

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aprilgen, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg chinaprylu (w postaci chinaprylu chlorowodorku).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki powlekana 10 mg zawiera 117,16 mg laktozy jednowodnej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Beżowe, owalne tabletki z rowkami po obu stronach oraz napisami "QP/10" po jednej i "G" po drugiej stronie.

Tabletek 10 mg nie można dzielić.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Nadciśnienie tętnicze samoistne

W leczeniu wszystkich stadiów nadciśnienia tętniczego samoistnego. U chorych z nadciśnieniem tętniczym chinapryl jest skuteczny zarówno w monoterapii, jak i w leczeniu skojarzonym z diuretykami (patrz punkty 4.3, 4.4, 4,5 i 5.1).

Zastoinowa niewydolność serca

W leczeniu zastoinowej niewydolności serca w terapii skojarzonej z diuretykami lub glikozydem nasercowym. Leczenie Aprilgenem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca należy zawsze rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim (patrz punkty 4.3, 4.4, 4,5 i 5.1).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Do stosowania doustnego.

Dostępne są różne dawki leku Aprilgen, co umożliwi zastosowanie różnych schematów dawkowania.

Dorośli

Nadciśnienie tętnicze samoistne

Monoterapia: W niepowikłanym nadciśnieniu tętniczym zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można stopniowo

zwiększać (podwajając dawkę zapewniając odpowiedni odstęp czasu na dostosowanie do dawki) do dawki podtrzymującej od 20 do 40 mg na dobę, którą można podawać w dawce pojedynczej lub w 2 dawkach podzielonych.

U większości chorych dobrą kontrolę ciśnienia krwi w leczeniu długotrwałym uzyskuje się podczas stosowania leku raz na dobę. Zazwyczaj maksymalna dawka podtrzymująca wynosi 40 mg na dobę, choć u niektórych chorych stosowano dawki do 80 mg w ciągu 24 godzin.

Jednoczesne podawanie diuretyków: Po rozpoczęciu leczenia chinaprylem może wystąpić objawowe niedociśnienie tętnicze. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego jest większe u pacjentów, którzy jednocześnie otrzymują leki moczopędne. W związku z tym zaleca się ostrożność, gdyż u tych chorych może występować zmniejszona objętość wewnątrznaczyniowa i niedobór elektrolitów. Jeśli to możliwe, na 2-3 dni przed rozpoczęciem leczenia chinaprylem należy odstawić lek moczopędny. Aby sprawdzić czy nie dojdzie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego, u chorych leczonych lekami moczopędnymi zaleca się rozpoczynanie leczenia od dawki produktu leczniczego Aprilgen 2,5 mg. Następnie dawkę produktu leczniczego Aprilgen należy stopniowo zwiększać (zachowując odpowiednie odstępy czasu między kolejnym zwiększaniem dawek) aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej (patrz punkty 4.3.,4.4, 4.5 i 5.1).

Zastoinowa niewydolność serca

Zaleca się, aby leczenie rozpoczynać od pojedynczej dawki początkowej 2,5 mg, co pozwoli na dokładne kontrolowanie pacjentów pod kątem występowania niedociśnienia tętniczego. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać (zapewniając odpowiedni odstęp czasu na dostosowanie do dawki) aż do uzyskania skutecznej dawki terapeutycznej (do 40 mg na dobę), którą podaje się w jednej dawce dobowej lub w dwóch dawkach podzielonych, jednocześnie z lekiem moczopędnym i/lub glikozydem nasercowym. Zwykle w leczeniu długotrwałym skuteczne są dawki od 10 do 20 mg podawane 1-2 razy na dobę jednocześnie z innymi lekami. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki 40 mg na dobę.

Ciężka niewydolność serca

Leczenie pacjentów z ciężką lub niestabilną chorobą zastoinową serca należy zawsze rozpoczynać w szpitalu pod ścisłym nadzorem lekarza.

