię zgłaszano podczas leczenia innymi inhibitorami ACE i nie można wykluczyć, że te działania niepożądane są efektem klasy.

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

Doustna dawka LD₅₀ chinaprylu u myszy i szczurów wynosi od 1440 do 4280 mg/kg.

Brak jest specyficznych informacji dotyczących leczenia przedawkowania chinaprylu.

Najprawdopodobniejszą manifestacją kliniczną są objawy związane z ciężkim niedociśnieniem, które należy leczyć standardowo przez dożylną podanie płynów.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące zgodnie ze standardami opieki medycznej.

Hemodializa i dializa otrzewnowa są mało skuteczne w eliminacji chinaprylu i chinaprylatu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna.

Kod ATC: C09 AA 06

Chinapryl jest metabolizowany w wątrobie do aktywnego metabolitu – chinaprylatu, który jest inhibitorem enzymu przekształcającego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor konwertazy angiotensyny ACE). Konwertaza angiotensyny katalizuje przemianę angiotensyny I w angiotensynę II, która powoduje zwężenia naczyń krwionośnych i zwiększenie ciśnienia krwi. W nadciśnieniu tętniczym i zastoinowej niewydolności serca chinaprylat hamuje działanie ACE w surowicy i tkankach zmniejszając tym samym powstawanie angiotensyny II. Chinaprylat powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, aldosteronu, katecholamin, argininy i wazopresyny w osoczu i tkankach, natomiast zwiększenie stężenia kinin, zwiększenie stężenia prostaglandyn o działaniu rozszerzającym naczynia. Zmniejszenie sekrecji aldosteronu przez chinaprylat powoduje wzmożone wydzielanie sodu z moczem i zatrzymanie potasu w organizmie. Zmniejsza naczyniowy opór obwodowy i obniża ciśnienie tętnicze, ciśnienie w tętnicy płucnej, obciążenie wstępne, obciążenie następcze, zwiększa objętość wyrzutową, zwiększa przepływ krwi przez nerki, zwiększa wartość wskaźnika sercowego.

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing Telmista^rtan 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

Wchłanianie

Po podaniu doustnym chinapryl wchłania się z przewodu pokarmowego w ok. 60%. Osiąga maksymalne stężenie we krwi (proporcjonalne do podanej dawki) w ciągu 1 godziny od chwili podania. Chinaprylat osiąga maksymalne stężenie we krwi po 2 godzinach od podania. Podczas wielokrotnego podawania dawek stężenie chinaprylu i chinaprylatu stabilizuje się w drugim lub trzecim dniu terapii.

Podawanie chinaprylu jednocześnie z jedzeniem powoduje dłuższy czas wchłaniania, ale nie wpływa na biodostępność.

Dystrybucja

Chinapryl i chinaprylat wiążą się z białkami osocza w około 97%. W badaniach na szczurach udowodniono, że chinapryl i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew–mózg.

Laktacja

Po jednorazowym podaniu 20 mg chinaprylu sześciu kobietom karmiącym piersią, stosunek mleko/osocze dla chinaprylu wynosił 0.12. Obecność chinaprylu nie została stwierdzona w mleku po 4 godzinach od podania leku. Zawartość chinaprylatu pozostawała na niewykrywalnym poziomie (<5 µg/L) w każdym momencie pomiaru. Zostało oszacowane, że niemowlę karmione piersią otrzyma 1,6% dawki chinaprylu, która została dostosowana do masy ciała pacjentki.

Metabolizm

Po wchłonięciu chinapryl metabolizowany jest w wątrobie do aktywnego metabolitu - chinaprylatu. U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby zaburzony jest metabolizm chinaprylu do chinaprylatu, stąd znacznie mniejsze stężenie aktywnego metabolitu we krwi u tych pacjentów w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością wątroby.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji chinaprylu wynosi ok. 1 godziny, a chinaprylatu ok. 2 godzin. Szybkość eliminacji zależy od niewydolności nerek.

