

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

PULSAREN 20, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pulsaren 20

Jedna tabletkę zawiera 20 mg chinaprylu (w postaci chlorowodoru chinaprylu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletkę zawiera 145,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Pulsaren 20

Białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletkę powlekane, z linią podziału po jednej stronie, bez plam i wykruszeń.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓLNE 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 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

- 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 odstępach 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 leczenia lekami moczopędnymi, początkowa dawka chinaprylu wynosi 5 mg. Dawkę należy zwiększać (w sposób opisany powyżej) aż do osiągnięcia zadowalającej odpowiedzi 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 naparstnicy. Zalecana dawka początkowa u chorych z niewydolnością serca wynosi 5 mg raz lub dwa razy na dobę. Po podaniu produktu Pulsaren 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.

Zaburzenia czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne wskazują, że eliminacja chinaprylu zależy od wydolności nerek. Zalecana dawka początkowa chinaprylu u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30-60 ml/min wynosi 5 mg, u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min wynosi 2,5 mg. Jeśli dawka początkowa jest dobrze tolerowana, chinapryl 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 oczekiwanego skutku leczenia.

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

Klirens kreatyniny (ml/min)	Maksymalna zalecana dawka początkowa (mg)
> 60	10
30 – 60	5
10 – 30	2,5
< 10	*

* w chwili obecnej brak jest wystarczających danych pozwalających na określenie 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 podeszłym wieku jest 10 mg raz na dobę, dawka ta może być zwiększana, aż do osiągnięcia pożądanej reakcji klinicznej.

Stosowanie u dzieci

Dostępne dane zostały opisane w punktach 5.1 oraz 5.2, jednak brak zaleceń odnośnie dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki produktu Pulsaren stosuje się doustnie, jeden lub dwa razy na dobę, niezależnie od posiłków. Tabletki należy połykać, popijając wodą.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na chinapryl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, związany z wcześniejszym stosowaniem innych inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Pulsaren z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produktu Pulsaren nie należy stosować u pacjentów ze zwężeniem aorty lub zwężeniem drogi odpływu z serca.

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 Pulsaren należy rozpocząć od zalecanej dawki pod ścisłym nadzorem lekarza; 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 niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub incydent naczyniowo – mózgowy.

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 klirensem kreatyniny poniżej 60 ml/min wymagają zastosowania niższej dawki początkowej chinaprylu (patrz punkt 4.2). U takich pacjentów dawkę należy zwiększać w zależności od reakcji na leczenie oraz należy monitorować czynność nerek, chociaż wstępne badania nie wskazują, że chinapryl powoduje dalsze pogorszenie czynności nerek.

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 zależy od aktywności układu renina-angiotensyna - aldosteron, leczenie chinaprylem może wiązać się z występowaniem 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 mocznika 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) lekami moczopędnymi. 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 nerek, wystąpiło, zazwyczaj niewielkie i przemijające, zwiększenie (>1,25 górnej granicy normy) stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwłaszcza gdy chinapryl podawano jednocześnie z lekiem moczopędnym; zwiększenie stężenia obserwowano odpowiednio u 4% i 3% pacjentów stosujących monoterapię. Prawdopodobieństwo wystąpienia takich zaburzeń 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.

Doświadczenie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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, w tym 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 jelit

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano wystąpienie obrzęku naczynioruchowego jelit, którego objawem był ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez). 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 za pomocą takich metod diagnostycznych jak tomografia komputerowa jamy brzusznej lub badanie ultrasonograficzne albo 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 zahamowania czynności 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. Należy rozważyć kontrolowanie liczby krwinek białych, szczególnie u pacjentów z kolagenozą i (lub) zaburzeniami czynności nerek.

Odczulanie

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE, którzy poddawani byli odczulaniu jadom owadów błonkoskrzydłych, występowały długotrwałe, 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 hemodializoterapii z zastosowaniem błon poliakrylonitrylowych o dużej przepuszczalności ("AN69") i jednocześnie leczonych inhibitorami ACE występuje zwiększone ryzyko reakcji rzekomoanafilaktycznych. 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 równowagi wodno-elektrolitowej mogą doprowadzić 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.

