

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Acurenal, 5 mg, tabletki powlekane
Acurenal, 10 mg, tabletki powlekane
Acurenal, 20 mg, tabletki powlekane

2000-11-14

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Acurenal, 5 mg: 1 tabletki powlekana zawiera 5 mg chinaprylu (*Quinaprilum*) w postaci chinaprylu chlorowodorku
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 12,134 mg

Acurenal, 10 mg: 1 tabletki powlekana zawiera 10 mg chinaprylu (*Quinaprilum*) w postaci chinaprylu chlorowodorku
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 24,268 mg

Acurenal, 20 mg: 1 tabletki powlekana zawiera 20 mg chinaprylu (*Quinaprilum*) w postaci chinaprylu chlorowodorku
Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 48,536 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Acurenal, 5 mg, tabletki powlekane są koloru białego. Kształt tabletek okrągły obustronnie wypukły.

Acurenal, 10 mg, tabletki powlekane są koloru białego. Kształt tabletek okrągły obustronnie wypukły. Z obu stron tabletki posiadają rowek ułatwiający dzielenie.

Acurenal, 20 mg, tabletki powlekane są koloru białego. Kształt tabletek okrągły obustronnie wypukły. Z obu stron tabletki posiadają rowek krzyżowy ułatwiający dzielenie.

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 zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym z lekami moczopędnymi.

Zastoinowa niewydolność serca

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Dorośli:

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Monoterapia: zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg 1 raz na dobę.

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

Produkt można przyjmować niezależnie od posiłku.

Produkt należy przyjmować codziennie 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.

Zastoinowa niewydolność serca

Zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg 1 raz na dobę. Po podaniu produktu Acurenal pacjent powinien być ściśle kontrolowany w kierunku wystąpienia objawów niedociśnienia tętniczego. Następnie, jeżeli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, dawkę należy stopniowo zwiększyć do dawki skutecznej (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.

Produkt można przyjmować niezależnie od posiłku.

Produkt należy przyjmować codziennie o tej samej porze.

Ciężka niewydolność serca

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

Inni pacjenci należący do grupy dużego ryzyka, u których leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych, to pacjenci: przyjmujący duże dawki diuretyków pętlowych (na przykład więcej niż 80 mg furosemidu) lub stosujący jednocześnie kilka leków moczopędnych, z hipowolemią, z hiponatremią (stężenie sodu w osoczu mniejsze niż 130 mEq/l) lub ze skurczowym ciśnieniem krwi mniejszym niż 90 mm Hg, przyjmujący duże dawki leków rozszerzających naczynia, ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 150 µmol/l oraz pacjenci w wieku 70 lat lub starsi.

Osoby z zaburzeniem czynności nerek / osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 40 ml/min zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg. Następnie dawkę można zwiększać, aż do uzyskania optymalnego działania.

Dzieci i młodzież:

Nie zaleca się stosowania, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chinapryl lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Karmienie piersią.

Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem inhibitorów ACE.

Dziedziczny i (lub) idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Nie należy stosować produktu u pacjentów z istotnym klinicznie zwężeniem zastawki dwudzielnej, zwężeniem zastawki aortalnej lub z innymi utrudnieniami odpływu krwi z lewej komory serca.
- U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (poliakrylonitrylowych np. „AN69”) istnieje duże prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych, gdy jednocześnie stosowany jest chinapryl. Należy rozważyć zastosowanie innego leku przeciwnadciśnieniowego, z innej grupy lub błon dializacyjnych innego rodzaju.
- U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas LDL-aferezy z siarczanem dekstranu, występowała zagrażająca życiu reakcja rzekomoanafilaktyczna. Reakcji można było uniknąć odstawiając czasowo inhibitory ACE przed każdą aferezą.
- U niektórych pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadłem owadów błonkoskrzydłych występowała długotrwała, zagrażająca życiu reakcja rzekomoanafilaktyczna. U tych samych pacjentów reakcje te nie wystąpiły, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, ale reakcje te nawracały, gdy przypadkowo ponownie zastosowano produkt.
- U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych chinaprylem należy kontrolować czynność nerek, pomimo faktu, iż w większości przypadków nie ulegnie ona zmianie.
- Podczas przyjmowania inhibitorów ACE odnotowano rzadkie przypadki zespołu rozpoczynającego się żółtaczką zastoinową przechodzącą w piorunującą martwicę wątroby, prowadzącego czasem do śmierci. Mechanizm ten nie został poznany. U pacjentów, u których rozwinęła się żółtaczka lub odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednią kontrolę.
- U niektórych pacjentów odnotowano przypadki hiperkaliemii (stężenie potasu w surowicy $\geq 5,8$ mmol/l). Do pacjentów zagrożonych rozwojem hiperkaliemii należą pacjenci z niewydolnością nerek, cukrzycą, jednocześnie stosujący leki moczopędne oszczędzające potas i (lub) preparaty potasu i (lub) zamienniki soli kuchennej zawierające potas. Jeśli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków jest konieczne, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu.
- Przypuszczalnie z powodu hamowania rozkładu endogennej bradykininy, podczas stosowania wszystkich rodzajów inhibitorów ACE, donoszono o przypadkach wystąpienia uporczywego suchego kaszlu, który ustępował po przerwaniu leczenia inhibitorami ACE. Kaszel związany z przyjmowaniem inhibitorów ACE powinien być brany pod uwagę w diagnostyce różnicowej kaszlu.
- 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. Może to prowadzić do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego, któremu należy zapobiegać i leczyć poprzez zwiększenie objętości krążącej krwi.
- U osób wrażliwych można przewidzieć zmiany czynności nerek wynikające z hamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie

- inhibitorami ACE, w tym chinaprylem, może być związane z oligurią i (lub) postępującą azotemią i niekiedy ciężką niewydolnością nerek, a nawet śmiercią.
- U pacjentów z klirensem kreatyniny mniejszym niż 40 ml/min konieczne jest zmniejszenie początkowej dawki chinaprylu, ponieważ okres półtrwania chinaprylatu wydłuża się wraz ze zmniejszeniem klirensu. U tych pacjentów dawkę należy zwiększać stopniowo w zależności od działania terapeutycznego i ściśle kontrolować czynność nerek, chociaż badania wstępne nie wykazały, aby chinapryl powodował postępujące pogorszenie czynności nerek.
 - U niektórych pacjentów z nadciśnieniem samoistnym i z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej nerki podczas stosowania chinaprylu może wystąpić zwiększenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w surowicy. Zmiany te ustępują po odstawieniu inhibitorów ACE i (lub) leków moczopędnych. Należy kontrolować czynność nerek przez kilka pierwszych tygodni terapii.
 - Przyjmowanie chinaprylu może powodować obrzęk naczynioruchowy. Jeśli wystąpi świst krtaniowy lub obrzęk naczynioruchowy twarzy, języka lub głośni należy natychmiast odstawić produkt. W przypadku obrzęku języka, głośni lub krtani i wystąpienia trudności w oddychaniu należy niezwłocznie podać podskórnie roztwór adrenaliny 1: 1000 (od 0,3 ml do 0,5 ml). Pacjenta należy obserwować aż do czasu ustąpienia objawów. U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, który wystąpił z powodów niezwiązanych z podaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny, istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego po zastosowaniu inhibitorów ACE.
 - Pacjenci rasy czarnej przyjmujący w monoterapii inhibitory ACE są bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego w porównaniu z pacjentami innych ras. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, iż wpływ inhibitorów ACE na ciśnienie krwi jest mniejszy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innej rasy.
 - Objawowe niedociśnienie tętnicze było rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Występowanie objawów niedociśnienia tętniczego jest bardziej prawdopodobne w przypadku pacjentów odwodnionych na skutek wcześniejszego leczenia lekami moczopędnymi, stosowania diety ubogosodowej lub dializy, biegunki, wymiotów lub jeśli występuje ciężkie nadciśnienie reninozależne, u pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Pacjenta z objawami niedociśnienia tętniczego należy położyć na plecach i jeśli konieczne podać dożylnie roztwór soli fizjologicznej. Przemijające obniżenie ciśnienia krwi nie jest przeciwwskazaniem do kontynuowania terapii chinaprylem. Jednak należy rozważyć zmniejszenie dawki chinaprylu lub odstawienie leku moczopędnego w przypadku terapii skojarzonej.
 - U osób z kolagenozą naczyń i (lub) chorobami nerek leczonych chinaprylem, zaleca się kontrolę liczby leukocytów w krwi. Odnotowano rzadkie przypadki neutropenii lub agranulocytozy związane ze stosowaniem inhibitorów ACE u pacjentów z łagodnym nadciśnieniem tętniczym oraz niezbyt częste u pacjentów z niewydolnością nerek, szczególnie jeśli współistnieje kolagenoza naczyń. Należy poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania wszelkich objawów infekcji.
 - W przypadku ciężkiej lub niestabilnej zastoinowej niewydolności serca, leczenie chinaprylem należy zawsze rozpoczynać w szpitalu pod ścisłym nadzorem medycznym. Do grupy pacjentów dużego ryzyka, których leczenie chinaprylem należy rozpoczynać w szpitalu, należą osoby: przyjmujące duże dawki diuretyków pętlowych (powyżej 80 mg furosemidu) lub stosujące jednocześnie kilka leków moczopędnych, z hipowolemią, z hiponatremią lub ze skurczowym ciśnieniem krwi mniejszym niż 90 mm Hg, przyjmujące duże dawki leków rozszerzających naczynia, ze stężeniem kreatyniny w surowicy większym niż 150 $\mu\text{mol/l}$ oraz w wieku 70 lat i starsze.
 - W trakcie stosowania inhibitorów ACE obserwowano przypadki hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami hipoglikemizującymi. Należy odpowiednio często kontrolować stężenie glukozy we krwi i w razie konieczności dostosować dawki leków przeciwcukrzycowych.
 - Nie ma doświadczeń dotyczących stosowania chinaprylu u pacjentów po ostatnio przebyłym przeszczepieniu nerki.
- W związku z powyższym terapia chinaprylem nie jest zalecana.

