

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ACCUPRO 5
ACCUPRO 10
ACCUPRO 20
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid 5,416 mg).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid 10,832 mg).
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg chinaprilu (ako chinaprílium-chlorid 21,664 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

ACCUPRO 5: biele oválne bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na obidvoch stranách a vyrazeným číslom 5 na oboch stranách v opačnom smere. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

ACCUPRO 10: biele trojuholníkové bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na obidvoch stranách a vyrazeným číslom 10 na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

ACCUPRO 20: biele okrúhle bikonvexné filmom obalené tablety s deliacou ryhou na obidvoch stranách a vyrazeným číslom 20 na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ACCUPRO je indikovaný na liečbu:

- esenciálnej hypertenzie
- srdcového zlyhania – v kombinácii s diuretikami a najmä pri závažnom srdcovom zlyhaní tiež s digitálisom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Poznámka

Na začiatku liečby ACCUPROM môže dôjsť k výraznému poklesu tlaku krvi, obzvlášť u pacientov s nedostatkom soli a/alebo tekutín (ako následok vracania, hnačky, diuretickej liečby), kardiálnou insuficienciou, akútnym infarktomyokardu, nestabilnou angínou pectoris alebo ťažkou hypertenziou.

Ak je to možné, nedostatok soli a tekutín sa má odstrániť ešte pred začiatkom liečby ACCUPROM. U týchto pacientov sa má začať liečba najnižšou možnou jednorazovou dávkou, a to 2,5 mg chinaprilu ráno a tlak krvi sa má starostlivo monitorovať.

Po podaní prvej dávky (chinaprilu) a taktiež, ak sa zvýši dávka chinaprilu a/alebo slučkových diuretik, musia byť títo pacienti sledovaní (zdravotníckym pracovníkom) minimálne 6 hodín, aby sa zabránilo nekontrolovanej hypotenznej reakcii.

U pacientov s malígnou hypertenziou alebo závažným srdcovým zlyhaním je nevyhnutné, aby sa úprava liečby ACCUPROM vykonala v nemocnici.

V ostatných prípadoch platia nasledujúce dávkovacie postupy, pokiaľ nie je predpísaný iný dávkovací režim.

Dávkovanie

▪ ***Esenciálna hypertenzia***

Úvodnou dávkou je obvykle 10 mg alebo 20 mg chinaprilu denne. Ak táto dávka nevedie k normalizácii tlaku krvi, môže sa zvýšiť na 20 alebo 40 mg denne.

Dennú dávku možno užiť celú naraz v jednej dávke alebo rozdeliť na dve dávky (ráno a večer). Dávka sa nesmie zvyšovať počas 4 týždňov. U väčšiny pacientov je udržiavaná dlhodobá kontrola krvného tlaku s dávkovacím režimom jednorazovej dávky. Pacienti boli liečení chinaprilom v dávkách až 80 mg denne.

▪ ***Srdcové zlyhanie***

ACCUPRO sa môže podávať ako prídavná liečba k liečbe diuretikami alebo digoxínom. Úvodná dávka je 2,5 alebo 5 mg chinaprilu ráno a večer. Potom má byť pacient starostlivo sledovaný z hľadiska výskytu symptomatickej hypotenzie. Dávka sa má zvyšovať len postupne v závislosti od individuálnej odpovede pacienta na liečbu. Udržiavacia dávka je zvyčajne 10 – 40 mg chinaprilu denne, rozdelená na 2 rovnaké dávky so súbežne podávanými liekmi. Maximálna dávka nesmie presiahnuť 2 x 20 mg denne.

▪ ***Dávkovanie pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – 60 ml/min) a u pacientov starších ako 65 rokov***

Úvodná dávka je 5 mg chinaprilu, udržiavacia dávka je zvyčajne 5 – 10 mg chinaprilu denne. Maximálna dávka nemá presiahnuť 20 mg chinaprilu denne.

▪ ***Dávkovanie pri ťažkej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu 9,96 – 30 ml/min)***

Úvodná dávka je 2,5 mg chinaprilu (čo zodpovedá polovici 5 mg filmom obalenej tablety ACCUPRO 5), udržiavacia dávka je obvykle taktiež 2,5 mg chinaprilu denne. Maximálna dávka je 5 mg chinaprilu denne (čo zodpovedá jednej celej 5 mg tablete ACCUPRO 5). Interval medzi dávkami musí byť najmenej 24 hodín v dôsledku predĺženého polčasu vylučovania.

ACCUPRO 5, ACCUPRO 10 a ACCUPRO 20 sú dostupné ako filmom obalené tablety s deliacou ryhou, čo umožňuje individuálne dávkovanie.

Použitie u starších

Samotný vek zrejme neovplyvňuje účinnosť alebo bezpečnostný profil chinaprilu. Preto je odporúčaná úvodná dávka chinaprilu u starších pacientov 10 mg 1-krát denne, po ktorej nasleduje titrácia dávky až do dosiahnutia optimálnej terapeuticko-odpovedi.