Kaszel

Informowano o występowaniu kaszlu w związku ze stosowaniem inhibitorów ACE. Jest to suchy, uporczywy kaszel, 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, wtórnie do kompensacyjnego wydzielania reniny. Jeśli wystąpi niedociśnienie spowodowane powyższym działaniem, można je skorygować zwiększając objętość płynów (patrz punkt 4.5).

Hiperkaliemia i leki moczopędne oszczędzające potas

U pacjentów przyjmujących chinapryl w monoterapii może wystąpić zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Chinapryl podawany jednocześnie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zmniejszać hipokaliemię wywołaną przez te leki. Ze względu na ryzyko znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania takiego leczenia skojarzonego i monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz *Objawowe niedociśnienie*, powyżej oraz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. Renin-Angiotensin-Aldosterone-system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) (ang. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, ACEi), antagonistów receptora angiotensyny II (ang. Angiotensin Receptor Blockers, ARB) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1). Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Hiponatremia i zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

U niektórych pacjentów leczonych chinaprylem i innymi inhibitorami ACE obserwowano zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH, ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*), a następnie hiponatremię. U pacjentów w podeszłym wieku oraz innych pacjentów z ryzykiem hiponatremii zaleca się regularne kontrolowanie stężenia sodu w surowicy.

Pacjenci z cukrzycą

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 inne leczenie (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Informacje o substancjach pomocniczych

Produkt Pulsaren zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy 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 Pulsaren znajduje się węglan magnezu (jako substancja pomocnicza), wykazano, iż jednoczesne przyjmowanie 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).

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).

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy

Chinapryl, inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę, może powodować zmniejszenie stężenia aldosteronu, co z kolei może prowadzić do niewielkiego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Należy zachować ostrożność oraz monitorować stężenie potasu w surowicy w przypadku jednoczesnego stosowania chinaprylu z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas (np. spironolaktonem, triamterem czy amiloridem), suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.4).

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Chociaż brak 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 do 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 Pulsaren i litu oraz monitorować stężenie litu w surowicy. Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia toksyczności litu.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

U niektórych pacjentów podanie NLPZ może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo, wykazano, że NLPZ oraz inhibitory ACE wywierają addytywne działanie zwiększające stężenie potasu w surowicy, podczas gdy czynność nerek może zostać zaburzona. Objawy te są na ogół odwracalne i występują szczególnie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Złoto

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

Allopuryinol, leki cytostaticzne oraz immunosupresyjne, kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo lub prokainamid

Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii (patrz punkt 4.4).

Alkohol, barbiturany, opioidy

Mogą nasilić 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 kwas solny w żołądku

Mogą zmniejszyć biodostępność produktu Pulsaren.

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.

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).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE w czasie pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia 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 toksyczne dla noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, 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

Nieliczne 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 nie zaleca się stosowania chinaprylu u wcześniaków i 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 chinaprylu podczas karmienia piersią należy rozważyć jeśli matka wymaga leczenia i dziecko jest obserwowane pod kątem wystąpienia działań niepożądanych.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona, szczególnie na początku 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 ($< 1/10\ 000$);
- częstość nieznana (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%).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego Częstość nieznana	Neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne częstość nieznana	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania Często	Hiperkaliemia, hiponatremia
Zaburzenia psychiczne Często Niezbyt często	Bezsennaś Nerwowość, depresja, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego Często Niezbyt często Rzadko Częstość nieznana	Zawroty głowy, bóle głowy, parestezja Senność, przemijający napad niedokrwienny (TIA) Zaburzenia równowagi Omdlenie, incydent naczyniowo-mózgowy

