

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

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 5 zawiera:

5,416 mg chlorowodorku chinaprylu (w ilości odpowiadającej 5 mg chinaprylu)

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 10 zawiera:

10,832 mg chlorowodorku chinaprylu (w ilości odpowiadającej 10 mg chinaprylu)

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 20 zawiera:

21,664 mg chlorowodorku chinaprylu (w ilości odpowiadającej 20 mg chinaprylu)

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 40 zawiera:

43,328 mg chlorowodorku chinaprylu (w ilości odpowiadającej 40 mg chinaprylu)

Produkt ACCUPRO zawiera laktozę

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 5 zawiera 38 mg laktozy.

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 10 zawiera 76 mg laktozy.

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 20 zawiera 33,33 mg laktozy.

1 tabletka powlekana produktu ACCUPRO 40 zawiera 66,67 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

- 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 nie przyjmujących 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 osiągana u większości pacjentów przyjmujących jedną dawkę leku 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 odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 4.5).

- 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 pacjent powinien być ściśle kontrolowany w kierunku 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, podawanych w dwóch równych dawkach 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 poniżej 60 ml/min i powyżej 30 ml/min 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 oczekiwanych efektów leczenia.

W oparciu o dane kliniczne i farmakokinetyczne 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 jest wystarczających danych pozwalających na określenie szczegółowych wskazań dotyczących stosowania 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 satysfakcjonującej odpowiedzi klinicznej.

Stosowanie u dzieci: Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania chinaprylu u dzieci.

4.3. Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na chinapryl lub którykolwiek składnik leku;

- wywiad wskazujący na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego wskutek wcześniej stosowanych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE);
- wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy;
- istotne klinicznie zwężenie aorty, zastawki dwudzielnej lub inne utrudnienia odpływu krwi z lewej komory serca (kardiomiopatia przerostowa);
- w ciąży;
- w okresie karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk naczynioruchowy: Obrzęk naczynioruchowy występuje u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, w tym u 0,1% pacjentów stosujących chinapryl. W razie wystąpienia takich objawów jak świst krtaniowy, obrzęk języka i (lub) głośni, chinapryl należy natychmiast odstawić; pacjent powinien być leczony zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi w warunkach szpitalnych aż do ustąpienia objawów, nie krócej niż 24 godziny. Obrzęk naczynioruchowy dotyczący krtani może zakończyć się zgonem. Jeżeli wystąpi obrzęk języka, głośni czy krtani może dojść do niedrożności dróg oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast wdrożyć postępowanie ratunkowe, polegające między innymi na podaniu podskórnie 0,3 - 0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryny) 1:1000 i przywróceniu drożności dróg oddechowych.

W przypadkach ograniczenia obrzęku do twarzy i warg, stan taki ustępuje zwykle bez leczenia, w celu łagodzenia objawów zaleca się stosowanie leków przeciwhistaminowych.

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 inhibitory ACE miały mniejszy wpływ na obniżenie ciśnienia u pacjentów rasy czarnej, w porównaniu do pacjentów innych ras. Występowanie obrzęku naczynioruchowego w trakcie leczenia chinaprylem, u pacjentów rasy czarnej i innych ras, oceniano w dwóch dużych otwartych badaniach klinicznych dotyczących skuteczności chinaprylu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. W jednym z nich obejmującym 1656 pacjentów rasy czarnej i 10583 pacjentów innych ras, odsetek przypadków obrzęku naczynioruchowego występującego bez związku ze stosowaniem chinaprylu, wyniósł odpowiednio 0,3% i 0,39%. W innym badaniu (1443 pacjentów rasy czarnej i 9300 pacjentów innych ras) odsetek występowania obrzęku naczynioruchowego wyniósł odpowiednio 0,55% i 0,17%.

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

U pacjentów z wywiadem obrzęku naczynioruchowego, który wystąpił bez związku ze stosowaniem inhibitorów ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego podczas przyjmowania inhibitorów ACE.

Reakcje nadwrażliwości typu anafilaksji

Odczulanie: U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, którzy poddawani byli odczulaniu jadom owadów błonkoskrzydłych sporadycznie występowały ciężkie, zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć dzięki odstawieniu inhibitora ACE na czas odczulania, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania leku.

Aferesa LDL: U pacjentów poddawanych aferizie lipoprotein o niskiej gęstości z siarczanem dekstranu i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej. Reakcji tych można uniknąć poprzez czasowe przerwanie stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny przed każdą aferezą.