Deti a dospievajúci

V súčasnosti sú dostupné údaje popísané v časti 5.1 a 5.2, ale na ich základe sa nedá odporučiť dávkovanie u detí.

Spôsob podávania

ACCUPRO sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla. Denná dávka sa môže užiť naraz celá alebo rozdeliť na dve dávky a zapíja sa dostatočným množstvom vody. Dĺžku liečby musí určiť lekár.

4.3 Kontraindikácie

Chinapril je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na chinapril alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- u pacientov s anamnézou angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi.
- u pacientov s hereditárnym alebo idiopatickým angioneurotickým edémom.
- v kombinácii so sakubitrilom/valsartanom kvôli zvýšenému riziku vzniku angioedému.
- u žien počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- u pacientov s dynamickou obštrukciou výtoky z ľavej komory.

Súbežné používanie ACCUPRO s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetes mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Chinapril sa má používať opatrne u pacientov s aortálnou stenózou.

Reakcie z precitlivenosti

Reakcie z precitlivenosti sa môžu vyskytnúť u pacientov s anamnézou alergie alebo bronchiálnej astmy alebo bez nej a zahŕňajú napr. purpuru, fotosenzitivitu, žihľavku, nekrotizujúcu angiitídu, respiračné ťažkosti vrátane pneumónie a pľúcneho edému, anafylaktické reakcie.

Symptomatická hypotenzia

U pacientov s nekomplikovanou hypertenziou sa symptomatická hypotenzia pozoruje zriedkavo. U pacientov s hypertenziou liečených chinaprilom je výskyt hypotenzie pravdepodobnejší u pacienta s depléciou objemu, napr. pri liečbe diuretikami, diéte s obmedzením príjmu soli, dialýze, hnačke alebo vracaní alebo ak má pacient závažnú renín-dependentnú hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8).

Ak sa vyskytne symptomatická hypotenzia, pacienta je potrebné položiť na chrbát a v prípade potreby sa mu podá intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou podania ďalších dávok. Ak sa však taká príhoda vyskytne, je potrebné zvážiť podávanie nižších dávok chinaprilu alebo iných súbežne podávaných diuretík.

U pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorí sú vystavení riziku výraznej hypotenzie, sa liečba chinaprilom má začať v odporúčaných dávkach pod starostlivým lekárske dohľadom. Títo pacienti musia byť dôkladne sledovaní počas prvých dvoch týždňov liečby a zakaždým, keď sa dávka chinaprilu zvýši.

Podobnú pozornosť treba venovať pacientom s ischemickým srdcovým alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol spôsobiť infarkt myokardu alebo mozgovú príhodu.

Porucha funkcie obličiek

Ak je to vhodné, u pacientov s insuficienciou obličiek sa má počas liečby sledovať funkcia obličiek, hoci sa vo väčšine prípadov nemení alebo sa môže zlepšiť.

Pri poklese klírensu kreatinínu je počas chinaprilátu predĺžený. U pacientov s klírensom kreatinínu $< 60 \text{ ml/min}$ sa vyžaduje nižšia úvodná dávka chinaprilu (pozri časť 4.2). Dávka u týchto pacientov sa má zvyšovať podľa odpovede na liečbu a zároveň sa má pozorne monitorovať funkcia obličiek, i keď úvodné skúšania nepokazujú na to, že by chinapril viedol k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek.

Ako dôsledok inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón možno u vnímavých osôb očakávať zmeny funkcie obličiek. U pacientov s ťažkým zlyhaním srdca, u ktorých môže funkcia obličiek

závisieť od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón, môže liečba chinaprilom viesť k oligúrii a/alebo progresívnej azotémii a zriedkavo k akútnemu zlyhaniu obličiek a/alebo smrti.

V klinických štúdiách u pacientov s hypertenziou a s jednostrannou alebo obojstrannou stenózou renálnej artérie sa u niektorých pacientov po liečbe ACE inhibítorom pozoroval vzostup močoviny v krvi a kreatinínu v sére. Tento vzostup bol po ukončení liečby ACE inhibítorom a/alebo diuretikom takmer vždy reverzibilný. U týchto pacientov sa má počas prvých niekoľkých týždňov liečby monitorovať funkcia obličiek.

U niektorých pacientov s hypertenziou alebo zlyhaním srdca bez zjavného už existujúceho ochorenia obličiek došlo k vzostupu ($> 1,25$ -násobok hornej hranice normálnych hodnôt) močoviny v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne menej významné a prechodné, obzvlášť keď bol chinapril podávaný súbežne s diuretikom. Zvýšenie močoviny v krvi sa pozorovalo u 2 % a sérového kreatinínu u 2 % pacientov s hypertenziou liečených monoterapiou chinaprilom a u 4 % resp. 3 % pacientov s hypertenziou liečených chinaprilom/HCTZ. Tieto zvýšenia sa s väčšou pravdepodobnosťou objavujú u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné zníženie dávky a/alebo ukončenie liečby diuretikom a/alebo chinaprilom.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 10 ml/min) sú nedostatočné skúsenosti. Preto sa u týchto pacientov liečba neodporúča.

