

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana produktu ACCUPRO 5 zawiera 38 mg laktozy.

Każda tabletki powlekana produktu ACCUPRO 10 zawiera 76 mg laktozy.

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

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

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

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

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

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

- *Nadciśnienie tętnicze samoistne*

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

- Zastoinowa niewydolność serca

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne

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

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

Patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1.

- Zastoinowa niewydolność serca

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

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

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Maksymalna zalecana dawka początkowa (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*
*w chwili obecnej brak wystarczających danych pozwalających na określenie zalecanej dawki chinaprylu u pacjentów hemodializowanych z powodu ciężkiej niewydolności nerek.	

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

Stosowanie u dzieci: aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 oraz 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

#### 4.3 Przeciwwskazania

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

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu ACCUPRO nie należy stosować u pacjentów ze zwężeniem aorty.

##### *Reakcje nadwrażliwości*

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

##### *Objawowe niedociśnienie*

Objawowe niedociśnienie było rzadko obserwowane u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, stosujących chinapryl, prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia jest większe, jeśli występuje u nich zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa, np. na skutek: przyjmowania leków moczopędnych, stosowania diety z małą ilością soli, dializoterapii, biegunki lub wymiotów albo ciężkiego nadciśnienia zależnego od reniny (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

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

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

##### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)*

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia,

hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

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

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

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

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

#### *Niewydolność serca/choroba serca*

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

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, zaobserwowano zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy u niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Zwiększenie stężenia było prawie zawsze odwracalne po zaprzestaniu leczenia inhibitorami ACE i (lub) diuretykami. U takich pacjentów należy monitorować czynność nerek przez pierwsze kilka tygodni leczenia.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, bez jawnej uprzedniej choroby naczyniowej nerek, dochodzi do zwykle niewielkiego ( $>1,25$  górna granica normy) i przemijającego zwiększenia stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza gdy chinapryl podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy zaobserwowano odpowiednio u 2% i 2% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących chinapryl w monoterapii oraz odpowiednio u 4% i 3% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym stosujących chinapryl z hydrochlorotiazylem. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego stanu jest większe u pacjentów z istniejącymi uprzednio zaburzeniami czynności nerek. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki lub zaprzestanie stosowania leków moczopędnych i (lub) chinaprylu.

Doświadczenia u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny  $<10$  ml/min) jest niewystarczające. Nie zaleca się zatem stosowania produktu u tych pacjentów.

#### *Obrzęk naczynioruchowy*

Obrzęk naczynioruchowy może wystąpić u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE. W razie wystąpienia takich objawów jak świst krtaniowy, obrzęk naczynioruchowy twarzy, obrzęk języka i (lub) głośni, produkt należy natychmiast odstawić; pacjent powinien być leczony zgodnie z obowiązującymi standardami terapeutycznymi i uważnie obserwowany do czasu ustąpienia obrzęku. W przypadku ograniczenia obrzęku do twarzy i ust, stan taki ustępuje zwykle bez leczenia, leki przeciwhistaminowe mogą pomóc w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy dotyczący krtani

może zakończyć się zgonem. W przypadku, gdy zajęcie języka, głośni czy krtani grozi niedrożnością dróg oddechowych, należy natychmiast wdrożyć postępowanie ratunkowe, obejmujące między innymi podanie podskórne 0,3 - 0,5 ml roztworu adrenaliny (epinefryny) 1:1000.

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

#### *Obrzęk naczynioruchowy*

Jednoczesne stosowanie chinaprylu z sakubitrylem+walsartanem jest przeciwwskazane, z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3).

Nie wolno rozpocząć stosowania sakubitrylu+walsartanu przed upływem 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki chinaprylu. W przypadku przerwania leczenia sakubitrylem+walsartanem, nie wolno rozpocząć leczenia chinaprylem przed upływem 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki sakubitrylu+walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.5). Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (NEP), np. racekadotrylu i inhibitorów ACE może również zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.5). Dlatego też, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem) u pacjentów przyjmujących chinapryl należy uważnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka.

U pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory mTOR (np. temsyrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. wildagliptyna) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem mTOR lub inhibitorem DPP-IV u pacjentów stosujących inhibitor ACE.

#### *Obrzęk naczynioruchowy jelit*

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit, którego objawem był ból brzucha (z lub bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach u tych pacjentów nie opisywano wcześniej obrzęku naczynioruchowego w obrębie twarzy, a stężenia esterazy C1 w surowicy były prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy rozpoznawano przy użyciu takich metod diagnostycznych jak tomografia komputerowa jamy brzusznej lub badanie ultrasonograficzne, 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 częściej opisywano występowanie obrzęku naczynioruchowego niż u pacjentów innych ras. Należy również zauważyć, że w kontrolowanych badaniach klinicznych wpływ inhibitorów ACE na ciśnienie tętnicze okazał się mniejszy u pacjentów rasy czarnej, niż u pacjentów innych ras.