Pacjenci, którzy również mogą być uznani za grupę zwiększonego ryzyka, u których leczenie należy rozpocząć w szpitalu: Do pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, u których leczenie należy rozpocząć w szpitalu, należą: chorzy leczeni dużymi dawkami diuretyków pętlowych (np. >80 mg furosemidu) lub kilkoma lekami moczopędnymi, chorzy z hipowolemią, hiponatremią (stężenie sodu w surowicy <130 mEq/l) lub skurczowym ciśnieniem tętniczym <90 mmHg, chorzy leczeni dużymi dawkami leków rozszerzających naczynia, ze stężeniem kreatyniny w surowicy >150 µmol/l lub osoby w wieku 70 lat lub starsze.

Osoby w podeszłym wieku

Prowadząc leczenie u chorych w podeszłym wieku należy rozważyć, że wraz z wiekiem stwierdza się tendencję do pogarszania się czynności nerek. Zalecana dawka początkowa w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego wynosi 2,5 mg. Następnie dawkę stopniowo zwiększa się aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej.

Zaburzenie funkcji nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek początkową dawkę chinaprylu należy zmniejszyć, ponieważ w przypadku zmniejszonego klirensu kreatyniny zwiększa się stężenie chinaprylatu w osoczu. Zaleca się następujące dawki początkowe:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Maksymalna zalecana dawka początkowa na dobę (mg)
-----------------------------	---

> 60	10
30-60	5
10-30	2,5
< 10	Brak wystarczającego doświadczenia

Dzieci i młodzież

Obecnie dostępne dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Można stosować niezależnie od posiłku. Dawkę należy stosować zawsze o tej samej porze dnia, aby ułatwić przestrzeganie zaleceń stosowania.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub jakąkolwiek substancję pomocniczą (wymienioną w punkcie 6.1).

Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkt 4.4 i 4.6)

Chinapryl jest przeciwwskazany u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzano obrzęk naczynioruchowy związany ze stosowaniem inhibitorów ACE.

Chinapryl jest przeciwwskazany u chorych z dziedzicznym/ idiopatycznym obrzękiem naczynioruchowym.

Nie należy stosować chinaprylu u pacjentów z dynamicznym utrudnieniem odpływu krwi z lewej komory serca.

Jednoczesne stosowanie Aprilgen z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej GFR <60 ml/min/1.73 m²) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chinapryl należy stosować ostrożnie u wybranych pacjentów ze zwężeniem zastawki aorty.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości, takie jak plamica, nadwrażliwość na światło, pokrzywka, martwicze zapalenie naczyń, niewydolność oddechowa w tym zapalenie płuc i obrzęk płuc, mogą wystąpić u pacjentów niezależnie od stwierdzenia lub braku w wywiadzie alergii lub astmy oskrzelowej,

Objawowe niedociśnienie tętnicze

Objawowe niedociśnienie tętnicze rzadko obserwuje się u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem leczonych chinaprylem jest większe w przypadku zmniejszonej objętości wewnątrznaczyniowej, np. w wyniku stosowania diuretyków, ograniczenia soli w diecie, dializ, biegunki lub wymiotów oraz u chorych z ciężkim nadciśnieniem renino-zależnym (patrz punkt 4.5 oraz 4.8).

Jeśli wystąpi objawowe niedociśnienie tętnicze, chorego należy ułożyć w pozycji leżącej na plecach i w razie potrzeby podać dożylnie sól fizjologiczną. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do podania kolejnych dawek leku. W przypadku

wystąpienia takiego zdarzenia, należy rozważyć zastosowanie niższej dawki chinaprylu lub jednoczesnego leczenia moczopędnego.

U chorych z zastoinową chorobą serca lub, u których występuje ryzyko nadmiernego niedociśnienia tętniczego, leczenie chinaprylem należy rozpoczynać w zalecanej dawce pod ścisłym nadzorem lekarza. Należy ściśle monitorować pacjentów przez pierwsze dwa tygodnie leczenia oraz gdy jest zwiększana dawka. Podobne zasady dotyczą pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobami naczyniowymi mózgu, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może doprowadzić do zawału serca lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

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

Istnieją dowody, że 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 tętniczego, hiperkaliemii lub 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 nie jest zalecana (patrz punkt 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: czynności 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.

Zaburzenie czynności nerek włącznie ze zwężeniem tętnicy nerkowej

U pacjentów z niewydolnością nerek, monitorowanie czynności nerek w trakcie leczenia powinno być wykonywane, jeżeli lekarz uzna to za konieczne, jednakże w większości przypadków czynność nerek nie ulegnie zmianie lub może ulec poprawie.