Angioedém

Angioedém bol hlásený u pacientov liečených inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Ak sa u pacienta objaví laryngeálny stridor alebo angioedém tváre, jazyka alebo hlasivkovej štrbiny, liečba sa má ihneď prerušiť a pacient musí byť náležite liečený v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi a pozorne sledovaný až do vymiznutia opuchov. V prípadoch, keď sa opuch obmedzuje na tvár a pery, stav zvyčajne odznie bez liečby a k úľave od symptómov môžu pomôcť antihistaminiká. Angioedém s postihnutím laryngu môže byť fatálny. V prípade postihnutia jazyka, hlasivkovej štrbiny alebo laryngu môže dôjsť k obštrukcii dýchacích ciest, a preto sa má okamžite začať s vhodnou liečbou, napr. subkutánnym podaním roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 - 0,5 ml).

Pacienti s angioedémom v anamnéze, ktorý nesúvisel s liečbou ACE inhibítorom, môžu mať pri liečbe ACE inhibítorom zvýšené riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.3).

Kombinácia chinaprilu so sakubitriplom/valsartanom je kvôli zvýšenému riziku vzniku angioedému kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať do 36 hodín od požitia poslednej dávky chinaprilu. Ak sa liečba sakubitriplom/valsartanom ukončí, liečba chinaprilom sa nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky sakubitriplom/valsartanom (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné použitie iných NEP inhibítorov (napr. racekadotril) a ACE inhibítorov môže tiež zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto, predtým ako bude začatá liečba NEP inhibítormi (napr. racekadotril), je potrebné dôkladné posúdenie pomeru prínosu a rizika u pacientov liečených chinaprilom.

Pacienti užívajúci súbežne liečbu mTOR inhibítorom (napr. temsirolimus) alebo súbežne liečbu DPP-IV inhibítorom (napr. vildagliptín) môžu byť ohrození zvýšeným rizikom angioedému. Opatrnosť treba venovať začiatku podávania mTOR inhibítora alebo DPP-IV inhibítora pacientovi, ktorý už užíva ACE inhibítor.

Intestinálny angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol hlásený intestinálny angioedém. U týchto pacientov sa prejavoval bolesťami brucha (s nauzeou alebo bez nej, alebo s vracaním); v niektorých prípadoch nebola predchádzajúca anamnéza angioedému tváre a hladiny C-1 esterázy boli normálne. Angioedém bol diagnostikovaný pri vyšetreniach, ktoré zahŕňali CT brucha alebo ultrazvuk, prípadne pri operácii a po ukončení liečby ACE inhibítorom symptómy vymizli. U pacientov liečených ACE inhibítormi,

ktorí udávajú bolesti brucha, je potrebné v rámci diferenciálnej diagnózy uvažovať i o intestinálnom angioedéme.

Rasové rozdiely

U černochoch liečených ACE inhibítormi bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi inej farby pleti. Je potrebné tiež poznamenať, že v kontrolovaných klinických skúšaní mali ACE inhibítory u černochoch menší vplyv na krvný tlak ako u pacientov inej farby pleti.

Neutropénia/agranulocytóza

V súvislosti s liečbou ACE inhibítormi sa agranulocytóza a depresia kostnej drene vyskytla zriedkavo u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou, častejšie však u pacientov s poruchou funkcie obličiek, zvlášť ak súčasne trpeli kolagénovou vaskulárnou chorobou.

Počas liečby chinaprilom bola zriedkavo hlásená agranulocytóza. U pacientov s vaskulárnou kolagénovou chorobou a/alebo ochorením obličiek sa má zvážiť monitorovanie počtu bielych krviniek.

Desenzibilizácia

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlovcov sa vyskytli prolongované život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. U tých istých pacientov sa zabránilo vzniku týchto reakcií, keď liečba ACE inhibítormi bola dočasne prerušená, avšak opäť sa objavili po ich náhodnom podaní.

Hemodialýza a LDL aferéza

U pacientov na hemodialýze s použitím polyakrylonitritových membrán s vysokým prietokom (*AN69⁺) je pri súbežnej liečbe ACE inhibítormi vysoká pravdepodobnosť vzniku anafylaktoidnej reakcie. Tejto kombinácii sa má preto vyhnúť, a to buď používaním iných antihypertenzív alebo iných hemodialyzačných membrán. Podobné reakcie boli pozorované počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou s dextransulfátom. Táto metóda sa preto nesmie používať u pacientov liečených ACE inhibítormi.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítora ACE, blokátora receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítora ACE, blokátora receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Porucha funkcie pečene

Chinapril v kombinácii s diuretikami sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, keďže v dôsledku liečby tiazidom môže dochádzať k malým zmenám rovnováhy tekutín a elektrolytov, ktoré môžu vyvolať hepatálnu kómu.

Metabolizmus chinaprilu na chinaprilát je za normálnych okolností závislý od pečenej esterázy. Koncentrácie chinaprilátu sú u pacientov s alkoholickou cirhózou znížené vzhľadom na zhoršenú deesterifikáciu chinaprilu.