Zaburzenia oka Niezbyst często Bardzo rzadko	Niedowidzenie Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika Niezbyst często	Szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia serca Niezbyst często	Kołatanie serca, dławica piersiowa, tachykardia, zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe Często Niezbyst często Rzadko Częstość nieznana	Niedociśnienie Rozszerzenie naczyń krwionośnych Omdlenia Niedociśnienie ortostatyczne
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Często Niezbyst często Rzadko Częstość nieznana	Kaszel, zapalenie gardła, duszność, katar Zapalenie zatok, zapalenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli Eozynofilowe zapalenie płuc Skurcz oskrzeli W pojedynczych przypadkach, obrzęk naczynioruchowy obejmujący górne drogi oddechowe powodował niedrożność dróg oddechowych zakończoną zgonem
Zaburzenia żołądka i jelit Często Niezbyst często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność, bóle brzucha Suchość błony śluzowej jamy ustnej lub gardła, wzdęcia Zaburzenia smaku, zaparcia, zapalenie języka Niedrożność jelit, obrzęk naczynioruchowy jelit Zapalenie trzustki*
Zapalenie wątroby i dróg żółciowych Częstość nieznana	Żółtaczką, zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej Niezbyst często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana	Świąd, wysypka, zwiększona potliwość, obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca Wykwit łuszczycopodobny 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 przeciwdądrowych, zwiększone OB). Łuszczyca, nasilenie objawów łuszczycy.
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej Często	Ból pleców, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	

Niezbyt często	Zaburzenia czynności nerek, zapalenie dróg moczowych, białkomocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Impotencja
Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania	
Często	Ból w klatce piersiowej, zmęczenie, astenia
Niezbyt często	Gorączka, obrzęk uogólniony, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	Zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi**
Częstość 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 nasilenń 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 ginekomastii; nie można jednak wykluczyć, że objawy te są charakterystyczne w tej grupie pacjentów.

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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

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

Brak informacji dotyczącej leczenia przedawkowania chinaprylu. Brak danych dotyczących przedawkowania chinaprylu u ludzi. Najbardziej prawdopodobnymi objawami przedawkowania byłyby objawy związane z ciężkim niedociśnieniem, stan taki należy leczyć zwiększając objętość płynów we wlewie.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące, zgodnie z obowiązującymi standardami medycznymi.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory konwertazy angiotensyny

Kod ATC: C 09 AA 06

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne

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

Podanie od 10 mg do 40 mg chinaprylu u pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem tętniczym powoduje obniżenie ciśnienia mierzonego na siedząco i w pozycji stojącej przy minimalnym wpływie na częstość rytmu serca.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po podaniu pojedynczej dawki rozpoczyna się po godzinie z maksymalnym efektem osiąganym zwykle po dwóch do czterech godzin. Oczekiwane działanie przeciwnadciśnieniowe w czasie długotrwałego stosowania u niektórych pacjentów może wystąpić po około 2 tygodniach leczenia. Podczas zastosowania zalecanych dawek działanie przeciwnadciśnieniowe występuje całą dobę między kolejnymi dawkami, także w obserwacji długotrwałej.

Badania hemodynamiczne u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazały, że wywołane przez chinapryl obniżenie ciśnienia tętniczego wiąże się ze zmniejszeniem oporu obwodowego i oporu naczyniowego przepływu krwi przez nerki, przy niewielkim lub bez wpływu na częstość rytmu serca, wskaźnik sercowy, przepływ krwi przez nerki, wskaźnik przesączania kłębuszkowego i frakcję przesączania.

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych z grupy tiazydów i (lub) leków beta-adrenolitycznych nasila przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu, bardziej obniżając ciśnienie krwi niż w przypadku podawania leków osobno.

Podczas stosowania tych samych dawek dobowych efekt terapeutyczny wydaje się być taki sam u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i młodszych dorosłych; nie obserwuje się także zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych w tej grupie pacjentów.

Stosowanie chinaprylu u pacjentów z niewydolnością serca powoduje zmniejszenie oporu obwodowego, średniego ciśnienia tętniczego, skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, ciśnienia zaklinowania w tętnicy płucnej i zwiększenie rzutu minutowego.

U 149 pacjentów po planowych operacjach wszczepienia pomostów aortalno-wieńcowych leczenie chinaprylem w dawce 40 mg na dobę zmniejszało częstość występowania epizodów niedokrwienych w porównaniu z *placebo* w rocznym okresie obserwacji.

U pacjentów z chorobą 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 jest szybko hydrolizowany do chinaprylatu (kwas chinaprylu, główny metabolit), który u ludzi oraz w badaniach na zwierzętach działa jako silny inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę (ACE). Enzym konwertujący angiotensynę jest petydylową dipeptydazą, która katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, która ma silne właściwości obkurczające naczynia i bierze udział w kontroli napięcia naczyniowego działając przez różne mechanizmy, między innymi poprzez pobudzanie wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. Sposób działania chinaprylu u ludzi i zwierząt polega na hamowaniu aktywności krążącego i tkankowego enzymu konwertującego angiotensynę, wpływając na zmniejszenie aktywności naczyniokurczącej i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. Zahamowanie ujemnego wpływu zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (PRA).