Wraz ze spadkiem klirensu kreatyniny wydłużeniu ulega okres półtrwania chinaprylu. Pacjenci z klirensem kreatyniny < 60 ml/min wymagają mniejszej dawki początkowej chinaprylu (patrz punkt 4.2). U tych pacjentów dawkowanie należy zwiększać na podstawie odpowiedzi terapeutycznej. Należy ściśle monitorować czynność nerek, chociaż wstępne badania nie wskazują, aby chinapryl powodował dalsze pogorszenie funkcji nerek.

U podatnych pacjentów w wyniku zahamowania układu renina-angiotensyna-aldosteron może dojść do zmian w czynności nerek. U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, u których czynność nerek może zależeć od aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron, leczenie chinaprylem może wiązać się ze skąpomoczem lub nasilającą się azotemią i rzadko ostrą niewydolnością nerek i / lub zgonem.

W badaniach klinicznych, u niektórych pacjentów z nadciśnieniem i z jednostronnym lub obustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, które ustępowało po odstawieniu leczenia. Wzrosty te prawie zawsze ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE i/lub leków moczopędnych. U takich pacjentów czynność nerek powinna być monitorowana w czasie pierwszych kilku tygodniach leczenia.

U niektórych chorych z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca bez stwierdzonej wcześniej choroby nerek, wykazano zwiększenie (> 1,25 razy ponad górną granicę normy) stężenia azotu mocznika i kreatyniny w surowicy, które było zazwyczaj niewielkie i przemijające, a dotyczyło szczególnie chorych, u których chinapryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Wzrost stężenia azotu mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy

obserwowano odpowiednio u 2% i 2%, z nadciśnieniem tętniczym w monoterapii chinaprylem i odpowiednio 4% i 3% w leczeniu nadciśnienia chinaprylem z hydrochlorotiazylem. Te wzrosty są bardziej prawdopodobne u chorych z istniejącym wcześniej zaburzeniem czynności nerek. Konieczne może okazać się zmniejszenie dawki i/lub odstawienie leku moczopędnego i/lub chinaprylu.

Doświadczenie ze stosowaniem preparatu u chorych z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <10 ml/min) i u chorych dializowanych jest niewystarczające. Dlatego u tych chorych nie zaleca się stosowania leku.

Przeszczep nerki

Nie ma doświadczenia ze stosowaniem chinaprylu u chorych po niedawno przeżytym zabiegu przeszczepienia nerki. W związku z tym nie zaleca się stosowania chinaprylu w tej grupie chorych.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne

Pacjenci hemodializowani

U chorych otrzymujących inhibitory ACE leczonych hemodializami z zastosowaniem błon o dużej przepuszczalności z poliakrylonitrylu ("AN69") występuje wysokie ryzyko reakcji rzekomoanafilaktycznych. Dlatego należy unikać takiej kombinacji przez zastosowanie innej grupy leków przeciwnadciśnieniowych lub innego rodzaju błony dializacyjnej.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE podczas aferezy LDL (lipoproteiny o małej gęstości) z siarczanem dekstranu występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych można uniknąć odstawiając tymczasowo inhibitor ACE przed każdą aferezą. Dlatego nie należy stosować takiej metody u pacjentów leczonych inhibitorami ACE.

Odczulanie

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE w czasie leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów można było uniknąć powyższych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE, jednakże reakcje te nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Obrzęk naczynioruchowy

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym również chinaprylem, opisywano przypadki obrzęku naczynioruchowego. W przypadku pojawienia się świstu krtaniowego lub obrzęku naczynioruchowego twarzy, języka lub głośni, należy natychmiast przerwać stosowanie chinaprylu i wdrożyć odpowiednie leczenie oraz obserwować pacjenta aż do ustąpienia obrzęku. W przypadkach, gdy obrzęk jest ograniczony do twarzy i warg, stan zazwyczaj ustępuje bez leczenia, leki przeciwhistaminowe mogą być przydatne w łagodzeniu objawów. Obrzęk naczynioruchowy obejmujący krtani może spowodować zgon.