Zriedkavo sú ACE inhibítory spájané so syndrómom začínajúcim ako cholestatická žltáčka a progredujúcim do fulminantnej nekrózy pečene (v niektorých prípadoch fatálnej). U pacientov, u ktorých sa počas liečby ACE inhibítormi vyskytne žltáčka alebo jednoznačne zvýšené hladiny pečenej enzýmov, sa má liečba chinaprilom ukončiť a musia byť náležite sledovaní.

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítorov bol hlásený kašeľ. Typický je neproduktívny, pretrvávajúci kašeľ, ktorý ustúpi po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi je potrebné brať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

Operácia/anestézia

U pacientov podrobujúcich sa veľkému chirurgickému zákroku alebo počas anestézie liekmi spôsobujúcimi hypotenziu môže chinapril blokovať tvorbu angiotenzínu II sekundárne ku kompenzačnému uvoľňovaniu renínu. Ak sa vyskytne hypotenzia a je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, možno ju upraviť zväčšením objemu (pozri časť 4.5).

Hyperkaliémia

Pacienti užívajúcí samotný chinapril môžu mať zvýšené hladiny draslíka v sére. Pri súbežnom užívaní môže chinapril zlepšiť hypokaliémiu vyvolanú tiazidovými diuretikami. Vzhľadom na riziko ďalšieho zosilnenia zvýšených hladín draslíka v sére sa odporúča, aby liečba v kombinácii s kálium šetriacimi diuretikami alebo inými liekmi zvyšujúcimi hladiny draslíka v sére bola iniciovaná s opatrnosťou a pacientove hladiny draslíka v sére boli starostlivo sledované (pozri vyššie časť Hypotenzia a časť 4.5).

Hyponatrémia a syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)

U pacientov liečených chinaprilom a inými ACE inhibítormi sa pozoroval syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH) a následná hyponatrémia. U starších pacientov a iných pacientov s rizikom hyponatrémie sa odporúča pravidelné monitorovanie sérových hladín sodíka.

Pacienti s diabetom

U pacientov s diabetom môžu ACE inhibítory zvýšiť citlivosť na inzulín a u pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom vedú k hypoglykémii. Pozorne musí byť sledovaná glykémia hlavne počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom (pozri časť 4.5).

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Ak nie je nutné pokračovať v liečbe ACE inhibítormi, pacientky plánujúce graviditu treba previesť na alternatívnu liečbu hypertenzie, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre použitie počas gravidity. Pri zistení gravidity sa liečba ACE inhibítormi má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Tetracyklín a ďalšie liečivá, ktoré sa vzájomne ovplyvňujú s horčíkom:

Z dôvodu prítomnosti uhličitanu horečnatého v zložení lieku sa pri liečbe chinaprilom u zdravých dobrovoľníkov preukázalo zníženie absorpcie tetracyklínu pri ich súbežnom podávaní, a to o 28 - 37 %. Táto interakcia sa má zväziť pri súbežnom predpisovaní chinaprilu a tetracyklínu.

Súbežná liečba s diuretikami

U pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, predovšetkým u tých, ktorí nedávno začali liečbu diuretikami, môže občas po začatí liečby chinaprilom dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku. Hypotenzné účinky sa po prvej dávke chinaprilu môžu minimalizovať vysadením diuretika niekoľko dní pred začiatkom liečby. Ak vysadenie diuretika nie je možné, úvodná dávka chinaprilu sa má znížiť. Pacienti, u ktorých liečba diuretikom pokračuje, majú zostať pod lekárskeym dohľadom až 2 hodiny po podaní úvodnej dávky chinaprilu (pozri časti 4.2 a 4.4).

Liečivá zvyšujúce draslík v sére

Chinapril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín so schopnosťou znižovať hladiny aldosterónu, čo následne môže viesť k miernemu zvýšeniu draslíka v sére. Pri súbežnej liečbe diuretikami šetriacimi draslík, doplnkami draslíka, draselnými soľami alebo inými liekmi zvyšujúcimi hladiny draslíka v sére je potrebná opatrnosť s náležitým monitorovaním hladín draslíka v krvi. U starších pacientov a u pacientov s oslabenou funkciou obličiek bolo súbežné podávanie ACE inhibítora so sulfametoxazol/trimetoprimom spojené s ťažkou hyperkaliémiou, ktorá mohla vzniknúť dôsledkom účinku trimetoprimu. Súbežné podávanie chinaprilu a liekov obsahujúcich trimetoprim preto má byť opatrné a so zabezpečeným vhodným monitorovaním hladín draslíka v sére.

Operácia / anestézia

Hoci nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré by naznačovali interakciu medzi chinaprilom a anestetikami, ktorá spôsobuje hypotenziu, treba s opatrnosťou pristupovať k pacientom, ktorí podstupujú veľký chirurgický zákrok alebo anestéziu, nakoľko sa preukázalo, že ACE inhibítory blokujú tvorbu angiotenzínu II sekundárne ku kompenzačnému uvoľňovaniu renínu. To môže mať za následok hypotenziu, ktorú možno upraviť zväčšením objemu (pozri časť 4.4).