Hemodializa: Doświadczenia kliniczne wykazały, że u pacjentów hemodializowanych za pomocą specjalnych błon typu high-flux (takich jak błony poliakrylonitrylowe) podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej. Ryzyko to można zmniejszyć stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub inny rodzaj błon do hemodializy.

Niedociśnienie tętnicze: Objawowe niedociśnienie podczas terapii chinaprylem u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym było rzadko obserwowane, może jednak ono wystąpić po podaniu inhibitorów ACE u pacjentów z odwodnieniem i hiponatremią, spowodowanymi np.: stosowaniem leków moczopędnych, dietą z ograniczeniem soli, dializoterapią, biegunką lub wymiotami.

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne mogą występować objawy niedociśnienia na początku leczenia chinaprylem. U pacjentów tych, jeśli jest to możliwe, należy odstawić lek moczopędny na dwa do trzech dni przed rozpoczęciem leczenia chinaprylem. Jeśli nie uda się osiągnąć zadowalającej kontroli ciśnienia tętniczego w monoterapii chinaprylem należy ponownie włączyć leczenie diuretykiem. Jeśli nie można odstawić leków moczopędnych, należy zastosować małą dawkę początkową chinaprylu.

U pacjentów z niewydolnością serca, u których istnieje zwiększone ryzyko nadmiernego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, leczenie chinaprylem należy rozpoczynać w zalecanej dawce pod ścisłą kontrolą lekarską; należy odpowiednio często kontrolować czynność układu krążenia, szczególnie przez pierwsze 2 tygodnie od rozpoczęcia leczenia i po każdym zwiększeniu dawki.

W razie wystąpienia objawowego niedociśnienia należy ułożyć pacjenta na plecach i, jeśli jest to wskazane, podać dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu. Przemijające niedociśnienie nie jest przeciwwskazaniem do dalszego podawania leku, jednak w razie jej wystąpienia należy rozważyć możliwość zmniejszenia dawki chinaprylu, leku moczopędnego lub odstawienia leku moczopędnego.

Neutropenia/Agranulocytoza: Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiązało się z wystąpieniem agranulocytozy i supresji szpiku kostnego u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, zaburzenia te jednak występowały częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza, jeśli towarzyszyła mu choroba tkanki łącznej dotycząca naczyń krwionośnych. Agranulocytozę rzadko opisywano podczas leczenia chinaprylem. Tak jak w przypadku innych ACE inhibitorów, należy kontrolować liczbę krwinek białych szczególnie u pacjentów z chorobą tkanki łącznej dotyczącej naczyń krwionośnych i (lub) zaburzeniem czynności nerek i poinformować pacjentów aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia.

Zaburzenia czynności nerek: U pacjentów podatnych, wskutek zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron, można spodziewać się zaburzeń czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek zależy od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie inhibitorami ACE w tym także chinaprylem może wiązać się z występowaniem skąpomoczu i (lub) postępującej mocznicy, rzadko z ostrą niewydolnością nerek i (lub) zgonem.

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 rozdz. 4.2). U pacjentów tych dawkę należy zwiększać dostosowując ją do wartości ciśnienia tętniczego i jednocześnie monitorując czynność nerek. Wstępne badania nie wskazują, aby chinapryl nasilał zaburzenia czynności nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością serca bez stwierdzonej wcześniej choroby tętnic nerkowych dochodziło także do zwiększenia stężenia azotu mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy zwłaszcza, jeśli chinapryl był podawany łącznie z lekami moczopędnymi. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z uprzednio zaburzoną czynnością nerek. Stan taki może wymagać zmniejszenia dawki lub zaprzestania podawania leków moczopędnych i (lub) chinaprylu.

W badaniach klinicznych stosowanie ACE inhibitorów u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy w jedynej nerce wiązało się niekiedy ze zwiększeniem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te przemijały bez specjalnego leczenia po odstawieniu inhibitorów ACE i (lub) leku moczopędnego. U pacjentów tych należy monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni terapii.

Przeszczep nerki: Doświadczenie dotyczące stosowania chinaprylu u pacjentów po ostatnio przebyłym przeszczepie nerki jest niewielkie.

Zaburzenia czynności wątroby: U pacjentów z niewydolnością wątroby lub postępującą chorobą tego narządu należy ostrożnie stosować chinapryl, w skojarzeniu z lekami moczopędnymi. Nawet niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą doprowadzić do śpiączki wątrobowej. Metabolizm chinaprylu i chinaprylatu jest zależny od esterazy wątrobowej. Stężenia chinaprylatu są mniejsze u pacjentów z marskością wątroby, a związane jest to z nieprawidłową deestryfikacją chinaprylu.