Im większe zaburzenie czynności nerek tym dłuższy czas eliminacji i tym samym większe stężenie chinaprylu i chinaprylatu we krwi.

Około 60% dawki chinaprylu wydalane jest z moczem, a pozostała część z kałem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Toksyczność ostrą chinaprylu badano na myszach i szczurach. Stwierdzono, że po podaniu p.o. dawka LD₅₀ chinaprylu dla myszy wynosi 1840 mg/kg mc. (samice) i 1739 mg/kg mc. (samce), natomiast u szczurów zaobserwowano LD₅₀ 3541 mg/kg mc. (samice) i 4280 mg/kg mc. (samce). Po podaniu dożylnym chinaprylu stwierdzono LD₅₀ myszy 523 mg/kg mc. i 504 mg/kg mc. (samice i samce), a dla szczurów odpowiednio 158 mg/kg mc. i 107 mg/kg mc. Podanie dożylne chinaprylatu wykazało, że dawka śmiertelna dla szczura jest >400 mg/kg mc., a dla myszy >1000 mg/kg mc. (największe badane dawki chinaprylatu). Podawanie wielokrotne chinaprylu doustnie szczurom i psom wykazało, że jest dobrze tolerowany przez szczury otrzymujące dawkę 200 mg/kg mc./dobę i przez psy otrzymujące dawkę 125 mg/kg mc./dobę przez 2 tygodnie. Dawki ≥400 mg/kg u szczurów i ≥125 mg/kg u psów powodowały podrażnienie przewodu pokarmowego i umiarkowane zwiększenie stężenia azotu mocznikowego w krwi, które było zależne od wielkości dawki chinaprylu.

Nie zbadano toksyczności przewlekłej (powyżej 3 miesięcy) u zwierząt.

Wpływ na płodność, reprodukcję

Podawanie chinaprylu w dawkach 10, 50 i 100 mg/kg mc. na dobę samcom i samicom szczura przed parzeniem i w czasie ciąży nie powodowało znaczących zmian w masie ciała, apetycie, współczynniku płodności, reprodukcji, rozwoju płodów, przeżywalności i zachowaniu młodych.

Dawki 25, 75 i 150 mg/kg mc. podawane samicom w późnej ciąży nie miały wpływu na poród, rozwój noworodków i laktację samic. Obserwowano znaczące zmniejszenie masy ciała osesków karmionych mlekiem matki. Stężenie chinaprylu w mleku samic stanowiło 3-5% stężenia we krwi samic po upływie 3-5 godzin od podania.

W badaniach przeprowadzonych na królikach stwierdzono toksyczny wpływ chinaprylu na płód.

Rakotwórczość, genotoksyczność, mutagenność

Chinapryl podawany szczurom i myszom w dawce od 75 do 100 mg/kg mc. na dobę (dawka około 50 – 60 razy większa w stosunku do maksymalnej dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc.) przez 104 tygodnie nie wykazywał działania rakotwórczego. Jedynie u samic szczurów, którym podawano największą dawkę, stwierdzono zwiększenie częstości występowania chłoniako-naczyniaków krezki oraz tłuszczaków. Chinapryl i chinaprylat nie wykazały działania mutagennego w teście Ames'a oraz w testach mutacji genetycznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki: magnezu węglan ciężki, laktoza jednowodna, żelatyna (E441), krospowidon (E1202), magnezu stearynian (E572).

Otoczka Opadry II typ 33G28707 White o składzie: hypromeloza (E464), laktoza jednowodna, makrogol 3000, triacetyna (E1518), tytanu dwutlenek (E171).

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.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/OPA/PVC//Aluminium w tekturowym pudełku.

W tekturowym pudełku umieszczone są 3 blistry po 10 sztuk tabletek powlekanych wraz z ulotką dla pacjenta.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19824

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.03.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Listopad 2014