Mimo, że podstawowy mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego odbywa się przez układ renina-angiotensyna-aldosteron, chinapryl obniża ciśnienie tętnicze także u pacjentów z nadciśnieniem niskoreninowym. Monoterapia chinaprylem jest skuteczna w leczeniu nadciśnienia u pacjentów wszystkich ras, efekt ten był jednak nieco mniejszy u pacjentów rasy czarnej (przeważnie

pacjenci z niskim stężeniem reniny) w porównaniu do pacjentów innych ras. Konwertaza angiotensyny (ACE) jest identyczna z kinazą typu II, enzymem rozkładającym bradykininę, silnym peptydem rozszerzającym naczynia; jednak nie wiadomo czy zwiększenie aktywności bradykininy odgrywa rolę w terapeutycznym wpływie chinaprylu.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnadciśnieniowe chinaprylu było dłuższe od wpływu hamującego na krążący ACE, hamowanie tkankowego ACE natomiast ściśle korelowało z czasem obniżenia ciśnienia krwi.

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

Dzieci i młodzież

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 pierwszorzędowego 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 Telmistartan 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 sercowonaczyniowego, 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 sercowonaczyniowe 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

Po podaniu doustnym maksymalne stężenie chinaprylu w surowicy występuje w ciągu godziny. Na podstawie wydzielania chinaprylu i jego metabolitów z moczem ustalono, że wchłanianie produktu leczniczego wynosi około 60%. Trzydzieści osiem procent chinaprylu podanego doustnie jest

dostępne w organizmie jako chinaprylat. Czas półtrwania chinaprylu w osoczu wynosi około godziny. Maksymalne stężenia w surowicy chinaprylatu jest osiągane w około 2 godziny po doustnym podaniu chinaprylu. Chinaprylat jest wydalany głównie z moczem, a jego okres półtrwania wynosi około 3 godzin. Około 97% chinaprylu i chinaprylatu krążących we krwi jest związane z białkami osocza. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania chinaprylatu zwiększa się wraz ze zmniejszeniem klirensu kreatyniny. Badanie przeprowadzone u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializom lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej wykazały, że zabiegi te mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Istnieje zależność liniowa pomiędzy klirensem chinaprylatu i klirensem kreatyniny. Eliminacja chinaprylatu jest także wydłużona u pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i dobrze koreluje z czynnością nerek tych pacjentów (patrz punkt 4.2). Badania na szczurach wykazały, że chinapryl i jego metabolity nie przenikają przez barierę krew-mózg.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku:

U pacjentów starszych w porównaniu z młodszymi obserwowano większe wartości pola pod krzywą (AUC) oraz stężenia maksymalne chinaprylu; ma to jednak najprawdopodobniej związek raczej z zaburzeniem czynności nerek a nie z samym wiekiem. W kontrolowanych i niekontrolowanych badaniach, w których pacjenci powyżej 65 lat stanowili 21% badanych nie obserwowano różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania chinaprylu między starszymi i młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć, że u niektórych pacjentów w podeszłym wieku chinapryl może działać silniej niż u pacjentów młodszych.

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 osiągane 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 leku. 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, aberracje chromosomalne w hodowli *in vitro* komórek płuc V79 i w badaniach cytogenetycznych *in vivo* na szpiku kostnym szczurów. Nie wykazano negatywnego wpływu na płodność i rozmnażanie u szczurów po podaniu dawek do 100 mg/kg mc./dobę (60 krotna dawka maksymalnej dawki dla ludzi). Nie obserwowano efektu fetotoksycznego ani teratogenego 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/dobę. 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

Laktoza jednowodna
Magnezu węglan
Krospowidon Typ A
Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Hydroksypropyloceluloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 6000

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania

30 tabletek powlekanych (3 blistry po 10 sztuk)

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań
Tel.: +48 61 66 51 500

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pulsaren 20: pozwolenie nr 11657

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 kwietnia 2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 grudnia 2013

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