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, u których wystąpiła żółtaczką lub znaczące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy zaprzestać stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny i wdrożyć odpowiednią kontrolę.

Hiperkaliemia i leki moczopędne oszczędzające potas: Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, u pacjentów przyjmujących chinapryl w monoterapii może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Chinapryl podawany jednocześnie z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów może zmniejszać hipokaliemię wywoływaną przez te leki. Nie prowadzono badań nad jednoczesnym podawaniem chinaprylu i lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas. Ze względu na zwiększone ryzyko znacznego wzrostu stężenia potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu i leków moczopędnych oszczędzających potas, terapię taką należy rozpoczynać bardzo ostrożnie a stężenia potasu w surowicy należy odpowiednio często kontrolować (patrz punkt 4.5). Zwiększone ryzyko hiperkaliemii występuje u pacjentów z niewydolnością nerek, cukrzycą lub u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli zawierające potas, a także u pacjentów stosujących inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli jednoczesne stosowanie wymienionych leków uznane jest za konieczne, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w surowicy.

Hipoglikemia i cukrzyca: W trakcie stosowania inhibitorów ACE obserwowano przypadki hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe; należy odpowiednio często kontrolować stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwcukrzycowego.

Kaszel: Obserwowano przypadki występowania kaszlu w trakcie leczenia inhibitorami ACE, w tym chinaprylem. Zwykle kaszel ten jest nieproduktywny, uporczywy i ustępuje po zaprzestaniu leczenia. Kaszel związany z podawaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Zabiegi operacyjne/Znieczulenie: Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych dużym zabiegom operacyjnym i znieczuleniu, ponieważ inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę blokują syntezę angiotensyny II wtórną do wyrównawczego wyrzutu reniny. Może to prowadzić do znacznego zmniejszenia ciśnienia tętniczego, które można skorygować uzupełnieniem objętości wewnątrznaczyniowej.

Pierwotny hiperaldosteronizm: U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem, stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych działających poprzez układ renina – angiotensyna jest nieskuteczne.

Produkt Accupro zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tetracyklina i inne leki wchodzące w interakcję z magnezem: Jednoczesne przyjmowanie tetracykliny i chinaprylu zmniejsza wchłanianie tetracykliny o około 28% do 37%. Zmniejszone wchłanianie jest związane z obecnością w preparacie chinaprylu, jako substancji pomocniczej, węgla magnezu. Występowanie tej interakcji należy brać pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu chinaprylu i tetracykliny.

Związki litu: W trakcie jednoczesnego stosowania chinaprylu i preparatów zawierających lit obserwowano zwiększenie stężenia litu w osoczu i objawy jego toksyczności. Jest to wynikiem zwiększonego wydalania sodu wywołanego przez obydwie leki. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania obu leków należy zachować ostrożność i często sprawdzać stężenia litu w surowicy. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności litu.

Inne leki: Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu z propranololem, hydrochlorotiazylem, digoksyną czy cymetydyną. Działanie przeciwkrzepliwe pojedynczej dawki warfaryny (mierzone czasem protrombinowym) nie było istotnie zmienione u pacjentów przyjmujących chinapryl w dwóch dawkach na dobę. Stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg atorwastatyny i 80 mg chinaprylu nie powodowało zmian właściwości farmakokinetycznych atorwastatyny w stanie stacjonarnym.

Terapia skojarzona z lekami moczopędnymi: Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, u pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie gdy leczenie to rozpoczęto niedawno po zastosowaniu chinaprylu może występować objawowe niedociśnienie. Efekt pierwszej dawki chinaprylu może być zmniejszony poprzez odstawienie leków moczopędnych na kilka dni przed rozpoczęciem terapii. Jeśli nie można przerwać stosowania leków moczopędnych, 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 rozdz. 4.4).

Leki zwiększające stężenie potasu we krwi: Chinapryl będąc inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę może powodować zmniejszenie stężenia aldosteronu, co z kolei może prowadzić do zatrzymywania potasu. Dlatego też, w trakcie jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolaktonem, triamterenem czy amilorydem), preparatami uzupełniającymi niedobory potasu czy zamiennikami soli zawierającymi potas należy zachować szczególną ostrożność i odpowiednio często oznaczać stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

U niektórych pacjentów długotrwałe stosowanie NLPZ może zmniejszać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów konwertazy angiotensyny. Dodatkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne stosowane jednocześnie z inhibitorami ACE mogą zwiększać ryzyko zaburzenia czynności nerek, w tym wystąpienia ostrej niewydolności nerek oraz do zwiększenia stężenia potasu w surowicy, szczególnie u pacjentów z wcześniejszym zaburzeniem czynności nerek. Jednoczesne stosowanie tych leków powinno być bardzo ostrożne, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni oraz należy rozważyć u nich kontrolowanie czynności nerek po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a następnie okresowo w trakcie jego trwania.