Lítium

U pacientov, ktorí sú súbežne liečení lítiom a ACE inhibítorom, boli hlásené prípady zvýšenej hladiny lítia v sére a príznaky lítiovej toxicity z dôvodu sodík znižujúceho účinku týchto látok. Pri súbežnom užívaní chinaprilu a lítia je potrebná opatrnosť a odporúča sa časté monitorovanie hladín lítia v sére. Pri používaní diuretika sa môže zvýšiť riziko lítiovej toxicity.

Nesteroidové antiflogistiká

U niektorých pacientov môže podávanie nesteroidového antiflogistika znížiť antihypertenzívne účinky ACE inhibítorov. Ďalej bolo popísané, že nesteroidové antiflogistiká a ACE inhibítory vykazujú aditívny účinok na vzostup draslíka v sére, zatiaľ čo funkcia obličiek sa môže znížiť. Tieto účinky sú v princípe reverzibilné a vyskytujú sa obzvlášť u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek.

Liečivá spôsobujúce angioedém

Pacienti užívajúci súbežne liečbu mTOR inhibítorom (napr. temsirolimus) alebo súbežne liečbu DPP-IV inhibítorom (napr. vildagliptín) môžu byť ohrození zvýšeným rizikom angioedému. Opatrnosť treba venovať pri začatí liečby mTOR inhibítorom alebo DPP-IV inhibítorom u pacientov, ktorí už užívajú ACE inhibítor.

NEP inhibítory

Súbežné použitie chinaprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, keďže súbežná inhibícia neprylizínom (NEP) a ACE inhibítorom môže zvýšiť riziko vzniku angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky chinaprilu. Liečba chinaprilom sa nesmie začať do 36 hodín od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4). Súbežné použitie iných NEP inhibítorov (napr. racekadotril) a chinaprilu môže tiež zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.4)

Zlato

Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (napr. nátriumaurotiomalát) a súbežne ACE inhibítormi.

Alopurinol, cytostatiká a imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid

Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).

Alkohol, barbituráty alebo narkotiká

Môže sa vyskytnúť potenciácia ortostatickej hypotenzie.

Iné antihypertenzíva

Ich účinok môže sčítať alebo potenciovať.

Iné liečivá

Súbežné podávanie viacnásobných 10 mg dávok atorvastatínu a 80 mg chinaprilu nemá za následok žiadnu významnú zmenu rovnovážnych farmakokinetických parametrov atorvastatínu.

Antacidá

Antacidá môžu znížiť biologickú dostupnosť chinaprilu.

Antidiabetiká (perorálne hypoglykemiká a inzulín)

U pacientov s diabetom môžu ACE inhibítory zvýšiť citlivosť na inzulín a u pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom boli spájané s hypoglykémiou. Pozorne sa má monitorovať glykémia počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom (pozri časť 4.4).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Dôkladne kontrolujte krvný tlak, funkciu obličiek a elektrolyty u pacientov liečených chinaprilom a inými látkami, ktoré ovplyvňujú RAAS.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa teratogenity po vystavení ACE inhibítorom počas prvého trimestra gravidity nie je nezvratný, avšak mierne zvýšenie rizika nemožno vylúčiť.

Ak nie je pokračovanie v liečbe ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu sa majú previesť na alternatívnu antihypertenznú liečbu s preukázaným bezpečnostným profilom pre použitie v gravidite. Pri zistení gravidity sa liečba ACE inhibítormi má okamžite ukončiť, a ak je to potrebné, začať sa má alternatívna liečba.

Je známe, že podanie ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra gravidity indukuje ľudskú fetotoxicitu (zhoršená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak dôjde k vystaveniu ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, majú byť starostlivo sledované kvôli hypotenzii (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Obmedzené farmakokinetické údaje dokázali veľmi nízke koncentrácie v materskom mlieku (pozri časť 5.2). Hoci sa tieto koncentrácie zdajú byť klinicky irelevantné, použitie chinaprilu počas dojčenia sa neodporúča u predčasne narodených detí a počas prvých týždňov po narodení kvôli hypotetickému riziku kardiovaskulárnych a renálnych účinkov a kvôli nedostatočným klinickým skúsenostiam.

V prípade staršieho dieťaťa možno zvážiť použitie chinaprilu u dojčiacej matky, ak táto liečba je pre matku nevyhnutná a dieťa je sledované kvôli akýmkoľvek nežiaducim účinkom.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Schopnosť zaoberať sa činnosťami, ako sú obsluhovanie strojov alebo vedenie vozidla, môže byť zhoršená, zvlášť pri začatí liečby chinaprilom.