U chorych z zajęciem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych. Należy w takich przypadkach wdrożyć odpowiednią terapię ratującą życie, np. należy niezwłocznie podać podskórnie adrenalinę roztwór 1:1000 (0,3 do 0,5 ml).

Chorzy z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym z leczeniem inhibitorami ACE mogą być zagrożeni większym ryzykiem obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.3).

Obrzęk naczynioruchowy jelit

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE opisywano obrzęk naczynioruchowy jelit. U tych pacjentów występował ból brzucha (z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami). W niektórych przypadkach nie było wcześniejszego obrzęku naczynioruchowego twarzy

w wywiadzie, a poziom C-1 esterazy był w normie. Obrzęk naczynioruchowy jelit był rozpoznawany na podstawie procedur diagnostycznych jamy brzusznej, w tym tomografii komputerowej lub USG jamy brzusznej. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u pacjentów z bólem brzucha leczonych inhibitorami ACE.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy ostrożnie stosować chinapryl w terapii skojarzonej z lekami moczopędnymi u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby, ponieważ nawet niewielkie zmiany równowagi płynów i elektrolitów może wywołać śpiączkę wątrobową. Metabolizm chinaprylu do chinaprylatu jest zależny od esterazy wątrobowej. U pacjentów z marskością alkoholową wątroby, w związku z upośledzoną deestryfikacją chinaprylu, jest obniżony poziom chinaprylatu.

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z zespołem, który zaczyna się od żółtaczki cholestatycznej i przechodzi w piorunującą martwicę wątroby prowadząc (czasami) do zgonu. U chorych, u których podczas leczenia inhibitorami ACE doszło do żółtaczki i wyraźnego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić chinapryl i przeprowadzić odpowiednią kontrolę.

Neutropenia/ Agranulocytoza

U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym leczonych inhibitorami ACE opisywano rzadko agranulocytozę i zahamowanie czynności szpiku, ale znacznie częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, szczególnie jeżeli towarzyszyła jej kolagenoza naczyń. U pacjentów stosujących chinapryl agranulocytoza była obserwowana rzadko. Należy okresowo kontrolować liczbę białych krwinek u pacjentów z kolagenozą naczyń i (lub) chorobą nerek.

Różnice etniczne

U pacjentów rasy czarnej stosujących inhibitory ACE częściej w porównaniu do pacjentów innych ras obserwowano obrzęk naczynioruchowy. W kontrolowanych badaniach klinicznych obserwowano mniejszy wpływ inhibitorów ACE na ciśnienie tętnicze u osób rasy czarnej niż u innych ras.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE opisywano występowanie kaszlu. Typowo, kaszel ten jest suchy, uporczywy i ustępuje po odstawieniu leku. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy uwzględniać kaszel indukowany inhibitorami ACE.

Leczenie operacyjne/znieczulenie

U chorych poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym lub w czasie znieczulenia lekami wywołującymi hipotonię chinapryl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli dojdzie do niedociśnienia tętniczego, którego przypuszczalny mechanizm jest zgodny z opisanym powyżej, ciśnienie tętnicze można wyrównać poprzez uzupełnienie objętości płynów (patrz punkt 4.5).

Hiperkaliemia i leki moczopędne oszczędzające potas

U pacjentów leczonych chinaprylem w monoterapii może być podwyższony poziom potasu w surowicy. Chinapryl stosowany w leczeniu skojarzonym może zmniejszać hipokaliemię spowodowaną ciężkimi lekami moczopędnymi. Ze względu na ryzyko dalszego wzrostu poziomu potasu w surowicy, leczenie skojarzone z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas należy rozpoczynać z ostrożnością i należy u pacjentów ściśle kontrolować poziomy potasu w surowicy (patrz Nadciśnienie powyżej i w punkcie 4.5).

Chorzy na cukrzyce

U chorych na cukrzycę inhibitory ACE mogą zwiększać wrażliwość na insulinę. U chorych leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną stosowanie inhibitorów ACE może wiązać się z hipoglikemią. Szczególnie w pierwszych miesiącach terapii inhibitorem ACE należy starannie kontrolować glikemię (patrz punkt 4.5).

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).

