

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

QUIMEA® επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (20+12,5) mg/tab

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,66mg υδροχλωρικής κιναπρίλης που ισοδυναμεί με 20 mg κιναπρίλης και 12,5 mg υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το QUIMEA® ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς, η αρτηριακή πίεση των οποίων δεν ελέγχεται επαρκώς υπό κιναπρίλη μόνο και για τους οποίους κρίνεται κατάλληλη η συνδυαστική αγωγή κιναπρίλης και διουρητικού (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για τους ασθενείς, οι οποίοι δεν λαμβάνουν επί του παρόντος ένα διουρητικό, είτε λαμβάνουν είτε όχι μονοθεραπεία με κιναπρίλη, η συνιστώμενη αρχική δόση του QUIMEA® είναι (10+6,25) mg. Η συνήθης δόση συντήρησης είναι (20+12,5) mg (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

Το εύρος της δοσολογίας του QUIMEA® επιτρέπει την ευελιξία για την τιτλοποίηση των επιμέρους συστατικών, όπως ενδείκνυται κλινικά.

Σε ασθενείς, οι οποίοι είναι επί του παρόντος υπό θεραπεία με ένα διουρητικό, η συνιστώμενη αρχική δόση της κιναπρίλης είναι 5 mg για να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα υπερβολικής μείωσης της αρτηριακής πίεσης. Η δοσολογία θα πρέπει να τιτλοποιείται με στόχο την επίτευξη της επιθυμητής μείωσης της πίεσης του αίματος. Εάν η τιτλοποίηση έχει ως αποτέλεσμα δόσεις παρόμοιες με εκείνη του συνδυαστικού προϊόντος, τότε το QUIMEA® μπορεί να αντικαταστήσει την προηγούμενη θεραπεία.

#### Προσαρμογή της Δοσολογίας σε Νεφρική Δυσλειτουργία:

Για ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 ml/λεπτό), η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει με 5 mg κιναπρίλης και να τιτλοποιηθεί κατά περίπτωση.

Στους ασθενείς που απαιτείται η προσθήκη ενός διουρητικού, η δοσολογία μπορεί να τιτλοποιηθεί χρησιμοποιώντας το QUIMEA®. Η αρχική δόση έναρξης είναι 10/6,25 mg. Ο έλεγχος της πίεσης του αίματος μπορεί να διατηρηθεί με τις συνήθεις δόσεις του QUIMEA®.

Όταν απαιτείται η ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικό σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (< 30 ml/λεπτό), είναι προτιμότερο ένα διουρητικό αγκύλης παρά ένα

θειαζιδικό διουρητικό για χρήση μαζί με την κιναπρίλη. Ως εκ τούτου, για τους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, το QUIMEA® δεν συνιστάται.

#### Χρήση σε ηλικιωμένους:

Τα θεραπευτικά αποτελέσματα φαίνεται να είναι τα ίδια για τους ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και νεότερους ενήλικες ασθενείς, στους οποίους χορηγούνται ίδιες ημερήσιες δόσεις, χωρίς αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους ασθενείς.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνεπώς η χρήση του σε αυτό τον πληθυσμό δεν συνιστάται.

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν είναι διαθέσιμο στην περιεκτικότητα των (10+6,25) mg. Υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία υποστηρίζουν τη συγκεκριμένη δοσολογία.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το QUIMEA® αντενδείκνυται σε:

- Γυναίκες στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Ασθενείς με υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ιστορικό αγγειοοιδήματος που σχετίζεται με προγενέστερη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ).
- Ασθενείς με κληρονομικό ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα.
- Ασθενείς με δυναμική απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας.
- Ασθενείς με ανουρία ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία.
- Ασθενείς με υπερευαισθησία σε άλλα σουλφοναμιδικά παράγωγα.
- Συνδυασμό με sacubitril/βαλσαρτάνη λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος.

Η ταυτόχρονη χρήση του QUIMEA® με προϊόντα που περιέχουν αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία. (ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (βλέπε παράγραφο 4.5 και 5.1).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το QUIMEA® θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε επιλεγμένους ασθενείς με αορτική στένωση.

#### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας:

Μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό αλλεργίας ή βρογχικού άσθματος, π.χ., πορφύρα, φωτοευαισθησία, κνίδωση, νεκρωτική αγγειίτιδα, αναπνευστική δυσχέρεια, συμπεριλαμβανομένων πνευμονίτιδας και πνευμονικού οιδήματος, αναφυλακτικές αντιδράσεις.