4.8 Nežiaduce účinky

Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami zistenými v kontrolovaných klinických štúdiách boli bolesť hlavy (7,2 %), závrat (5,5 %), kašeľ (3,9 %), únava (3,5 %), rinitída (3,2 %), nauzea a/alebo vracanie (2,8 %) a myalgia (2,2 %).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	Neznáme	agranulocytóza, hemolytická anémia, neutropénia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému	Neznáme	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	hyperkaliémia, hyponatrémia
Psychické poruchy	Časté	insomnia
	Menej časté	stav zmätenosti, depresia, nervozita
Poruchy nervového systému	Časté	závrat, bolesť hlavy, parestézia
	Menej časté	tranzitórny ischemický atak, somnolencia
	Zriedkavé	porucha rovnováhy, synkopa
	Neznáme	mozgovocievna príhoda
Poruchy oka	Menej časté	amblyopia
	Veľmi zriedkavé	zahmlené videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	vertigo, tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	infarkt myokardu, angína pectoris, tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	Časté	hypotenzia
	Menej časté	vazodilatácia
	Neznáme	ortostatická hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	dyspnoe, kašeľ
	Menej časté	sucho v hrdle
	Zriedkavé	eozinofilná pneumónia
	Neznáme	bronchospazmus. V individuálnych prípadoch, angioedém postihujúci horné dýchacie cesty (ktorý môže byť fatálny).
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	vracanie, hnačka, dyspepsia, bolesť brucha, nauzea
	Menej časté	flatulencia, sucho v ústach
	Zriedkavé	glositída, zápcha, zmena chuti
	Veľmi zriedkavé	ileus, angioedém tenkého čreva
	Neznáme	pankreatitída*
Poruchy pečene a žľových ciest	Neznáme	hepatitída, cholestatická žltáčka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	angioedém, vyrážka, pruritus, zvýšené potenie
	Zriedkavé	multiformný erytém, pemfigus,

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
		urtikária
	Veľmi zriedkavé	dermatitis psoriasiformis
	Neznáme	Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, exfoliatívna dermatitída, alopecia, fotosenzitívna reakcia. Kožné ochorenia môžu byť sprevádzané horúčkou, bolesťou svalov a kĺbov (myalgia, artralgia, artritída), zápalom ciev (vaskulitída), zápalmi serózných tkanív a určitými zmenami v laboratórnych hodnotách (eozinofília, leukocytóza a/alebo zvýšené titre ANA (anti-nukleárných protilátok), zvýšená sedimentácia erytrocytov), psoriáza, zhoršenie psoriázy
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté Menej časté	bolesť chrbta, myalgia artralgia
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	porucha renálnej funkcie, proteinúria, infekcia močových ciest
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Menej časté	erektilná dysfunkcia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	únava, asténia, bolesť na hrudníku
	Menej časté	generalizovaný edém, pyrexia, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšená hladina kreatinínu v sére, zvýšená hladina močoviny v krvi**
	Neznáme	pokles hemoglobínu, pokles hematokritu. Pokles hematokritu a počtu bielych krviniek, zvýšenie pečenej enzýmov a bilirubínu v krvi; u pacientov s kongenitálnym deficitom glukózo-6-fosfátdehydrogenázy boli hlásené jednotlivé prípady hemolytickej anémie.
Infekcie a nákazy	Časté	faryngitída, rinitída
	Menej časté	bronchitída, infekcia horných dýchacích ciest, infekcia močových ciest, sinusitída

*Pankreatitída sa u pacientov liečených ACE inhibítormi zaznamenala zriedkavo; v niektorých prípadoch bola fatálna.

** Takéto zvýšenia sa s väčšou pravdepodobnosťou vyskytujú u pacientov užívajúcich súbežne aj diuretiká ako u pacientov užívajúcich chinapril v monoterapii. Pri pokračujúcej liečbe sú tieto pozorované zvýšenia často reverzibilné.

Pri iných ACE inhibítoroch sa vyskytla gynekomastia a vaskulitída, a nie je možné vylúčiť, že tieto nežiaduce účinky sú špecifické pre celú skupinu ACE inhibítorov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Perorálna dávka LD₅₀ chinaprilu u myší a potkanov je v rozmedzí od 1 440 do 4 280 mg/kg.

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania chinaprilom. Najpravdepodobnejšími klinickými prejavmi by boli symptómy podobné ťažkej hypotenzii, ktorá by sa obvykle liečila intravenóznou infúziou fyziologického roztoku.

Liečba je symptomatická a podporná v súlade so štandardnými terapeutickými postupmi.

Hemodialýza a peritoneálna dialýza majú len malý účinok na elimináciu chinaprilu a chinaprilátu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín,
ATC: C09AA06.

Podávanie 10 až 40 mg chinaprilu pacientom s miernou až závažnou hypertenziou má za následok zníženie krvného tlaku v sede aj v stoji s minimálnym účinkom na pulz srdca. Antihypertenzívna aktivita nastupuje v priebehu jednej hodiny a maximum účinku sa dosahuje zvyčajne po dvoch až štyroch hodinách od podania dávky. Na dosiahnutie maximálneho antihypertenzívneho účinku je u niektorých pacientov potrebná dvojtýždňová liečba. Pri odporúčaných dávkach sa antihypertenzívne účinky udržiavajú u väčšiny pacientov 24-hodinovým dávkovacím intervalom a pretrvávajú počas dlhodobej liečby.