Laktoza jednowodna

Tabletki powlekane Aprilgen zawierają laktozę jednowodną. Tego leku nie powinni stosować pacjenci z rzadkimi schorzeniami wrodzonymi, takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy czy zaburzenia wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne interakcje

Tetracykliny i inne leki wchodzące w interakcje z solami magnezu

U zdrowych ochotników wykazano, że chinapryl ze względu na zawartość w preparacie węglanu magnezu, zmniejsza wchłanianie podawanej jednocześnie tetracykliny o 28-37%. Taką interakcję należy brać pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania preparatu z tetracykliną.

Jednoczesne leczenie diuretykami

U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, szczególnie u których terapię tę włączono w ostatnim czasie, może czasami dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu terapii chinaprylem. Działanie hipotensyjne po zastosowaniu pierwszej dawki chinaprylu można skutecznie zmniejszyć poprzez odstawienie leku moczopędnego albo zwiększenie podaży soli przed podaniem pierwszej dawki chinaprylu. Jeśli odstawienie leku moczopędnego jest niemożliwe pacjenta należy obserwować przez okres do dwóch godzin po podaniu pierwszej dawki leku (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Leki zwiększające stężenie potasu w surowicy

Chinapryl jest inhibitorem konwertazy angiotensyny, który może zmniejszać stężenie aldosteronu, co z kolei może powodować niewielkie zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Podczas stosowania chinaprylu jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub solami potasu, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie potasu w surowicy, Chinapryl stosowany w leczeniu skojarzonym może zmniejszać hipokaliemię wywołaną tiazydowymi lekami moczopędnymi.

Leczenie operacyjne/znieczulenie

Choć nie ma żadnych danych wskazujących na interakcje między chinaprylem a środkami znieczulającymi, które mogłyby prowadzić do niedociśnienia tętniczego u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu należy zachować ostrożność, ponieważ wykazano, że inhibitory konwertazy angiotensyny blokują powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny. To może spowodować niedociśnienie tętnicze krwi, które można zostać wyrównane poprzez uzupełnienie objętości płynów (patrz punkt 4.4).

Lit

U chorych leczonych jednocześnie litem i inhibitorem ACE opisywano zwiększenie stężenia litu w surowicy i objawy toksycznego działania litu, co wynika z utraty sodu wywoływanej

tymi lekami. W czasie leczenia chinaprylem i litem konieczne jest zachowanie ostrożności. Zaleca się ponadto częste kontrole stężenia litu w surowicy. Ryzyko toksyczności litu może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania leku moczopędnego.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

U niektórych pacjentów podanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego może osłabić przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Ponadto istnieją doniesienia, że niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory ACE wywierają addycyjne działanie na zwiększenie stężenia potasu w surowicy z jednoczesną możliwością pogorszenia czynności nerek, w tym możliwością wywołania ostrej niewydolności nerek. Zazwyczaj działanie to jest przemijające i może pojawiać się szczególnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek. U pacjentów stosujących w leczeniu chinapryl i NLPZ należy okresowo monitorować funkcje nerek.

Złoto

U pacjentów stosujących jednocześnie preparaty złota w iniekcjach (aurotiomalat sodowy) z inhibitorami ACE obserwowano rzadko objawy jak po podaniu azotanów (*nitritoid reaction*) (objawy to zaczerwienienie skóry twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie tętnicze).

Allopurynol, leki cytostatyczne i immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie i prokainamid. Stosowanie tych leków jednocześnie z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko leukopenii (patrz punkt 4.4).

Alkohol, barbiturany lub narkotyki

Może dojść do nasilenia hipotonii ortostatycznej.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Może wystąpić efekt addytywny lub nasilenie działania.

Leki beta-adrenolityczne, metyldopa i leki moczopędne mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu i można je stosować jedynie pod ścisłym nadzorem lekarza. W badaniu pojedynczych dawek, jednocześnie podawany propranolol nie miał wpływu na farmakokinetykę chinaprylu.

Dane z 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).

Sympatykomimetyki

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Leki zubożniające

Mogą zmniejszać dostępność biologiczną chinaprylu.

