

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aprilgen, 5 mg, tabletki powlekane

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg chinaprylu (w postaci chinaprylu chlorowodoru).

Substancja pomocnicza:

Każda tabletką powlekana zawiera 58,58 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletką powlekana

Beżowe, owalne tabletki z rowkami po obu stronach oraz napisami "QP/5" po jednej i "G" po drugiej stronie.

**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.

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.

**4.2. Dawkowanie i sposób podawania**

Do stosowania doustnego.

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

Dorośli

*Nadciśnienie tętnicze samoistne*

Monoterapia: W nadciśnieniu tętniczym zalecana dawka początkowa wynosi 10 mg raz na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej dawkę można stopniowo zwiększać (podważając dawkę co 3-4 tygodnie) 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 mogą 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 leku Aprilgen 2,5 mg. Następnie dawkę preparatu Aprilgen należy stopniowo zwiększać (zachowując odpowiednie odstępy czasu między kolejnym zwiększaniem dawek) aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi terapeutycznej (patrz punkt 4.5).

#### *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 (w odstępach czasu co 2-3 tygodnie) 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.

U chorych zaliczanych do grupy zwiększonego ryzyka leczenie należy rozpoczynać w szpitalu (patrz punkt 4.4).

#### Chorzy 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 (w wieku 6-12 lat)

Preparat nie jest zalecany. Nie potwierdzono bezpieczeństwa i skuteczności preparatu u dzieci.

#### 4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na chinapryl, jakąkolwiek substancję pomocniczą lub na jakąkolwiek inny inhibitor ACE.

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

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

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

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

##### 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 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji oraz 4.8 Działania niepożądane). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u chorych z niewydolnością serca z lub bez towarzyszącej niewydolności nerek. Jej wystąpienie jest bardziej prawdopodobne u osób z bardziej zaawansowanym stopniem niewydolności serca, co wiąże się ze stosowaniem większych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremią i zaburzeniami czynności nerek. U chorych, u których występuje większe ryzyko objawowego niedociśnienia tętniczego rozpoczynanie terapii oraz dostosowanie dawkowania powinny odbywać się pod ścisłym nadzorem. 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.

Jeśli wystąpi 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. Dawki te można podać, gdy po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej ciśnienie podwyższy się.

Do pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, u których leczenie należy rozpoczynać 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.

##### Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE należy zachować ostrożność stosując chinapryl u chorych ze zwężeniem zastawki mitralnej i utrudnieniem drogi odpływu z lewej komory, jak np. ze stenozą aortalną, stenozą subaortalną lub kardiomiopatią przerostową. W przypadkach, w których zwężenie jest istotne hemodynamicznie, nie należy stosować chinaprylu.

##### Zaburzenie czynności nerek włącznie ze zwężeniem tętnicy nerkowej

W przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), początkową dawkę chinaprylu należy dostosować do klirensu kreatyniny pacjenta (patrz punkt 4.2) i odpowiedzi pacjenta na leczenie. U tych chorych rutynowa kontrola stężenia potasu i kreatyniny jest

stałym elementem prawidłowego postępowania lekarskiego.

U niektórych chorych z dwustronnym zwężeniem tętnicy nerkowej lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, leczonych inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, które ustępowało po odstawieniu leku. Prawdopodobieństwo takich zmian jest szczególnie duże u chorych z niewydolnością nerek. Jeśli współistnieje nadciśnienie naczyniowo-nerkowe, istnieje zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego krwi i niewydolności nerek. U tych chorych leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim zaczynając od małych dawek, które stopniowo należy zwiększać. Ponieważ leczenie moczopędne może przyczyniać się do wystąpienia powyższych zmian, w pierwszych tygodniach leczenia chinaprylem należy odstawić leki moczopędne i monitorować czynność nerek.