Hemodynamické vyšetrenia u pacientov s hypertenziou svedčia o tom, že zníženie krvného tlaku spôsobené chinaprilom je sprevádzané znížením celkovej periférnej rezistencie a renálnej vaskulárnej rezistencie s malou alebo žiadnou zmenou srdcovej frekvencie, srdcového indexu, renálneho prietoku krvi, rýchlosti glomerulárnej filtrácie alebo filtračnej frakcie.

Terapeutické účinky sú zrejme rovnaké u starších (≥65 rokov) a mladších dospelých pacientov, ktorým sú podávané rovnaké denné dávky a u starších pacientov nedochádza k vzostupu výskytu nežiaducich účinkov.

Podanie chinaprilu pacientom s kongestívnym zlyhaním srdca znižuje periférnu vaskulárnu rezistenciu, stredný arteriálny tlak, systolický a diastolický krvný tlak, pľúcny kapilárny tlak a zvyšuje srdcový výdaj.

U 149 pacientov, ktorí sa podrobili elektívnemu koronárnemu bypassu, liečba chinaprilom 40 mg v porovnaní s placebo počas ročného sledovania znížila výskyt pooperačných ischemických príhod.

U pacientov s dokázanou ischemickou chorobou srdca, avšak bez sprievodnej hypertenzie alebo zlyhania srdca, chinapril zlepšuje patologickú endoteliálnu funkciu meranú na koronárnych a brachiálnych tepnách.

Chinapril zlepšuje endoteliálnu funkciu mechanizmami, ktoré vedú k zvýšenej dostupnosti oxidu dusnatého. Endoteliálna dysfunkcia sa považuje za významný základný patologický mechanizmus ischemickej choroby srdca (ICHS). Klinický význam zlepšenia endoteliálnej funkcie nebol dokázaný.

Mechanizmus účinku

Chinapril sa po podaní rýchlo deesterifikuje na chinaprilát (dikarboxylovú kyselinu chinaprilu, hlavný metabolit), ktorý je v štúdiách u ľudí a zvierat silným inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE). ACE je peptidyldipeptidáza, ktorá katalyzuje premenu angiotenzínu I na vazokonstrikčne aktívny angiotenzín II, ktorý je zapojený do vaskulárnej kontroly a funkcie prostredníctvom veľkého množstva rozličných mechanizmov, vrátane stimulácie sekrécie aldosterónu kôrou nadobličiek. Spôsob účinku chinaprilu u ľudí a zvierat spočíva v inhibícii cirkulujúcej a tkanivovej ACE aktivity, čím znižuje vazopresorickú aktivitu a sekréciu aldosterónu. Blokádou negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu dochádza k zvýšeniu plazmatickej renínovej aktivity (PRA).

Kým za hlavný mechanizmus antihypertenzívneho účinku sa považuje účinok prostredníctvom systému renín-angiotenzín-aldosterón, chinapril vykazuje antihypertenzívne účinky aj u pacientov s nízko-renínovou hypertenziou. Monoterapia chinaprilom bola účinnou antihypertenzívnou liečbou u všetkých skúmaných rás, hoci o niečo menej bola účinná u černochoch (zvyčajne prevažne nízko-renínová skupina) ako u inej rasy. ACE je identický s kinázou II, enzýmom, ktorý odbúrava bradykinín, silný peptidový vazodilatátor; či zvýšené hladiny bradykinínu zohrávajú úlohu v terapeutickom účinku chinaprilu zostáva neobjasnené.

V štúdiách na zvieratách antihypertenzívny účinok chinaprilu pretrvával dlhšie ako jeho inhibičný účinok na cirkulujúci ACE. Tkanivová inhibícia ACE koreluje s trvaním jeho antihypertenzívnych účinkov lepšie.

Inhibitory ACE, vrátane chinaprilu, môžu zvyšovať citlivosť na inzulín.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie chinaprilu pozorovali v priebehu jednej hodiny. Miera absorpcie, na základe vylučovania chinaprilu a jeho metabolitov v moči, je približne 60 %. 38 % perorálne podaného chinaprilu je systémovo dostupných vo forme chinaprilátu. Chinapril má eliminačný polčas v plazme približne jednu hodinu. Maximálne plazmatické koncentrácie chinaprilátu sa pozorovali približne dve hodiny po perorálnej dávke chinaprilu. Chinaprilát je eliminovaný prevažne renálnou exkréciou a jeho efektívny polčas kumulácie je tri hodiny. Približne 97 % chinaprilu alebo chinaprilátu cirkulujúceho v plazme sa viaže na proteíny. Disociačný polčas väzby na ACE je asi 26 hodín.

U pacientov s renálnou insuficienciou sa eliminačný polčas chinaprilátu zvyšuje, pretože klírens kreatinínu klesá. Farmakokinetické štúdie u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia na chronickej hemodialýze alebo kontinuálnej ambulantnej peritoneálnej dialýze naznačujú, že dialýza má malý vplyv na elimináciu chinaprilu a chinaprilátu. Medzi klírensom plazmatického chinaprilátu a klírensom kreatinínu je lineárna korelácia. Eliminácia chinaprilátu je tiež znížená u starších pacientov (≥ 65 rokov) a dobre koreluje s ich úrovňou renálnej funkcie (pozri časť 4.2).