#### Υπόταση:

Το QUIMEA® μπορεί να προκαλέσει συμπτωματική υπόταση, συνήθως όχι πιο συχνά από κάθε φάρμακο μεμονωμένα ως μονοθεραπεία. Η συμπτωματική υπόταση εμφανίζεται σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν κιναπρίλη, είναι πιο πιθανό να συμβεί υπόταση εάν ο ασθενής είναι υποογκαιμικός, π.χ. λόγω

θεραπείας με διουρητικά, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτων, ή πάσχει από σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

Το QUIMEA® θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα. Το θειαζιδικό συστατικό του QUIMEA® μπορεί να ενισχύσει τη δράση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων, ειδικά γαγγλιονικών φαρμάκων ή περιφερικών αδρενεργικών αναστολέων. Οι αντιυπερτασικές επιδράσεις του θειαζιδικού συστατικού του QUIMEA® μπορεί, επίσης, να ενισχυθούν σε ασθενείς μετά από συμπαθεκτομή.

Εάν παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση, ο ασθενής θα πρέπει να τοποθετείται σε ύπτια θέση και, αν είναι απαραίτητο, να λάβει ενδοφλέβια έγχυση φυσιολογικού ορού. Μια παροδική υποτασική αντίδραση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω χορήγηση του φαρμάκου. Ωστόσο, εάν αυτό συμβεί, θα πρέπει να εξεταστεί η λήψη χαμηλότερων δόσεων κινναπρίλης ή οποιασδήποτε ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά.

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια, η αντιυπερτασική θεραπεία με α-MEA μπορεί να προκαλέσει υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης, η οποία μπορεί να συνδέεται με ολιγουρία, αζωθαιμία, και σε σπάνιες περιπτώσεις, οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία με QUIMEA® θα πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, για τις 2 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και οποτεδήποτε αυξάνεται η δοσολογία.

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS)*

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκικρένης δεν συνιστάται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και πίεσης του αίματος.

Οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### *Καρδιακή Ανεπάρκεια / Καρδιακές παθήσεις:*

Ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, μπορεί να παρατηρηθούν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία σε ευπαθή άτομα. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, των οποίων η νεφρική λειτουργία μπορεί να εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η θεραπεία με κινναπρίλη, μπορεί να συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

#### *Βήχας:*

Έχουν αναφερθεί περιστατικά εμφάνισης βήχα κατά τη διάρκεια αγωγής με α-MEA. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και υφίεται μετά τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από α-MEA πρέπει να εξετάζεται στα πλαίσια της διαφορικής διάγνωσης του βήχα.

#### *Διαταραγμένη νεφρική λειτουργία:*

Το QUIMEA® θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Σε σοβαρή διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας, οι θειαζίδες μπορεί να επισπεύσουν την εμφάνιση αζωθαιμίας και σε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση

κρεατινίνης 10-20 ml / λεπτό) οι θειαζίδες είναι εν γένει αναποτελεσματικές σε αυτούς τους ασθενείς, καθώς οι επιπτώσεις των επαναλαμβανόμενων δόσεων μπορεί να είναι αθροιστικές.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml / λεπτό). Θα πρέπει να αποκλείεται στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού πριν από τη θεραπεία με α-MEA.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της quinaprilat (ο κύριος δραστικός μεταβολίτης της κιναπρίλης) παρατείνεται, καθώς η κάθαρση της κρεατινίνης ελαττώνεται. Ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml / λεπτό απαιτούν μικρότερη αρχική δόση κιναπρίλης (βλ. παράγραφο 4.2). Η δοσολογία αυτών των ασθενών θα πρέπει να τιτλοποιείται προς τα πάνω με βάση την θεραπευτική ανταπόκριση, και η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, αν και αρχικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ότι η κιναπρίλη επιδεινώνει περαιτέρω τη νεφρική λειτουργία.

Σε κλινικές μελέτες με υπερτασικούς ασθενείς με μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις του αζώτου της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης ορού σε μερικούς ασθενείς μετά από θεραπεία με α-MEA. Οι αυξήσεις αυτές ήταν σχεδόν πάντα αναστρέψιμες με τη διακοπή του α-MEA και/ή της θεραπείας με διουρητικά. Σε αυτούς τους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας.

