

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

PULSAREN 10; 10 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Pulsaren 10: jedna tabletka zawiera 10 mg chinaprylu (*Quinaprilum*) w postaci chlorowodoru chinaprylu.

Substancja pomocnicza: laktoza jednowodna 72,7 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Powlekane tabletki z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

4. DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze samoistne.

Chinapryl może być stosowany zarówno w monoterapii jak i terapii skojarzonej z lekami moczopędnymi z grupy tiazydów i lekami beta-adrenergicznymi.

- Zastoinowa niewydolność mięśnia sercowego.

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

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Najczęściej stosowana dawka dobową wynosi 10 do 20 mg.

Dawka maksymalna wynosi 40 mg na dobę.

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 odstępach czterotygodniowych. Długotrwała kontrola ciśnienia tętniczego jest osiągana u większości pacjentów przyjmujących jedną dawkę leku dziennie. 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 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 chorych z niewydolnością serca wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę. Po podaniu chinaprylu pacjenta należy starannie obserwować celem wykrycia objawów niedociśnienia. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, można ją

zwiększać do osiągnięcia dawki skutecznej, wynoszącej zazwyczaj 10 mg do 40 mg na dobę, podawane w dwóch równych dawkach wraz z dotychczas stosowanymi lekami.

Zaburzenia czynności nerek: właściwości farmakokinetyczne wskazują, że eliminacja chinaprylu zależy od wydolności nerek. Zalecana dawka początkowa chinaprylu u pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min i powyżej 30 ml/min wynosi 5 mg, zaś u pacjentów z klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min - 2,5 mg. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, chinapryl można podawać od następnego dnia w schemacie dwóch dawek na dobę. Jeśli nie występują objawy niedociśnienia lub istotnego zaburzenia czynności nerek, dawkę można zwiększać w odstępach tygodniowych do czasu wystąpienia oczekiwanych skutków leczenia. W oparciu o dane kliniczne i farmakokinetyczne proponuje się następujące dawkowanie chinaprylu u chorych z zaburzeniami czynności nerek:

Klirens kreatyniny	Maksymalna zalecana dawka początkowa
> 60	10
30 - 60	5
10 - 30	2,5
<10	*

* dotychczas brak jest wystarczających danych pozwalających na określenie szczegółowych wskazań dotyczących stosowania chinaprylu u pacjentów leczonych hemodializą z powodu ciężkiej niewydolności nerek.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: skuteczność i bezpieczeństwo stosowania są podobne jak u osób młodszych. Dawkę początkową należy ustalać indywidualnie i można ją zwiększać aż do osiągnięcia oczekiwanych skutków leczenia.

U osób z tendencją do szybkiego obniżania ciśnienia, leczenie należy rozpocząć od dawki 2,5 mg.

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

Zmiany dawkowania należy przeprowadzać nie częściej niż co 4 tygodnie.

Sposób podawania:

Pulsaren stosuje się doustnie jeden lub dwa razy na dobę, niezależnie od posiłków.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chinapryl lub którykolwiek składnik leku, szczególnie u osób, u których wcześniej wystąpił obrzęk Quinckiego podczas stosowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE).

Zwężenie aorty, zwężenie zastawki dwudzielnej oraz inne zaburzenia utrudniające odpływ z lewej komory serca.

Obrzęk naczynioruchowy stwierdzony w wywiadzie, w tym także po zastosowaniu innych inhibitorów konwertazy angiotensyny.

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

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

Leku nie stosuje się u dzieci.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Obrzęk naczynioruchowy:

Obrzęk naczynioruchowy występuje u chorych 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.

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

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

U pacjentów rasy czarnej przyjmujących inhibitory ACE występowanie obrzęku naczynioruchowego opisywano częściej niż u przedstawicieli innych ras. 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 obserwowano 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 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 obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, 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 anafilaktyczne. Reakcji takich można było uniknąć dzięki odstawieniu inhibitora ACE na czas odczulania, nawracały one jednak w razie przypadkowego ponownego podania leku.

Afereza LDL: U pacjentów poddawanych aferezie lipoprotein o niskiej gęstości z siarczanem dekstranu i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej.

Hemodializa: Z doświadczenia klinicznego wynika, że u pacjentów leczonych hemodializą przy użyciu błon o wysokim przepływie (*high-flux*), takich jak błony poliakrylonitrylowe, przy jednoczesnym stosowaniu inhibitorów ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji anafilaktycznej. Ryzyko to można zmniejszyć stosując inny lek przeciwnadciśnieniowy lub inny rodzaj błon do hemodializy.