#### *Neutropenia/agranulocytoza*

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

Agranulocytozę rzadko opisywano podczas leczenia chinaprylem. Tak jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy rozważyć kontrolowanie liczby krwinek białych, szczególnie u pacjentów z kolagenozą i (lub) zaburzeniami czynności nerek.

#### *Reakcje nadwrażliwości typu anafilaksji*

- *Odczulanie:* U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, którzy poddawani byli odczulaniu jadom owadów błonkoskrzydłych, występowały przewlekłe, zagrażające życiu reakcje

rzekomoanafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć czasowo odstawiając inhibitory ACE, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania produktu.

- *Hemodializa i afereza LDL*: U pacjentów poddawanych hemodializie z zastosowaniem błon poliakrylonitrylowych o dużej przepuszczalności (typu high-flux, „AN69”) i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji rzekomoanafilaktycznej. Dlatego należy unikać takiego skojarzenia, stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub błonę dializacyjną innego typu. Podobne reakcje obserwowano u pacjentów poddawanych aferezie lipoprotein o małej gęstości z siarczanem dekstranu. W związku z tym, podczas stosowania inhibitorów ACE nie należy stosować powyższej metody.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

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

#### *Kaszel*

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

#### *Zabieg chirurgiczny/znieczulenie*

U pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu z użyciem leków powodujących niedociśnienie, chinapryl może blokować tworzenie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego wydzielania reniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie spowodowane powyższym działaniem, można je skorygować zwiększając objętość płynów (patrz punkt 4.5).

#### *Hiperkaliemia*

U pacjentów przyjmujących chinapryl w monoterapii może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia skojarzonego z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy i monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.5). Chinapryl podawany jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zmniejszać hipokaliemię wywoływaną przez te leki.

#### *Hiponatremia i zespół niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH)*

U niektórych pacjentów leczonych innymi inhibitorami ACE obserwowano przypadki zespołu niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH) i późniejszą hiponatremię. U pacjentów w podeszłym wieku i innych pacjentów zagrożonych hiponatremią zaleca się regularne oznaczanie stężenia sodu w surowicy.

#### *Cukrzyca*

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

(patrz punkt 4.5).

#### *Ciąża*

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE podczas ciąży. Jeśli dalsza terapia inhibitorem ACE nie jest konieczna, u pacjentek planujących ciążę leczenie powinno być zmienione na alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku rozpoznania ciąży, leczenie inhibitorami ACE należy niezwłocznie zakończyć i jeśli to konieczne, zastosować inny sposób leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.6).

#### *Laktoza*

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Tetracyklina i inne produkty lecznicze wchodzące w interakcje z magnezem*

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

#### *Leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi*

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

#### *Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy*

Chinapryl, inhibitor ACE może powodować zmniejszenie stężenia aldosteronu, co z kolei może prowadzić do zatrzymania potasu w organizmie. Dlatego należy zachować ostrożność oraz monitorować stężenie potasu w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolakton, triamteren, amiloryd), suplementami potasu, zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas lub innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4). U pacjentów w podeszłym wieku lub z zaburzeniem czynności nerek, jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z sulfametoksazolem+trimetoprimem związane było z wystąpieniem ciężkiej hiperkaliemii, najwyraźniej spowodowanej trimetoprimem. Dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania chinaprylu z lekami zawierającymi trimetoprim oraz monitorować stężenie potasu w surowicy.

#### *Zabieg chirurgiczny/znieczulenie*

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

#### *Lit*

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

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

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

U pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów ze zmniejszoną objętością płynów (w tym pacjenci leczeni diuretykami) lub u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, jednoczesne stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, w tym selektywnych inhibitorów COX-2, z inhibitorami ACE, w tym z chinaprylem, może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, w tym do ostrej niewydolności nerek. Objawy te są na ogół odwracalne. U pacjentów stosujących chinapryl oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek.

Przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE, w tym chinaprylu, może zostać złagodzone przez stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

*Złoto*

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

*Inne produkty lecznicze powodujące obrzęk naczynioruchowy*

U pacjentów jednocześnie stosujących inhibitory mTOR (np. temsyrolimus) lub inhibitory DPP-IV (np. wildagliptyna) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia inhibitorem mTOR lub inhibitorem DPP-IV u pacjentów stosujących inhibitor ACE.