Štúdie u potkanov naznačujú, že chinapril a jeho metabolity neprestupujú hematoencefalickou bariérou.

Dojčenie: U šiestich dojčiacich žien bol po jednorazovej dávke 20 mg chinaprilu zistený pomer M/P (mlieko/plazma) 0,12. Za 4 hodiny po užití dávky nebol chinapril v mlieku detekovateľný. Hladiny chinaprilátu v mlieku neboli detekovateľné ($<5 \mu\text{g/l}$) po celú dobu. Plne dojčené dieťa by v mlieku prijímalo približne 1,6 % dávky chinaprilu užitú matkou v prepočte na hmotnosť dieťaťa.

Farmakokinetika chinaprilu bola sledovaná v štúdiu s jednou dávkou (0,2 mg/kg) u 24 detí vo vekovom rozmedzí 2,5 mesiacov - 6, 8 rokov a v štúdiu s viacnásobnou dávkou (0,016 - 0,468 mg/kg) u 38 detí vo veku 5-16 rokov s telesnou hmotnosťou v priemere 66 - 98 kg. Rovnako ako u dospelých, chinapril sa rýchlo premenil na chinaprilát. Koncentrácia chinaprilátu dosiahla maximum za 1 až 2 hodiny po podaní dávky, a klesala s priemerným polčasom 2,3 hodiny. U dojčiacich detí a malých detí expozícia po podaní jednej dávky 0,2 mg/kg je porovnateľná s expozíciou pozorovanou u dospelých po podaní jednej dávky 10 mg. V štúdiu s viacnásobnou dávkou u detí školského veku a dospievajúcich, boli pozorované hodnoty AUC a C_{max} chinaprilátu vyššie, a to lineárne sa zvyšujúce s dávkou chinaprilu v mg/kg telesnej hmotnosti.

Farmakokinetika u starších

Starší pacienti vykazujú zvýšenú plochu pod krivkou plazmatickej koncentrácie a času (AUC) a maximálne hladiny chinaprilátu v porovnaní s hodnotami pozorovanými u mladších pacientov; zdá sa, že to súvisí skôr so zníženou funkciou obličiek ako so samotným vekom. V kontrolovaných a nekontrolovaných štúdiách, kde bolo 21 % pacientov vo veku 65 rokov a starších, neboli pozorované celkové rozdiely v účinnosti alebo bezpečnosti medzi týmito pacientmi a mladšími pacientmi. Väčšiu citlivosť niektorých starších osôb však nemožno vylúčiť.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kancerogenita, mutagenita a zhoršenie fertilitiy

V štúdiách na myšiach a potkanoch neboli pri denných dávkach do 75, alebo 100 mg/kg chinaprílium-chloridu, (50 – 60-krát vyššie dávky ako je maximálna denná dávka u ľudí) podávaných po dobu 104 týždňov, pozorované žiadne kancerogénne účinky. Chinapril ani chinaprilát nepreukázali žiadne mutagénne vlastnosti v Amesovom teste s metabolickou aktiváciou alebo bez nej. Chinapril bol tiež negatívny v nasledovných genetických toxikologických štúdiách: *in vitro* mutácie na cicavčích bunkách, výmeny sesterských chromatidov v kultivovaných cicavčích bunkách, mikronukleovom teste u myši, *in vitro* chromozómovej aberácie s V79 kultivovanými pľúcnyimi bunkami a *in vivo* cytogenetickej štúdie s kostnou dreňou potkanov. Nezistili sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu

alebo reprodukciu u potkanov v dávkach až do 100 mg/kg/deň (60-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí).

U potkanov sa nezistili žiadne fetotoxické ani teratogénne účinky pri dávkach chinaprilu 300 mg/kg/deň (180-násobok maximálnej dennej dávky u ľudí), napriek maternálnej toxicite pri dávke 150 mg/kg/deň. Telesná hmotnosť potomstva bola znížená u potkanov liečených v neskorších štádiách gestácie a počas laktácie pri dávkach 25 mg/kg/deň alebo vyšších. Chinapril nebol teratogénny u králikov; ako sa však zistilo u iných ACE inhibítorov, maternálna toxicita a embryotoxicita sa pozorovala u niektorých králikov pri dávkach už 0,5 mg/kg/deň a 1 mg/kg/deň.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tabliet:

zásaditý uhličitan horečnatý
monohydrát laktózy
želatína
krospovidón
stearát horečnatý
kandelilový vosk.

Filmotvorná vrstva:

Album opadry OY-S-7331 (hypromelóza, hyprolóza, makrogol 400, oxid titaničitý E171).

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

AL fólia (PVC/PVdC termoizolačný lak)/PA – Al – PVC blister, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa

Veľkosť balenia:

Balenia obsahujú 30, 50 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

ACCUPRO 5 58/0312/91-C/S
ACCUPRO 10 58/0293/18-S
ACCUPRO 20 58/0294/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. septembra 1991
Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2002

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2022