Niedociśnienie:

Objawowe niedociśnienie podczas terapii chinaprylem u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym obserwowano rzadko, może jednak wystąpić ono po podaniu inhibitorów ACE u pacjentów

odwodnionych i z hiponatremią, np. uprzednio przyjmujących leki moczopędne, będących na diecie ubogosolnej lub poddawanych dializom.

U pacjentów otrzymujących leki moczopędne mogą występować objawy niedociśnienia na początku leczenia chinaprylem. U takich pacjentów, 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 lek moczopędny. Jeśli nie można odstawić leków moczopędnych, należy zastosować małą dawkę początkową chinaprylu.

U pacjentów z niewydolnością serca, u których istnieje zwiększone ryzyko nadmiernego spadku ciśnienia tętniczego, leczenie chinaprylem należy rozpoczynać od zalecanej dawki 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 jego 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 inhibitorów ACE, należy kontrolować liczbę krwinek białych szczególnie u pacjentów z chorobą tkanki łącznej dotyczącej naczyń krwionośnych i (lub) z zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności nerek:

U osób podatnych można spodziewać się zaburzeń czynności nerek wskutek zahamowania układu renina - angiotensyna - aldosteron. 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 chinaprylu wydłuża się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. Pacjenci z klirensiem kreatyniny poniżej 60 ml/min wymagają zastosowania niższej dawki początkowej chinaprylu (patrz punkt 4.2.). U takich pacjentów 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 i 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 inhibitorów ACE u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i jedno- lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej wiązało się niekiedy ze wzrostem stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Zaburzenia te przemijały bez specjalnego leczenia po odstawieniu inhibitorów ACE i (lub) leku moczopędnego. U takich pacjentów należy monitorować czynność nerek podczas pierwszych tygodni terapii.

Zaburzenia czynności wątroby:

U osób z niewydolnością lub postępującą chorobą wątroby, chinapryl w skojarzeniu z lekami moczopędnymi należy stosować ostrożnie. 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 osób z marskością wątroby, co związane jest z nieprawidłową deestryfikacją chinaprylu.

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 4.4. Niedociśnienie i punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Hipoglikemia i cukrzyca:

W trakcie stosowania inhibitorów ACE obserwowano przypadki hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi; należy odpowiednio często kontrolować stężenia cukru 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 nie powoduje odkrztuszania, jest uporczywy i ustępuje wraz z zaprzestaniem 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 spadków ciśnienia tętniczego, którym należy zapobiegać i leczyć zwiększając objętość krążącej krwi.

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Tetracyklina i inne leki wchodzące w interakcje z magnezem:

Jednoczesne przyjmowanie tetracykliny i produktu Pulsaren zmniejsza wchłanianie tetracykliny o 29% do 37%. Zmniejszone wchłanianie jest związane z obecnością węgla magnezu jako substancji pomocniczej. Występowanie tej interakcji należy brać pod uwagę przy jednoczesnym stosowaniu produktu Pulsaren 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 obydwa leki. Dlatego podczas jednoczesnego stosowania należy zachować ostrożność i często sprawdzać stężenia litu w surowicy. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności litu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne:

U części pacjentów stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych z inhibitorami ACE może spowodować zmniejszenie działania obniżającego ciśnienie krwi. Stężenie potasu w surowicy

zwiększa się z jednoczesnym pogorszeniem czynności nerek. Działanie to jest przemijające i dotyczy zwłaszcza chorych z zaburzoną czynnością nerek.

Allopurynol, leki cytostatyczne, immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie oraz prokainamid:

Jednoczesne podawanie wyżej wymienionych leków z inhibitorami ACE zwiększa ryzyko wystąpienia leukopenii (zmniejszenie liczby krwinek białych – leukocytów).

Alkohol, barbiturany, leki neuroleptyczne:

podawane z chinaprylem mogą nasilić niedociśnienie ortostatyczne.

Stosowanie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie krwi:

Może wystąpić wzmocnienie działania przeciwnadciśnieniowego.

Leki zmniejszające kwasność soku żołądkowego:

Mogą zmniejszyć stężenie chinaprylu we krwi.

Inne wyniki:

Nie wykazano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas jednoczesnego stosowania chinaprylu z propanolem, hydrochlorotiazidem, digoksyną czy cymetydyną. Działanie przeciwzakrzepowe 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 jednocześnie leczonych lekami moczopędnymi i chinaprylem może występować objawowe niedociśnienie, szczególnie po rozpoczęciu stosowania chinaprylu. Efekt pierwszej dawki chinaprylu można zmniejszyć poprzez odstawienie leków moczopędnych na kilka dni przed rozpoczęciem terapii. Jeśli nie można przerwać leczenia lekiem moczopędnym, 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 punkt 4.4.)