- U pacjentów z pierwotnym hiperaldosteronizmem leczenie lekami przeciwnadciśnieniowymi działającymi przez układ renina-angiotensyna-aldosteron jest nieskuteczne.
W związku z powyższym nie zaleca się stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny u tych pacjentów.
- Odnotowano przypadki obrzęku naczynioruchowego jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Objawem klinicznym był ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów).
W niektórych przypadkach nie opisywano u tych pacjentów obrzęku naczyniowego twarzy, a stężenia esterazy C1 w surowicy były prawidłowe.
- Obrzęk naczynioruchowy jelit rozpoznawano po zastosowaniu takich metod diagnostycznych jak: tomografia komputerowa jamy brzusznej, badanie ultrasonograficzne lub podczas zabiegu operacyjnego, a objawy kliniczne ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit związany ze stosowaniem inhibitorów ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej bólów brzucha.
- Ciąża
Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE u pacjentek w ciąży. O ile kontynuacja leczenia za pomocą inhibitora ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).
- Produkt leczniczy zawiera laktozę. 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

- Z powodu zawartości węgla magnezu w produkcie Acurenal, zmniejsza się wchłanianie tetracyklin o około 28% – 37%. Nie zaleca się stosowania jednocześnie produktu Acurenal z tetracyklinami lub innymi lekami wykazującymi interakcje z magnezem.
- U pacjentów przyjmujących leki moczopędne, po włączeniu do terapii chinaprylu może wystąpić nadmierne obniżenie ciśnienia krwi. To działanie hipotensyjne można skutecznie zmniejszyć odstawiając na kilka dni leki moczopędne albo zwiększając spożycie soli przed rozpoczęciem stosowania produktu Acurenal.
Jeżeli odstawienie leku moczopędnego jest niemożliwe, leczenie chinaprylem należy rozpocząć pod nadzorem medycznym trwającym co najmniej 2 godziny od chwili podania pierwszej dawki.
- Podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolakton, triamteren, amilorid), preparatami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie potasu w krwi. Chinapryl, tak jak inne inhibitory ACE, zwiększa stężenie potasu we krwi.
U pacjentów przyjmujących chinapryl jako jedyny lek może zwiększyć się stężenie potasu we krwi.
W leczeniu skojarzonym, chinapryl może zmniejszyć utratę potasu wywołaną przyjmowaniem tiazydowych leków moczopędnych.
- Jednoczesne stosowanie chinaprylu i litu może doprowadzić do pojawienia się objawów zatrucia litem, spowodowanego zwiększeniem stężenia litu we krwi. Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania obu leków jednocześnie i często kontrolować stężenie litu w krwi.
- Środki do znieczulenia ogólnego obniżające ciśnienie krwi wykazują interakcję z chinaprylem. Należy zachować ostrożność u pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w trakcie znieczulenia, ponieważ inhibitory konwertazy angiotensyny hamują powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. To może doprowadzić do obniżenia ciśnienia krwi, które może być skorygowane poprzez zwiększenie objętości płynów.
- Propranolol lub cymetydyna po podaniu wielokrotnym nie wpływają na farmakokinetykę pojedynczych dawek chinaprylu.

- Nie odnotowano znaczącego wpływu chinaprylu, stosowanego dwa razy na dobę, na działanie przeciwwzakrzepowe pojedynczej dawki warfaryny.
- Chinapryl nie wpływa na farmakokinetykę digoksyny.
- Nie stwierdzono farmakokinetycznych interakcji pomiędzy pojedynczymi dawkami chinaprylu i hydrochlorotiazydu podczas jednoczesnego stosowania.
- Leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, zmniejszające syntezę prostaglandyn, osłabiają działanie inhibitorów ACE.
- Allopuryinol, cytostatyki i leki immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid jednocześnie stosowane z inhibitorami ACE mogą spowodować leukopenię.
- Alkohol, barbiturany lub narkotyki stosowane jednocześnie z chinaprylem mogą nasilić hipotonię ortostatyczną.
- Inne leki zmniejszające ciśnienie krwi stosowane jednocześnie z chinaprylem mogą nasilić jego działanie przeciwnadciśnieniowe.
- Leki zubożniające mogą zmniejszać biodostępność produktu Acurenal.
- W przypadku jednoczesnego stosowania leków przeciwcukrzycowych (doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny) z chinaprylem należy dostosować ich dawkowanie.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w pierwszym trymestrze ciąży nie są ostateczne; nie można jednak wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. O ile kontynuacja leczenia za pomocą inhibitora ACE nie jest niezbędna, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować leki przeciwnadciśnieniowe, które mają ustalony profil bezpieczeństwa stosowania w ciąży. Po stwierdzeniu ciąży leczenie inhibitorami ACE należy natychmiast przerwać i w razie potrzeby rozpocząć inne leczenie. Wiadomo, że narażenie na działanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje działanie toksyczne dla płodu (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3). Jeżeli do narażenia na działanie inhibitorów ACE doszło od drugiego trymestru ciąży, zaleca się badanie ultrasonograficzne nerek i czaszki. Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy ściśle obserwować za względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz również punkty 4.3 i 4.4).