Leki przeciwcukrzycowe (doustne leki przeciwcukrzycowe oraz insulina)

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki przeciwcukrzycowe) może nasilać działanie obniżające stężenie glukozy we krwi i powodować ryzyko hipoglikemii. U pacjentów z cukrzycą ACE inhibitory mogą zwiększać insulinowrażliwość. Należy ściśle monitorować kontrolę glikemii, zwłaszcza w pierwszym miesiącu leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.4)

Inne leki

Wielokrotne stosowanie atorwastatyny w dawce 10 mg jednocześnie z chinaprylem w dawce 80 mg nie spowodowało istotnej zmiany w stanie stacjonarnym parametrów farmakokinetycznych atorwastatyny.

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 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 (patrz punkt 5.2). Mimo że to stężenie wydaje się klinicznie nieistotne, nie zaleca się stosowania chinaprylu 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 chinaprylu 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 obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Zdolność do podejmowania działań, takich jak obsługa maszyn lub prowadzenie pojazdu może być ograniczona, szczególnie podczas rozpoczynania terapii chinaprylem.

Należy wziąć pod uwagę fakt, że podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych czasami lek może spowodować zawroty głowy lub uczucie zmęczenia, szczególnie na początku leczenia oraz jeśli stosowany jest jednocześnie z alkoholem.

4.8. Działania niepożądane

Podczas leczenia chinaprylem i innymi inhibitorami ACE obserwowano poniższe działania niepożądane występujące z następującą częstością: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($> 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($> 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszane w kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane to: ból głowy (7,2%), zawroty głowy (5,5%), kaszel (3,9%), zmęczenie (3,5%), nieżyt nosa (3,2%), nudności i / lub wymioty (2,8%), bóle mięśni (2,2%).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Często:	Zapalenie gardła, nieżyt błony śluzowej nosa.
Niezbyt często:	Zapalenie oskrzeli, infekcje górnych dróg oddechowych, zakażenia układu moczowego, zapalenie zatok.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Nieznana:	Agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna, neutropenia, małopłytkowość.
-----------	---

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana:	<u>Reakcja anafilaktoidalna.</u>
-----------	----------------------------------

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często:	<u>Hyperkalemia.</u>
---------	----------------------

Zaburzenia psychiczne

Często:	Bezsennność.
Niezbyt często:	Depresja, splątanie, nerwowość

Zaburzenia układu nerwowego

Często:	Zawroty głowy, ból głowy, parestezje
Niezbyt często:	Przemijające stany niedokrwienia, senność.
Rzadko:	Zaburzenia równowagi, omdlenia.
Nieznana:	Udar mózgu/ krwotok mózgowy.

Zaburzenia oka

Niezbyt często:	Niedowidzenie.
Rzadko:	Nieostre widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	Zawroty głowy, szum w uszach.
-----------------	-------------------------------

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	Kołatania serca, dławica piersiowa, zawał serca, tachykardia.
-----------------	---

Zaburzenia naczyniowe

Często:	Niedociśnienie tętnicze.
Niezbyt często:	Rozszerzenie naczyń krwionośnych. Niedociśnienie ortostatyczne
Nieznana:	

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często:	Duszność, kaszel.
---------	-------------------

Niezbyt często:	Suchość w gardle.
Rzadko:	Eozynofilowe zapalenie płuc
Bardzo rzadko:	Skurcz oskrzeli. W indywidualnych przypadkach niedrożność górnych dróg oddechowych w wyniku obrzęku naczynioruchowego (może spowodować zgon).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	Mdłości, wymioty, biegunka, niestrawność, ból brzucha.
Niezbyt często:	Wzdęcia, suchość w jamie ustnej.
Rzadko:	Zapalenie języka, zaparcia, zaburzenia smaku.
Bardzo rzadko:	Niedrożność jelita cienkiego, obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego.
Nieznana:	Zapalenie trzustki – rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE; w niektórych przypadkach powodowało zgon.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Nieznana:	Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby.
-----------	--

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często:	Obrzęk naczynioruchowy, świąd, wysypka, nadmierna potliwość.
Rzadko:	Rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, pokrzywka.
Bardzo rzadko:	Łuszczycopodobne zapalenie skóry.
Nieznana:	Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, złuszczające zapalenie skóry, łysienie, nadwrażliwość na światło. Choroby skóry mogą być związane z gorączką, bólem mięśni, bólem stawów, i zapaleniem stawów oraz stanem zapalnym naczyń krwionośnych, zapaleniem tkanek surowiczych i niektórymi zmianami w wynikach badań laboratoryjnych (wzrost eozynofilii, leukocytozy i / lub przeciwciał przeciwjądrowych, przyspieszenie OB.)..