*Inhibitory obojętnej endopeptydazy (neprylizyny) - NEP*

Jednoczesne stosowanie chinaprylu z sakubitrylem+walsartanem jest przeciwwskazane, gdyż jednoczesne hamowanie NEP i ACE może zwiększać ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpocząć stosowania sakubitrylu+walsartanu przed upływem 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki chinaprylu. Nie wolno rozpocząć leczenia chinaprylem przed upływem 36 godzin po przyjęciu ostatniej dawki sakubitrylu+walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.4). Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów NEP (np. racekadotrylu) i chinaprylu może również zwiększyć ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.

*Alkohol, barbiturany lub opioidy*

Mogą nasilać niedociśnienie ortostatyczne.

*Inne leki przeciwnadciśnieniowe*

Może wystąpić działanie addytywne lub wzmocnienie działania.

*Inne produkty lecznicze*

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

*Leki zobojętniające*

Leki zobojętniające mogą zmniejszyć biodostępność produktu ACCUPRO.



#### *Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki hipoglikemizujące i insulina)*

U pacjentów z cukrzycą inhibitory ACE mogą zwiększyć wrażliwość na insulinę, co jest związane z występowaniem hipoglikemii u pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną. Należy monitorować glikemię, szczególnie podczas pierwszego miesiąca leczenia z zastosowaniem inhibitora ACE (patrz punkt 4.4).

#### *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-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). Należy uważnie kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie elektrolitów u pacjentów leczonych produktem ACCUPRO oraz innymi produktami leczniczymi, które wpływają na układ RAA.

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### **Ciąża**

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

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE w czasie pierwszego trymestru ciąży nie były jednoznaczne; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego wzrostu ryzyka. Jeśli dalsze stosowanie terapii inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywny lek przeciwnadciśnieniowy o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży.

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

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

### **Karmienie piersią**

Ograniczone dane farmakokinetyczne wykazały bardzo małe stężenia w ludzkim mleku (patrz punkt 5.2). Mimo, iż stężenia te nie wydają się mieć znaczenia klinicznego, w okresie karmienia piersią wcześniaków nie zaleca się stosowania produktu ACCUPRO przez kilka tygodni po porodzie ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i nerkowych oraz brak wystarczających doświadczeń klinicznych. W przypadku starszych niemowląt, stosowanie produktu ACCUPRO podczas karmienia piersią należy rozważyć, jeśli matka wymaga leczenia, a dziecko jest obserwowane pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

## 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zaobserwowane w związku ze stosowaniem produktu ACCUPRO zostały przedstawione zgodnie z następującą częstością występowania: 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).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA – baza danych</b>	<b>Działania niepożądane</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b> Często Niezbyt często	Zapalenie gardła, nieżyt nosa Zapalenie oskrzeli, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie dróg moczowych, zapalenie zatok
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b> Nieznana	Neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b> Nieznana	Reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b> Często Nieznana	Hiperkaliemia Hiponatremia (patrz punkt 4.4)
<b>Zaburzenia psychiczne</b> Często Niezbyt często	Bezsенność Nerwowość, depresja, dezorientacja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b> Często Niezbyt często Rzadko Nieznana	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja Senność, przemijający atak niedokrwienności (TIA) Zaburzenia równowagi, omdlenia Incident naczyńniowo-mózgowy
<b>Zaburzenia oka</b> Niezbyt często Bardzo rzadko	Niedowidzenie Niewyraźne widzenie
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b> Niezbyt często	Szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<b>Zaburzenia serca</b> Niezbyt często	Kołatanie serca, dławica piersiowa, tachykardia, zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b> Często Niezbyt często Nieznana	Niedociśnienie Rozszerzenie naczyń krwionośnych Niedociśnienie ortostatyczne
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> Często Niezbyt często Rzadko	Kaszel, duszność Suchość w gardle Eozynofilowe zapalenie płuc

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

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

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

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

U niektórych pacjentów leczonych innymi inhibitorami ACE obserwowano przypadki zespołu niewłaściwego uwalniania wazopresyny (SIADH) i późniejszą hiponatremię (patrz punkt 4.4).

#### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego .

## **4.9 Przedawkowanie**

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

Brak jest dostępnych danych dotyczących leczenia przedawkowania produktu ACCUPRO u ludzi.

Najbardziej prawdopodobnym objawem klinicznym przedawkowania jest ciężkie niedociśnienie związane z przedawkowaniem chinaprylu w monoterapii. W takiej sytuacji można podać dożylny wlew soli fizjologicznej.

Właściwe leczenie to leczenie objawowe i podtrzymujące, zgodne z przyjętą praktyką medyczną.