U niektórych chorych z nadciśnieniem tętniczym bez stwierdzonej wcześniej choroby nerek, wykazano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy, które było zazwyczaj niewielkie i przemijające, a dotyczyło szczególnie chorych, u których chinapryl stosowano jednocześnie z lekiem moczopędnym. Takie zaburzenia 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 obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych chorych należy rozważyć zastosowanie innego rodzaju błony dializacyjnej lub innej grupy leków przeciwnadciśnieniowych.

##### *Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)*

W rzadkich przypadkach u chorych 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.

##### *Odczulanie*

U chorych przyjmujących inhibitory ACE w czasie leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały przedłużające się reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów można było uniknąć powyższych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE, jednakże reakcje te nawracały w razie nieopatrzego ponownego zastosowania leku.

##### *Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy*

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym również chinaprylem, opisywano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i/lub krtani. Objawy mogą pojawić się w dowolnym momencie trwania leczenia, nawet po upływie dłuższego czasu od momentu włączenia leku. W takich

przypadkach chinapryl należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie i kontrolę. Pacjenta można wypisać ze szpitala dopiero po pełnym ustąpieniu wszystkich objawów. Nawet w tych przypadkach, w których doszło jedynie do obrzęku języka bez towarzyszących trudności w oddychaniu, pacjenci wymagają dłuższej obserwacji, ponieważ może się okazać, że leczenie lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidami będzie niewystarczające.

W bardzo rzadkich przypadkach opisywano zgony związane z obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U chorych z zajęciem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u chorych z zabiegami chirurgicznymi na drogach oddechowych w wywiadzie. W takich przypadkach natychmiast należy włączyć leczenie ratujące życie, na które składa się podanie adrenaliny i/lub utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostawać pod ścisłym nadzorem lekarskim aż do chwili pełnego i trwałego ustąpienia objawów.

Konieczne jest zachowanie ostrożności u chorych ze znaną nadwrażliwością na inne inhibitory ACE, szczególnie u pacjentów ze schorzeniami przebiegającymi z obturacją dróg oddechowych. 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).

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pozostałych chorych.

#### Niewydolność wątroby

W rzadkich przypadkach stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z zespołem, który zaczyna się od żółtaczkii cholestatycznej i przechodzi w piorunującą martwicę wątroby prowadząc (czasami) do zgonu. Mechanizm rozwoju tego zespołu nie jest znany. U chorych, u których podczas leczenia inhibitorami ACE doszło do żółtaczkii i znacznego zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić inhibitor ACE i przeprowadzić odpowiednią kontrolę.

#### Neutropenia/ Agranulocytoza

U chorych leczonych inhibitorami ACE opisywano neutropenię/ agranulocytozę, trombocytopenię i niedokrwistość. Neutropenia i agranulocytoza ustępują po odstawieniu inhibitora ACE. Szczególną ostrożność należy zachować stosując chinapryl u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych immunosupresyjnie, leczonych allopurynolem lub prokainamidem oraz u chorych, u których wymienione czynniki współlistniają ze sobą, zwłaszcza, jeśli wyjściowo stwierdza się zaburzoną czynność nerek. U niektórych spośród tych chorych opisywano rozwój ciężkich infekcji, które w części przypadków nie reagowały na intensywną antybiotykoterapię. W razie stosowania chinaprylu u takich chorych zaleca się okresową kontrolę leukocytozy. Należy również pouczyć chorych, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

#### Różnice etniczne

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej. Podobnie jak inne inhibitory ACE chinapryl może okazać się mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania hiporeninemii u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

#### Kaszel

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

#### Hiperkaliemia

U niektórych chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym również chinaprylem, opisywano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Do grupy chorych zagrożonych ryzykiem rozwoju hiperkaliemii należą chorzy z niewydolnością nerek, cukrzycą, leczeni lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, przyjmujący suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas, a także chorzy przyjmujący inne leki mogące powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparynę). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych leków, zaleca się regularną kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

#### Chorzy na cukrzyce

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

#### Lit

Ogólnie nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu i chinaprylu (patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

#### Ciąża i laktacja

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).