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:	Bóle mięśniowe, bóle pleców.
---------	------------------------------

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często:	Białkomocz, niewydolność nerek.
-----------------	---------------------------------

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji.
-----------------	---------------------

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:	Zmęczenie, osłabienie, ból w klatce piersiowej.
Niezbyt często:	Ogólny obrzęk, gorączka, obrzęki obwodowe.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:	Zmęczenie, osłabienie, ból w klatce piersiowej.
Niezbyt często:	Ogólny obrzęk, gorączka, obrzęki obwodowe.

Badania diagnostyczne

Często:	Wzrost poziomu kreatyniny i mocznika we krwi*
Niezbyt często:	Spadek poziomu hemoglobiny, obniżenie hematokrytu, obniżenie hematokrytu i WCXC, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, wzrost stężenia bilirubiny we krwi. U chorych z wrodzonym niedoborem G-6-PDH opisywano w pojedynczych przypadkach niedokrwistość hemolityczną

*Ryzyko takich wzrostów jest większe u pacjentów przyjmujących w terapii skojarzonej chinapryl i leki moczopędne niż u pacjentów leczonych chinaprylem w monoterapii. Obserwowane wzrosty ulegają zwykle odwróceniu w przebiegu terapii.

Podczas stosowania innych inhibitorów ACE opisywano ginekomastię i zapalenie naczyń; nie można wykluczyć, że te działania niepożądane są specyficzne dla całej grupy leków.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

LD 50 dla chinaprylu stosowanego doustnie u myszy i szczurów wynosi od 1440 do 4280 mg/kg.

Brak informacji dotyczących leczenia przedawkowania chinaprylem u ludzi. Najbardziej prawdopodobne objawy kliniczne, które mogą wystąpić na skutek przedawkowania chinaprylu to ciężkie niedociśnienie tętnicze, w przypadku wystąpienia którego, należy stosować u pacjenta płyny w podaniu dożylnym.

Leczenie

Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, zgodne z wytycznymi medycznymi.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE
Kod ATC: C09AA06

Mechanizm działania

Chinapryl jest prolekiem, który szybko ulega hydrolizie do aktywnego metabolitu chinaprylatu, silnego, długo działającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) działającego w osoczu i tkankach ludzi i zwierząt. ACE będący peptydyldipeptydazą katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, bierze udział w kontroli naczyń i działa poprzez wiele różnych mechanizmów, w tym przez pobudzanie wydzielania aldosteronu przez korę nadnerczy. Zahamowanie ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II, zmniejszenie aktywności naczynioskurczowej i zmniejszenie uwalniania aldosteronu.

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 Nefropathy in Diabetes) badały jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

W badaniach na zwierzętach działanie przeciwnadciśnieniowe chinaprylu utrzymuje się dłużej niż efekt hamujący na krążący ACE, gdzie zahamowanie ACE tkankowego koreluje znacznie bardziej z czasem utrzymywania się działania przeciwnadciśnieniowego. Podanie chinaprylu w dawce 10 - 40 mg pacjentom z nadciśnieniem umiarkowanym do ciężkiego powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji siedzącej jak i stojącej, wywierając minimalny wpływ na częstość akcji serca. Działanie przeciwnadciśnieniowe pojawia się w godzinę od przyjęcia dawki, a maksymalne działanie uzyskuje się w dwie godziny od przyjęcia dawki. U niektórych pacjentów osiągnięcie maksymalnego działania przeciwnadciśnieniowego może wymagać dwóch tygodni leczenia. Przy stosowaniu

zalecanych dawek, u większości pacjentów działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się przy stosowaniu dawki co 24 godziny i przez cały czas leczenia długoterminowego.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym badaniu klinicznym z użyciem przez 8 tygodni (2 tygodnie metodą podwójnie ślepej próby i 6 tygodni kontynuacji) dawek docelowych 2,5, 5, 10, i 20 mg chinaprylu u 112 dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym lub wysokim prawidłowym ciśnieniem krwi, nie osiągnięto głównego celu badania jakim było obniżenie ciśnienia rozkurczowego po 2 tygodniach. Dla ciśnienia skurczowego (drugorzędowego celu badania skuteczności) stwierdzono po 2 tygodniu jedynie znaczącą statystycznie liniową zależność odpowiedzi od dawki w całej badanej populacji, ze znaczącą różnicą pomiędzy grupą stosującą chinapryl w dawce 20 mg raz na dobę, a grupą stosującą placebo.