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny, kod ATC: C 09 AA 06

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Podanie chinaprylu w dawce od 10 mg do 40 mg pacjentom z nadciśnieniem tętniczym łagodnym do umiarkowanego powoduje obniżenie ciśnienia mierzonego w pozycji siedzącej, jak i stojącej, przy minimalnym wpływie na częstość rytmu serca. Działanie przeciwnadciśnieniowe występuje w ciągu jednej godziny, ze szczytem po około dwóch do czterech godzin od podania. Osiągnięcie maksymalnego efektu obniżającego ciśnienie krwi wymaga u niektórych pacjentów dwóch tygodni leczenia. Przy zalecanych dawkach działanie obniżające ciśnienie tętnicze utrzymuje się u większości pacjentów przez 24-godzinny (okres pomiędzy kolejnymi dawkami) i jest stałe w warunkach długotrwałego leczenia.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że wywołane przez chinapryl obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem oporu naczyń obwodowych i oporu naczyń nerkowych, 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, i 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 niedokrwieną 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 ulega szybkiej deestryfikacji 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, włącznie z pobudzaniem 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. Zniesienie ujemnego sprzężenia zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA).

Mimo, że zasadniczy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego 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 (zwykle grupa o dominującym niskim stężeniu reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras. ACE jest identyczna z kininazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; kwestia, czy zwiększone stężenie bradykininy odgrywa jakąś rolę w działaniu leczniczym chinaprylu wymaga wyjaśnienia.

W badaniach na zwierzętach przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu trwa dłużej, niż jego hamujący wpływ na krążący ACE, podczas gdy hamujący wpływ na ACE w tkankach jest ściślejsz związany z czasem utrzymywania się działania przeciwnadciśnieniowego.

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

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

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

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. Ongoing Telmistaartan 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**

Maksymalne stężenie chinaprylu w osoczu po podaniu doustnym obserwuje się w ciągu pierwszej godziny. Stopień wchłaniania, wyliczony w oparciu o odzysk chinaprylu i jego metabolitów z moczu, wynosi około 60%. 38% chinaprylu podanego doustnie jest dostępne w organizmie jako chinaprylat. Okres półtrwania chinaprylu w osoczu wynosi około godziny. Maksymalne stężenie chinaprylatu w osoczu występuje około 2 godzin od doustnego podania chinaprylu. Chinaprylat jest usuwany głównie przez nerki, 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 wzrasta w miarę zmniejszania klirensu kreatyniny. Badania farmakokinetyczne obejmujące pacjentów w schyłkowej fazie niewydolności nerek, przewlekle dializowanych lub poddawanych ciągłej dializie otrzewnowej w warunkach ambulatoryjnych wskazują, że dializa ma niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Istnieje zależność liniowa pomiędzy klirensem chinaprylatu i klirensem kreatyniny. Eliminacja chinaprylatu jest zmniejszona również u pacjentów w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i dobrze koreluje ze stanem czynności nerek (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Badania na szczurach wskazują, że chinapryl i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg.

#### Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku obserwuje się zwiększone pole pod krzywą (AUC) stężenia w osoczu wobec czasu i zwiększone maksymalne stężenie chinaprylatu, w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u młodszych pacjentów; wydaje się, że jest to związane 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 ogólnych różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania chinaprylu pomiędzy tymi pacjentami a młodszymi uczestnikami badań. Jednakże nie można wykluczyć większej wrażliwości niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

#### Farmakokinetyka u dzieci

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

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

#### Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg chinaprylu u sześciu kobiet karmiących piersią, stosunek stężenia chinaprylu w mleku względem osocza wynosił 0,12. Chinapryl nie był wykrywany w mleku po 4 godzinach od przyjęcia dawki produktu. Stężenie chinaprylatu w mleku było niewykrywalne ( $< 5 \mu\text{g/l}$ ) we wszystkich punktach czasowych. Szacuje się, że niemowlę karmione piersią może otrzymać około 1,6% dawki chinaprylu w przeliczeniu na masę ciała matki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Chlorowodorek chinaprylu podawany w dawkach 75 do 100 mg/kg mc./dobę (odpowiednio 50 do 60 razy większych od maksymalnych dawek stosowanych u ludzi) przez okres 104 tygodni, nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy lub szczurów. Chinapryl i chinaprylat nie wykazywały właściwości mutagennych w hodowlach bakteryjnych Ames poddawanych lub nie poddawanych aktywacji metabolicznej. Chinapryl nie wykazywał ponadto niekorzystnego działania w następujących badaniach dotyczących genotoksyczności: badania *in vitro* dotyczące mutacji punktowych u ssaków, wymiana siostrzanych chromatyd w hodowli komórek ssaków, test mikrojąderki u myszy, abberacje 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, wosk Candelilla.

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

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

ACCUPRO 5, ACCUPRO 10, ACCUPRO 20:

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

ACCUPRO 40:

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

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

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17



1050 Bruxelles  
Belgia

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

##### ACCUPRO 5, ACCUPRO 10, ACCUPRO 20

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

##### ACCUPRO 40

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

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31.05.2018