Leki zwiększające stężenie potasu we krwi:

Chinapryl jako inhibitor konwertazy angiotensyny może powodować obniżenie stężenia aldosteronu, co z kolei może prowadzić do zatrzymania potasu. Dlatego w trakcie jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolaktonem, triamterem czy amiloridem), preparatami uzupełniającymi niedobory potasu czy substytutami soli kuchennej zawierającymi potas należy zachować szczególną ostrożność i odpowiednio często oznaczać stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4.).

4.6. Ciąża lub laktacja

Ciąża:

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru 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 odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku

potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.
Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).
Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.
Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią:

Nieliczne dane farmakokinetyczne wskazują na bardzo małe stężenie chinaprylu w mleku kobiet karmiących piersią. Mimo że to stężenie nie wydaje się klinicznie istotne, nie zaleca się stosowania leku Pulsaren podczas karmienia piersią wcześniaków i noworodków (do ukończenia 1 miesiąca życia), ze względu na potencjalne działanie na układ sercowo – naczyniowy i nerki oraz niewystarczające doświadczenie kliniczne. W przypadku niemowląt (powyżej 1 miesiąca życia) można rozważyć stosowanie leku Pulsaren podczas karmienia piersią, jeżeli leczenie jest konieczne dla matki, a dziecko jest obserwowane ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

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

Chinapryl może zmniejszać zdolność obsługi pojazdów mechanicznych i urządzeń w ruchu, szczególnie w początkowym okresie leczenia.

4.8. Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:
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 ($< 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki.

Działania niepożądane występujące w czasie stosowania chinaprylu i innych inhibitorów ACE:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: małopłytkowość

Zaburzenia psychiczne:

Często: nerwowość, bezsenność, uczucie zmęczenia, senność, obniżenie nastroju
Rzadko: depresja, stan splątania

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia snu, senność
Niezbyt często: parestezje
Rzadko: neuropatia

Zaburzenia oka:

Rzadko: niedowidzenie, zaburzenia widzenia

Zaburzenia ucha i błędnika:

Rzadko: szumy uszne

Zaburzenia serca:

Niezbyt często: kołatanie serca, dławica piersiowa, tachykardia, rozszerzenie naczyń

Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu

Zaburzenia naczyniowe:

Często: niedociśnienie tętnicze

Bardzo rzadko: zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego obniżenia ciśnienia u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka, omdlenia, objaw Raynauda

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często: kaszel

Rzadko: skurcz oskrzeli, nasilenie objawów astmy oskrzelowej, nieżyt błony śluzowej nosa

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, wymioty, biegunka

Niezbyt często: niestrawność, ból brzucha, brak łaknienia, suchość jamy ustnej, wzdęcia, zaburzenia trawienne

Rzadko: zmieniony smak, zaparcie

Bardzo rzadko: niedrożność jelit

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych :

Rzadko: zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: osutka

Niezbyt często: świąd, pokrzywka, pęcherzyca, złuszczone zapalenie skóry, obfite pocenie, łysienie, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, łuszczyca, oddzielanie się paznokci od łożyska

W przypadku ciężkich reakcji skórnych należy natychmiast przerwać stosowanie leku i obowiązkowo wdrożyć ścisły nadzór medyczny.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Rzadko: bóle mięśni, bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Rzadko: zaburzenia czynności nerek, hiperkaliemia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Często: ból głowy, uczucie zmęczenia, ból w klatce piersiowej

Niezbyt często: osłabienie

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy (z obrzękiem twarzy, warg, języka gardła).

Częstość występowania obrzęku naczynioruchowego jest większa u pacjentów rasy czarnej.

Rzadko opisywano przypadki agranulocytozy oraz zespół obejmujący gorączkę, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, bóle mięśniowe, bóle i zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych, zwiększone OB, eozynofilię i leukocytozę. Podczas stosowania innych inhibitorów ACE opisywano występowanie ginekomastii i zapalenia naczyń; nie można wykluczyć, że te działania niepożądane są specyficzne dla tej grupy leków.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych: Opisywano przejściowe zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy, zwłaszcza podczas jednoczesnej terapii lekami moczopędnymi. Niewielkie zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu opisywano podczas stosowania innych inhibitorów ACE. Nie można wykluczyć, że te obserwacje są specyficzne dla tej grupy leków.