Ορισμένοι ασθενείς με υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο ανέπτυξαν αυξήσεις του αζώτου της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού (> 1,25 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο), συνήθως ήπιες και παροδικές, ιδίως όταν η κιναπρίλη είχε χορηγηθεί ταυτόχρονα με ένα διουρητικό. Έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις στο άζωτο της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού στο 2% και 2%, αντίστοιχα, των υπερτασικών ασθενών σε μονοθεραπεία με κιναπρίλη και στο 4% και 3%, αντίστοιχα, των υπερτασικών ασθενών σε θεραπεία με QUIMEA®. Οι αυξήσεις αυτές είναι πιο πιθανό να συμβούν σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία. Μπορεί να απαιτηθεί ελάττωση της δοσολογίας και/ή διακοπή του διουρητικού και/ή της κιναπρίλης.

#### *Επηρεασμένη ηπατική λειτουργία:*

Το QUIMEA® θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, δεδομένου ότι μπορεί να προκύψουν μικρές μεταβολές του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών κατά τη θεραπεία με θειαζίδες, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατικό κώμα. Η κιναπρίλη αποεστεροποιείται ταχέως σε quinaprilat, (quinapril diacid, ο κύριος μεταβολίτης), η οποία, σε μελέτες που διεξήχθησαν σε ανθρώπους και ζώα, είναι ένας ισχυρός α-MEA. Ο μεταβολισμός της κιναπρίλης κανονικά εξαρτάται από την ηπατική εστεράση. Οι συγκεντρώσεις της quinaprilat είναι μειωμένες σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, λόγω της επηρεασμένης αποεστεροποίησης της κιναπρίλης.

Οι α-MEA έχουν σπάνια συσχετισθεί με ένα σύνδρομο, το οποίο αρχικά εμφανίζεται με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση (σε ορισμένες περιπτώσεις θανατηφόρο). Οι ασθενείς, οι οποίοι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με α-MEA παρουσιάζουν ίκτερο ή σαφώς αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων, θα πρέπει να διακόψουν το QUIMEA® και να λάβουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

#### *Ανοσοεπαγόμενες φαρμακευτικές αντιδράσεις / Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις:*

Απευαισθητοποίηση: Οι ασθενείς υπό αγωγή με α-MEA κατά τη διάρκεια θεραπείας απευαισθητοποίησης με δηλητήριο υμενοπτέρων έχουν υποστεί απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις αποφεύχθηκαν όταν οι α-MEA διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν σε ακούσια επαναπρόκληση.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson και εξάρσεις ή ενεργοποίηση συστηματικού ερυθματώδους λύκου σε ασθενείς που λάμβαναν θειαζιδικά.

#### *Αγγειοοίδημα:*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Αν παρουσιασθεί συριγγμός του λάρυγγα ή αγγειοοίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή της γλωττίδας, τότε θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία, ο ασθενής να αντιμετωπίζεται καταλλήλως, σύμφωνα με την αποδεκτή ιατρική περίθαλψη, και να παρακολουθείται προσεκτικά μέχρι να την αποδρομή του οιδήματος. Σε περιπτώσεις όπου το οίδημα περιορίζεται στο πρόσωπο και τα χείλη, η κατάσταση γενικά υποχωρεί χωρίς θεραπεία. Αντιισταμινικά μπορεί να είναι χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων. Αγγειοοίδημα σχετιζόμενο με συμμετοχή του λάρυγγα μπορεί να αποβεί μοιραίο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα που μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των αεροφόρων οδών, θα πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη θεραπεία, π.χ., υποδορίως χορηγούμενο διάλυμα αδρεναλίνης 1:1.000 (0,3 – 0,5 ml).