Nie zaleca się stosowania chinaprylu w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

#### Pierwotny hiperaldosteronizm

Ogólnie chorzy z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leczenie przeciwnadciśnieniowymi lekami, działającymi poprzez układ renina-angiotensyna. W związku z tym u tych chorych nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE.

#### Laktoza

Tabletki powlekane Aprilgen zawierają laktozę. 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 Aprilgen ze względu na zawartość w preparacie soli magnezu, zmniejsza wchłanianie podawanej jednocześnie tetracykliny o 28-37%. Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania preparatu z tetracykliną.

#### Jednoczesne leczenie diuretykami

U chorych leczonych lekami moczopędnymi może czasami dojść do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego po rozpoczęciu terapii lekiem Aprilgen. To działanie hipotensyjne można skutecznie zmniejszyć poprzez odstawienie leku moczopędnego albo zwiększenie podaży soli przed podaniem pierwszej dawki leku Aprilgen. 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 leku Aprilgen jednocześnie z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub solami potasu, należy zachować ostrożność i kontrolować stężenie potasu w surowicy, szczególnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, gdyż chinapryl na drodze zmniejszania produkcji aldosteronu często powoduje zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

#### Leczenie operacyjne/znieczulenie

Choć nie ma żadnych danych wskazujących na interakcje między lekiem Aprilgen 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.

#### 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 takiego leczenia 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, w tym leki zawierające kwas acetylosalicylowy w dawce >3 g na dobę

U niektórych chorych 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. Zazwyczaj działanie to jest przemijające i może pojawiać się szczególnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek.

#### Allopurynol, leki cytostaticzne i immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie i prokainamid

Stosowanie tych leków jednocześnie z inhibitorami ACE może zwiększać ryzyko leukopenii.

#### Alkohol, barbiturany lub narkotyki

Może dojść do nasilenia hipotonii ortostatycznej.

#### Inne leki przeciwnadciśnieniowe

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.

#### Sympatykomimetyki

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

#### Leki zobojętniające

Mogą zmniejszać dostępność biologiczną tabletek Aprilgen.

#### 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. Prawdopodobieństwo wystąpienia takiego działania jest większe w ciągu pierwszych tygodni leczenia skojarzonego oraz u chorych z zaburzoną czynnością nerek.

Konieczne może być dostosowanie dawkowania leków przeciwcukrzycowych.

### 4.6. Ciąża i laktacja

#### Ciąża

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne. Narażenie na inhibitory ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz także punkt 5.3).

Jeśli narażenie na inhibitory ACE wystąpiło od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

#### Laktacja

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

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

Chinapryl nie ma wpływu lub wywiera minimalny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych. Należy wziąć pod uwagę fakt, że podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi 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: często ( $>1/100$ ), niezbyt często ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ), rzadko ( $>1/10\ 000$ ,  $<1/1000$ ), bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ) w tym pojedyncze przypadki.

##### Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Zaburzenia snu, nerwowość,  
Rzadko: Depresja, splątanie.

##### Zaburzenia układu nerwowego

Często: Zawroty głowy.  
Niezbyt często: Parestezje, senność.  
Rzadko: Zaburzenia równowagi, neuropatia.

##### Zaburzenia oka

Rzadko: Nieostre widzenie, niedowidzenie.

##### Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: Szum w uszach.

##### Zaburzenia pracy serca

Niezbyt często: Kołatania serca, ból w klatce piersiowej, dławica piersiowa.  
Rzadko: Tachykardia, omdlenie, zawał serca, przemijające napady niedokrwienne, krwawienie domózgowe.

##### Zaburzenia naczyniowe

Często: Niedociśnienie tętnicze.  
Niezbyt często: Hipotonia ortostatyczna.

##### Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:  
Niezbyt często: Neutropenia,  
Rzadko: Agranulocytoza.

##### Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel,  
Niezbyt często: Zapalenie zatok, zapalenie gardła, infekcje górnych dróg oddechowych,  
Rzadko: Skurez oskrzeli, duszność, zapalenie oskrzeli, nieżyt błony śluzowej nosa, nasilenie objawów astmy oskrzelowej

Bardzo rzadko: Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, reakcje rzekomoanafilaktyczne.

#### Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Często: Mdłości, wymioty, biegunka,  
Niezbyst często: Niestrawność, bóle brzucha, suchość w jamie ustnej lub w gardle, wzdęcia.  
Rzadko: Zaburzenia smaku, zaparcia, zapalenie trzustki, zapalenie głośni, niedrożność jelit.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: Zaburzenia czynności wątroby.  
Bardzo rzadko: Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyst często: Świąd skóry, wysypka, złuszczące zapalenie skóry, nasilone pocenie, wyprysk, pokrzywka.  
Rzadko: Rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, nekroliza naskórka, zmiany łuszczycopodobne, łysienie, pęcherzyca, nadwrażliwość na światło.

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe tkanki łącznej i kości

Rzadko: Bóle stawowe, bóle mięśniowe, bóle pleców.

#### Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych

Niezbyst często: Białkomocz (czasami z jednoczesnym pogorszeniem czynności nerek)  
Rzadko: Zaburzenia czynności nerek, hiperkaliemia.  
Bardzo rzadko: Niewydolność nerek.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyst często: Impotencja

#### Zaburzenia ogólne

Często: Ból głowy, zmęczenie.  
Niezbyst często: Osłabienie, zawroty głowy, obrzęk naczynioruchowy (obrzęk kończyn, obrzęk twarzy, warg, języka, gardła, głośni i/lub krtani)

Opisywano rzadkie przypadki agranulocytozy oraz zespół obejmujący gorączkę, zapalenie błon surowiczych, zapalenie naczyń, bóle mięśniowe, bóle stawowe/zapalenie stawów, dodatnie miano ANA, przyspieszenie OB, eozynofilię i leukocytozę. Podczas stosowania innych inhibitorów ACE opisywano ginekomastię i zapalenie naczyń; nie można wykluczyć, że te działania niepożądane są specyficzne dla całej grupy leków.

#### Leki/wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie (>1,25 razy powyżej górnej granicy normy) stężenia kreatyniny w surowicy i azotu mocznikowego we krwi obserwowano odpowiednio u 3% i 4% chorych, u których stosuje się monoterapię. Wzrost stężenia powyższych substancji jest bardziej prawdopodobny u chorych przyjmujących jednocześnie leki moczopędne w porównaniu z pacjentami otrzymującymi Aprilgen w monoterapii. Opisywane zmiany często ustępują podczas kontynuacji leczenia.

#### 4.9. Przedawkowanie

##### Objawy

Do objawów przedawkowania należą: ciężkie niedociśnienie tętnicze krwi, wstrząs, ośpienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

##### Leczenie

Jeśli preparat był przyjęty niedawno, należy podjąć odpowiednie środki zaradcze, aby zapobiec wchłanianiu się preparatu (np. płukanie żołądka, podanie adsorbentów i siarczanu sodu w ciągu 30 minut od przyjęcia preparatu) i przyspieszyć jego eliminację. Hemodializa i dializa otrzewnowa mają niewielki wpływ na eliminację chinaprylu i chinaprylatu. Jeśli dojdzie do niedociśnienia tętniczego krwi, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej i szybko podać płyny i elektrolity. Należy rozważyć leczenie angiotensyną II. Bradykardię lub pobudzenie nerwu błędnego należy leczyć podaniem atropiny. Można rozważyć zastosowanie stymulatora serca.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE  
Kod ATC: C09AA06

Aprilgen zawiera chlorowodorek chinaprylu. Substancja ta ma trzy centra chiralne i jest czystym stereoizomerem.