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. Brak danych dotyczących przedawkowania chinaprylu u ludzi. Najbardziej prawdopodobne są objawy związane z ciężkim niedociśnieniem. Leczenie niedociśnienia jest objawowe i podtrzymujące, zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi. Hemodializa i dializa otrzewnowa ma niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki działające na układ renina-angiotensyna: inhibitory konwertazy angiotensyny.

Kod ATC: C09AA06

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Chinapryl jest estrem etylowym chinaprylatu – nie zawierającego grupy sulfhydrylowej inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE). Chinaprylat powstający w wyniku deestryfikacji chinaprylu jest silnym, długo działającym inhibitorem ACE w osoczu i tkankach. ACE katalizuje przemianę angiotensyny I w angiotensynę II, czynnik silnie zwężający naczynia. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II i zmniejszenie uwalniania aldosteronu. Prawdopodobnie zahamowany jest także metabolizm bradykininy. W badaniach klinicznych chinapryl nie wpływał na lipidy i metabolizm glukozy. Chinapryl zmniejsza całkowity opór obwodowy i opór w tętnicach nerkowych. Brak jest istotnych klinicznie zmian w nerkowym przepływie krwi i szybkości przesączania kłębuszkowego. Chinapryl zmniejsza ciśnienie krwi w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Maksymalne działanie występuje po 2-4 godzinach po przyjęciu zalecanej dawki. Uzyskanie pełnego efektu wymaga u niektórych pacjentów 2-4 tygodni leczenia. Brak jest danych dotyczących wpływu na chorobowość i umieralność.

Chinapryl może być podawany, o ile jest to konieczne, z innymi lekami zmniejszającymi ciśnienie krwi. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi nasila działanie zmniejszające ciśnienie krwi.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dostępność biologiczna czynnego metabolitu, chinaprylatu, wynosi 30-40% podanej doustnie dawki chinaprylu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po mniej-więcej 2 godzinach. Pokarm zazwyczaj nie wpływa na wchłanianie chinaprylu, jednak posiłek z bardzo dużą zawartością tłuszczów może zmniejszyć wchłanianie. Około 97% chinaprylatu jest związane z białkami osocza. W przypadku wielokrotnego podania okres półtrwania chinaprylatu wynosi 3 godziny. Stan równowagi jest osiągany w ciągu 2-3 dni. Chinaprylat jest głównie wydalany w postaci niezmienionej przez nerki. Klirens wynosi 220 ml/min. Dializa nie wpływa istotnie na eliminację. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie wykrywano chinaprylu w dializacie, wykrywano natomiast metabolit chinaprylat w ilości 2,5% dawki (po dializie otrzewnowej) oraz 5,4% (po hemodializie). U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek obserwuje się wydłużony okres półtrwania i zwiększone stężenie chinaprylatu w osoczu (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania). U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby obserwowano zmniejszone stężenie chinaprylatu z powodu zmniejszonej hydrolizy chinaprylu.

Karmienie piersią

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg chinaprylu 6 kobietom karmiącym piersią, stosunek stężenia chinaprylu w mleku do stężenia w osoczu wynosił 0,12. Nie stwierdzano chinaprylu w mleku po 4 godzinach od podania. Stężenie chinaprylatu w mleku nie było wykrywalne (< 5 µg/l) przez

cały czas. Szacuje się, że dziecko karmione piersią otrzymuje około 1,6% dawki chinaprylu zażytej przez matkę.

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 104 tygodnie, nie wykazywał działania rakotwórczego u myszy i szczurów. Chinapryl i chinaprylat nie wykazywały właściwości mutagennych na hodowlach bakteryjnych w teście Ames, bez ani z aktywacją metaboliczną. Chinapryl nie wykazywał ponadto niekorzystnego działania w następujących badaniach nad genotoksycznością: badania *in vitro* dotyczące mutacji punktowych u ssaków, wymiana siostrzanych chromatyd w hodowli komórek ssaków, test mikrojąder 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 (960 razy większych od dawki maksymalnej u ludzi).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Magnezu węglan
Krospowidon
Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian
Talk
Tytanu dwutlenek
Makrogol 6000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

Dwa lata od daty produkcji.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Lek należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w szczelnie zamkniętych opakowaniach, chronić przed działaniem wilgoci.

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii aluminiowej laminat zgrzanej z zadrukowaną folią aluminiową w tekturowym pudełku.
30 tabletek (3 blistry po 10 szt.)

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOFARM® Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań
Tel. 061/66 51 500

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PULSAREN 10: Pozwolenie nr 11656

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

29 04 2004.

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

.0.
13
05