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się w ciągu 1 godziny od podania doustnego. Chinapryl wchłania się w 60% i przyjmowanie posiłku nie ma wpływu na jego wchłanianie. Około 97% substancji aktywnej wiąże się z białkami osocza. Chinapryl ulega hydrolizie do swojego głównego metabolitu – chinaprylatu i do innych niekategorycznych metabolitów. Biodostępność aktywnego metabolitu, chinaprylatu wynosi 30 – 40% przyjętej dawki doustnej. Maksymalne stężenie w osoczu jest uzyskiwane po około 2 godzinach od przyjęcia doustnej dawki. Podczas stosowania dawek powtarzanych okres półtrwania chinaprylatu wynosi 3 godziny. Stan równowagi dynamicznej jest osiągnięty w ciągu 2-3 dni. Chinaprylat jest wydalany głównie w postaci niezmienionej przez nerki. U pacjentów z niewydolnością nerek i klirensiem kreatyniny ≤ 40 ml/min obserwuje się dla chinaprylatu: wzrost maksymalnego i następczego stężenia, wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia, wydłużenie okresu półtrwania oraz możliwe jest opóźnienie osiągnięcia stanu równowagi dynamicznej. Wydalanie chinaprylatu jest również zmniejszone u osób w podeszłym wieku (> 65 lat) i ma związek z zaburzeniami czynności nerek, które często występują u osób w podeszłym wieku. U pacjentów z marskością alkoholową wątroby, w związku z upośledzoną deestryfikacją chinaprylu, stężenia chinaprylatu są obniżone. W badaniach na szczurach wykazano, że chinapryl i jego metabolity nie przekraczają bariery krwe-mózg.

Farmakokinetyka chinaprylu oceniano w badaniu po podaniu pojedynczej dawki (0,2mg / kg) u 24 dzieci w wieku od 2,5 miesięcy do 6,8 lat, oraz w badaniu, w którym podawano wielokrotnie dawki (0,016-0,468 mg / kg) u 38 dzieci w wieku 5-16 lat o średniej masie ciała 66-98 kg.

Podobnie jak u dorosłych chinapryl był szybko metabolizowany do chinaprylatu, który osiągał maksymalne stężenie 1 do 2 godzin po podaniu, a następnie jego stężenie zmniejszało się ze średnim okresem półtrwania 2,3 godziny. U niemowląt i małych dzieci ekspozycja po podaniu pojedynczej dawki 0,2 mg / kg m.c. jest porównywalna do obserwowanej u dorosłych po podaniu pojedynczej dawki 10 mg. W badaniu klinicznym z wielokrotnym podaniem dawki u dzieci w wieku szkolnym oraz młodzieży, wraz ze wzrostem dawki wyrażonej w mg/kg, obserwowano liniowy wzrost wartości AUC i C_{max} .

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 stosowania leku

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych, dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności dawek powtarzanych, genotoksyczności i właściwości rakotwórczych nie wskazują na szczególne zagrożenie dla człowieka. Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję sugerują, że chinapryl nie ma niekorzystnego wpływu na płodność i reprodukcję u szczurów ani nie jest teratogeny. Wykazano, że inhibitory ACE, jako grupa leków, stosowane w drugim i trzecim trymestrze ciąży, działają toksycznie na płód (powodując uszkodzenia i/lub śmierć płodu).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu tlenek
Krospowidon typu A
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 400
Polisorbat 80

Tlenek żelaza żółty (E172)
Tlenek żelaza czarny (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z poliamidu/aluminium-PVC/aluminium zawierający 10, 14, 28, 30, 50, 60 lub 100 tabletek. Nie wszystkie wielkości opakowań mogą być dostępne na rynku.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Limited
Station Close
Potters Bar
Hertfordshire EN6 1TL
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11134

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

09.12.2004

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

11/2014