Ponieważ chinapryl przenika do pokarmu kobiecego, stosowanie produktu Acurenal jest przeciwwskazane podczas karmienia piersią. W razie konieczności przyjmowania produktu Acurenal należy przerwać karmienie piersią.

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

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. W trakcie stosowania produktu Acurenal mogą wystąpić zawroty głowy lub uczucie zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi klinicznymi działaniami niepożądanymi u pacjentów z nadciśnieniem i zastoinową niewydolnością serca są: bóle głowy, zawroty głowy, zapalenie błony śluzowej nosa, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych, zmęczenie, nudności i wymioty. Innc, rzadziej występujące objawy niepożądane, to: niestrawność, bóle mięśni, ból w klatce

piersiowej, ból brzucha, biegunka, bóle pleców, zapalenie zatok, bezsenność, parestezje, nerwowość, osłabienie, zapalenie gardła, niedociśnienie, kołatanie serca, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, depresja, świąd, wysypka, impotencja, obrzęki, bóle stawów, niedowidzenie.

Zaburzenia czynności nerek, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie, hiperkaliemia, neutropenia, agranulocytoza – patrz punkt 4.4.

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca: tachykardia, zawał mięśnia sercowego.

Zaburzenia układu nerwowego: krwotok mózgowy, zaburzenia równowagi, omdlenia, zaburzenia smaku, przemijające napady niedokrwienne.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: zapalenie oskrzeli, skurcz oskrzeli, duszność.

W pojedynczych przypadkach może wystąpić obrzęk naczynioruchowy w obrębie górnych dróg oddechowych, powodujący niedrożność prowadzącą do zgonu.

Zaburzenia żołądka i jelit: zaparcia, suchość błon śluzowych jamy ustnej, zapalenie języka, niedrożność jelit, obrzęk naczynioruchowy jelit.

Odnotowano rzadkie przypadki zapalenia trzustki u pacjentów leczonych inhibitorami ACE; niekiedy kończyły się zgonem pacjenta.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: żółtaczką zastoinową, zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: łysienie, rumień wielopostaciowy, nekroliza naskórka, łuszczycopodobne zmiany skórne, zespół Stevensa-Johnsona, pokrzywka. Zmianom skórnym może towarzyszyć gorączka, cozynofilia i (lub) dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych.

Zaburzenia psychiczne: stan splątania.

Zaburzenia oka: niewyraźne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika: szumy uszne.

Badania diagnostyczne: może wystąpić zwiększone stężenie mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu, zmniejszenie wartości hematokrytu, ilości płytek krwi i leukocytów, jak również zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy krwi. U pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej odnotowano pojedyncze przypadki niedokrwistości hemolitycznej.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania chinaprylu u ludzi.

Najbardziej prawdopodobne objawy przedawkowania są związane z ciężkim niedociśnieniem tętniczym, które należy leczyć uzupełniając objętość wewnątrznaczyniową.

Stwierdzono, że hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące.

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 czynnego 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 zężenia 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 stężenie 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.

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.

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.

Okolo 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 dożylnie 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 znaczne 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.

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: hypromeloza 6 cP 2190, makrogol 3000, laktoza jednowodna, triacetyna, tytanu dwutlenek (E171).

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. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Al i Al/OPA/PVC w tekturowym pudełku.

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

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ICN Polfa Rzeszów S.A.
ul. Przemysłowa 2
35-959 Rzeszów

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

Acurenal, 5 mg, tabletki powlekane: Pozwolenie nr 11254
Acurenal, 10 mg, tabletki powlekane: Pozwolenie nr 11255
Acurenal, 20 mg, tabletki powlekane: Pozwolenie nr 11256

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

Acurenal, 5 mg: 29.08.2005
Acurenal, 10 mg: 29.08.2005
Acurenal, 20 mg: 29.08.2005

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO {MM/RRRR}

2008 -12- 11

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