4.6. Ciąża i laktacja

Chinapryl jest przeciwwskazany w ciąży (patrz punkt 4.3).

ACE inhibitory podawane kobietom w ciąży mogą powodować uszkodzenia płodów i noworodków oraz zwiększać śmiertelność płodów i noworodków. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy stwierdzić, że kobieta nie jest w ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży inhibitory ACE (w tym produkt Accupro) należy odstawić i zastosować inny sposób leczenia.

Kobiety w wieku rozrodczym stosujące inhibitory ACE powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

W przypadkach podawania inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży obserwowano niedociśnienie tętnicze, niewydolność nerek, niedorozwój kości czaszki oraz zgony noworodków. Opisywano także zmniejszenie ilości wód płodowych prawdopodobnie w wyniku zaburzenia czynności nerek płodu; a także związane z nim przykurcze kończyn, zniekształcenia twarzoczaszki, niedorozwój płuc i opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego. Ponadto, stosowanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży potencjalnie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych.

W każdym przypadku zaistnienia ciąży należy jak najszybciej przerwać stosowanie inhibitorów ACE.

Pacjentki, które wymagają stosowania inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powinny być poinformowane o potencjalnym ryzyku dla płodu; należy wykonywać częste badania ultrasonograficzne w celu wczesnego wykrycia zmniejszenia ilości płynu owodniowego. Zarówno pacjentki jak i lekarze muszą być jednak świadomi, że zmniejszenie ilości płynu owodniowego może nastąpić już po wystąpieniu nieodwracalnych uszkodzeń płodu. Po stwierdzeniu zmniejszenia ilości płynu owodniowego należy przerwać terapię chinaprylem chyba, że leczenie takie ratuje życie matce.

Inne potencjalne ryzyko dla płodu/novorodka poddanego działaniu inhibitorów ACE to opóźnienie wzrostu wewnątrzmacicznego, wcześniactwo, przetrwałe otwarcie przewodu tętniczego; opisywano także zgony płodów. Nie jest do końca jasne czy powikłania te były związane z podawaniem inhibitorów ACE czy też wywoływane były przez chorobę matki.

Dzieci narażone *in utero* na działanie inhibitorów ACE powinny być starannie obserwowane w kierunku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, skąpomoczu i hiperkaliemii. W razie wystąpienia skąpomoczu należy zwrócić uwagę na podtrzymanie ciśnienia tętniczego i perfuzji nerek.

Inhibitory ACE, w tym także chinapryl w niewielkiej ilości przenikają do mleka matki. Kobiety stosujące chinapryl nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Zdolność do czynności związanych z obsługą maszyn precyzyjnych czy prowadzenia pojazdów mechanicznych może być zaburzona, zwłaszcza w początkowym okresie terapii chinaprylem. Podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, należy brać pod uwagę możliwość sporadycznego wystąpienia zawrotów głowy i uczucia zmęczenia.

4.8. Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość występowania ustalono jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Ból w klatce piersiowej
	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości, nadwrażliwość na światło
Zaburzenia serca	Często	Niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne (szczególnie na początku terapii i u pacjentów z niedoborem soli lub płynów oraz niewydolnością serca lub poważnym nadciśnieniem)
	Rzadko	Choroba niedokrwienna serca, kołatanie serca, tachykardia, rozszerzenie naczyń, obrzęk
	Bardzo rzadko	Zaburzenia rytmu serca, zawał serca, przejściowe ataki niedokrwienne, udar mózgu
	Nieznana	Omdlenia
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, wymioty, biegunka, ból w nadbrzuszu, dyspepsja, zapalenie gardła, zaburzenia trawienia
	Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej, suchość w gardle, wzdęcia, zapalenie trzustki, zaparcia, jadłowstręt
	Bardzo rzadko	Niedrożność jelita
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia
Zaburzenia psychiczne/	Często	Bóle głowy, zawroty głowy, wyczerpanie, bezsenność,