Aprilgen jest prolekiem, który ulega hydrolizie do aktywnego metabolitu chinaprylatu, silnego, długo działającego inhibitora konwertazy angiotensyny (ACE) działającego w osoczu i tkankach. ACE katalizuje konwersję angiotensyny I do angiotensyny II, która jest silnym związkiem obkurczającym naczynia. Wpływ ACE powoduje zmniejszenie stężenia angiotensyny II i zmniejszenie uwalniania aldosteronu; prawdopodobnie zahamowaniu ulega również metabolizm bradykininy. W badaniach klinicznych wykazano, że chinapryl nie wywiera wpływu na profil lipidów i nie wywiera negatywnego wpływu na metabolizm glukozy. Chinapryl zmniejsza całkowity opór obwodowy i w opór w tętnicach nerkowych.

Zasadniczo nie stwierdza się istotnych klinicznie zmian w przepływie nerkowym krwi ani filtracji kłębuszkowej. Chinaprylat powoduje obniżenie ciśnienia w pozycji leżącej, siedzącej i stojącej. Podczas stosowania zalecanych dawek maksymalne działanie uzyskuje się po 2-4 godzinach. U niektórych chorych osiągnięcie maksymalnego działania przeciwnadciśnieniowego może zająć 2-4 tygodni. Na eksperymentalnych modelach nadciśnienia tętniczego u zwierząt obserwowano zmniejszenie przerostu lewej komory. Nie ma danych na temat chorobowości i śmiertelności.

W razie potrzeby Aprilgen można stosować jednocześnie z innymi lekami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Jednoczesne stosowanie tiazydowych leków moczopędnych nasila przeciwnadciśnieniowe działanie chinaprylu.

#### 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Biodostępność aktywnego metabolitu, chinaprylatu, wynosi 30-40% podanej doustnie dawki chinaprylu. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje się po około 2 godzinach od podania. Przyjmowanie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie chinaprylu, ale pokarmy o wyjątkowo

dużej zawartości tłuszczu mogą zmniejszać wchłanianie. Około 97% substancji aktywnej wiąże się z białkami osocza. Podczas stosowania dawek powtarzanych okres półtrwania chinaprylatu wynosi 3 godziny. Stan równowagi dynamicznej jest osiągany w ciągu 2-3 dni. Chinaprylat jest wydalany głównie w postaci niezmięnionej przez nerki. Klirens wynosi 220 ml/min. Dializa nie ma istotnego wpływu na wydalanie chinaprylatu. U chorych z niewydolnością nerek w dializacji nie wykrywano chinaprylatu, natomiast chinaprylat wykrywano w ilości około 2,5% dawki w przypadku dializy otrzewnowej i 5,4% dawki po hemodializie.

Wydłużenie okresu półtrwania i zwiększone stężenie chinaprylatu w osoczu obserwuje się u chorych z niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2). U chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stwierdza się zmniejszone stężenie chinaprylatu ze względu na osłabioną hydrolizę chinaprylatu.

#### **Laktacja:**

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej 20 mg chinaprylatu 6 kobietom karmiącym piersią, stosunek stężenia chinaprylatu w mleku do stężenia w osoczu wynosił 0,12. Nie stwierdzano chinaprylatu w mleku po 4 godzinach od podania. Stężenie chinaprylatu w mleku nie było wykrywalne ( $< 5 \mu\text{g/l}$ ) przez cały czas. Szacuje się, że dziecko karmione piersią otrzymuje około 1,6% dawki chinaprylatu 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 chinaprylat nie ma niekorzystnego wpływu na płodność i reprodukcję u szczurów ani nie jest teratogenny. 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, lekki  
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.

**Dane administracyjne**

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

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

11133

**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**

2010 -02- 0 4

**MINISTERSTWO ZDROWIA**  
Departament Polityki Lekowej i Farmacji  
00-952 Warszawa  
ul. Miodowa 15