Zaburzenia układu nerwowego		parestezje, zmęczenie
	Niezbyt często	Depresja, nerwowość, senność, zawroty głowy, zaburzenia snu, mrowienie, zaburzenia równowagi, splątanie, szum w uszach, niewyraźne widzenie, zaburzenia smaku lub przemijająca utrata smaku
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje skórne o podłożu alergicznym takie jak wysypka
	Niezbyt często	Łysienie, nadmierna potliwość, pęcherzyca, świąd, obrzęk naczyńioruchowy obejmujący wargi, twarz i (lub) kończyny (bardzo rzadko w obrębie krtani, gardła i (lub) języka)*, pokrzywka, złuszczające zapalenie skóry
	Bardzo rzadko	Poważne reakcje skórne, np. rumień wielopostaciowy, łuszczycopodobne zmiany skórne, nagłe zaczerwienie twarzy, obfite pocenie się, onycholiza, nasilenie objawów Raynauda**
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenie czynności nerek
	Niezbyt często	Zakażenia dróg moczowych, impotencja, białkomocz (któremu czasem towarzyszy zaburzenie czynności nerek)
	Bardzo rzadko	Ostra niewydolność nerek
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niedowidzenie
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel z podrażnienia, duszność
	Niezbyt często	Eozynofilowe zapalenie płuc
	Rzadko	Zapalenie języka, uczucie pragnienia
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli
	Nieznana	Zapalenie błony śluzowej nosa
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	Żółtaczka cholestatyczna lub zaburzenie czynności wątroby (w przypadku wystąpienia żółtaczki bądź znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych należy odstawić stosowany inhibitor ACE).
Badania diagnostyczne	Często	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie liczby leukocytów lub płytek krwi, jak również — szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek — zwiększenie stężenia mocznika, kreatyniny i potasu w surowicy oraz zmniejszenie stężenia sodu w surowicy.
	Niezbyt często	Szczególnie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, kolagenozami lub jednoczesnym przyjmowaniem allopurynolu, prokainamidu lub niektórych leków hamujących odpowiedź immunologiczną: hiperkaliemia, niedokrwistość, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, neutropenia, eozynofilia. W rzadkich przypadkach może dochodzić do agranulocytozy lub pancytopenii.

	Bardzo rzadko	<p>Hemoliza, zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności enzymów wątrobowych.</p> <p>W sporadycznych przypadkach donoszono o występowaniu hemolizy/niedokrwistości hemolitycznej, również w związku z niedoborem G-6-PDH, przy czym związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy tymi powikłaniami a przyjmowaniem inhibitora ACE nie udało się wykazać.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Może też dochodzić do wydalania białka z moczem.</p>
--	---------------	---

*Uwaga! U czarnoskórych pacjentów istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego.

** W przypadku podejrzenia ciężkiej reakcji skórnej należy natychmiast skonsultować się z lekarzem i — jeśli będzie to uzasadnione — przerwać leczenie produktem Accupro.

Zmianom skórnym może towarzyszyć gorączka, bóle mięśni i stawów (mialgia, artralgia, zapalenie stawów), zapalenie naczyń, zapalenie błon surowiczych oraz nieprawidłowości w wynikach niektórych badań laboratoryjnych [eozynofilia, leukocytoza i (lub) podwyższone miano ANA, przyspieszone OB].

Uwagi

Przed rozpoczęciem stosowania produktu Accupro oraz w regularnych odstępach podczas stosowania tego leku należy kontrolować wymienione parametry laboratoryjne. Stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy oraz morfologię z rozmazem należy często kontrolować szczególnie na początku leczenia oraz u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (pacjenci z niewydolnością nerek, kolagenozami, pacjenci poddawani leczeniu immunosupresyjnemu, pacjenci otrzymujący leki cytostatyczne, allopurynol, prokainamid, glikozydy naparstnicy, glikokortykosteroidy, preparaty przeczyszczające oraz pacjenci w podeszłym wieku). W przypadku gdyby w trakcie stosowania produktu Accupro wystąpiły u pacjenta takie objawy, jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych i (lub) zapalenie gardła, należy natychmiast oznaczyć liczbę białych krwinek.

4.9. Przedawkowanie

Dawka doustna LD50 dla chinaprylu waha się u myszy w granicach 1440 do 4280 mg/kg mc.

Nie ma informacji dotyczących leczenia przedawkowania chinaprylu. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania byłyby objawy związane z ciężkim niedociśnieniem, stan taki należy leczyć podając we wlewie dożylnym 0,9% roztwór chlorku sodu. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące, zgodne z obowiązującymi standardami medycznymi.

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

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 niedokrwienych 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 leku 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 angiotensynę (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.

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 leku 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 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.

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 mikrojąderki 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 przy przechowywaniu

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. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gödecke GmbH, Pfizerstraße 1, 76139 Karlsruhe, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA 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/ DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2008 -07- 22

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Młodowa 15