Ο συνδυασμός κιναπρίλης με sacubitril/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της sacubitril/βαλσαρτάνης μέχρι 36 ώρες μετά από τη λήψη της τελευταίας δόσης θεραπείας με κιναπρίλη. Εάν η θεραπεία με sacubitril/βαλσαρτάνη διακοπεί, δεν πρέπει να γίνεται έναρξη θεραπείας με κιναπρίλη μέχρι 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.5). Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων NEP (π.χ. ρασεκαδοτρίλη) και α-MEA μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.5). Συνεπώς, χρειάζεται μία προσεκτική αξιολόγηση του κινδύνου-οφέλους πριν την έναρξη θεραπείας με αναστολείς NEP (π.χ. ρασεκαδοτρίλη) σε ασθενείς υπό κιναπρίλη.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με mTOR αναστολέα (mammalian Target of Rapamycin - στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά) (π.χ. τεμισρόλιμους), ή αναστολέα DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV - διπεπτιδυλοπεπτιδάση IV) (π.χ. βιλνταγλιπτίνη) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη χορήγησης ενός αναστολέα mTOR ή ενός αναστολέα DPP-IV σε ασθενή που ήδη λαμβάνει έναν α-MEA.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος μη σχετιζόμενο με θεραπεία με α-MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν αγωγή με α-MEA (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αγγειοοίδημα εντέρου:*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα του εντέρου. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε ορισμένες περιπτώσεις, δεν υπήρχε προηγούμενο ιστορικό αγγειοοιδήματος προσώπου και τα επίπεδα της C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που συμπεριελάμβαναν αξονική τομογραφία ή υπερηχογράφημα κοιλίας, ή σε χειρουργική επέμβαση, και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή του α-MEA. Το εντερικό αγγειοοίδημα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών που λαμβάνουν α-MEA και παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος.

#### *Φυλετικές Διαφορές:*

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς της μαύρης φυλής που λαμβάνουν θεραπεία με α-MEA εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση αγγειοοιδήματος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανήκουν στην μαύρη φυλή. Θα πρέπει, επίσης, να σημειωθεί ότι σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές, οι α-MEA έχουν μειωμένη επίδραση στην αρτηριακή πίεση σε ασθενείς της μαύρης φυλής σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανήκουν στην μαύρη φυλή.

#### *Αιμοκάθαρση και Αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών:*

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση με υψηλής ροής μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου (AN69) είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, αν βρίσκονται υπό θεραπεία με α-ΜΕΑ. Αυτός ο συνδυασμός θα πρέπει επομένως να αποφευχθεί, είτε με τη χρήση εναλλακτικών αντιυπερτασικών φαρμάκων ή με τη χρήση εναλλακτικών μεμβρανών για αιμοκάθαρση. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια αφαίρεσης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) με θευική δεξτράνη. Η μέθοδος αυτή επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς ΜΕΑ.

#### *Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν QUIMEA® πρέπει να παρακολουθούνται για κλινικά σημεία διαταραχής του ισοζυγίου υγρών ή ηλεκτρολυτών που προκαλείται από τη θειαζίδη. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εκτελείται περιοδικός προσδιορισμός των ηλεκτρολυτών του ορού (συγκεκριμένα νατρίου και καλίου). Επειδή η κινaprίλη μειώνει την παραγωγή της αλδοστερόνης, ο συνδυασμός της με την υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) μπορεί να ελαχιστοποιήσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από διουρητικό.

Οι αντίθετες επιδράσεις της κινaprίλης και της HCTZ στο κάλιο του ορού θα εξισορροπήσουν η μια την άλλη σε πολλούς ασθενείς, με τέτοιο τρόπο έτσι ώστε να μην παρουσιασθεί επίδραση στο κάλιο του ορού. Σε άλλους ασθενείς, η μία ή η άλλη επίδραση μπορεί να είναι κυρίαρχη και μερικοί ασθενείς μπορεί να εξακολουθούν να απαιτούν συμπληρώματα καλίου. Αρχικοί και περιοδικοί προσδιορισμοί των ηλεκτρολυτών του ορού για την ανίχνευση πιθανής διαταραχής του ισοζυγίου των ηλεκτρολυτών θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα.

Η αποβολή ασβεστίου μειώνεται από τις θειαζίδες. Σε μερικούς ασθενείς σε παρατεταμένη θεραπεία με θειαζίδες έχουν παρατηρηθεί παθολογικές μεταβολές στον παραθυρεοειδή αδέν, με υπερασβεστιαϊμία και υποφωσφαταιμία. Δεν έχουν παρατηρηθεί πιο σοβαρές επιπλοκές του υπερπαραθυρεοειδισμού (νεφρολιθίαση, επαναρρόφηση οστού και πεπτικό έλκος).

Οι θειαζίδες θα πρέπει να διακόπτονται πριν από τη διενέργεια ελέγχων για τη λειτουργία του παραθυρεοειδή.

Οι θειαζίδες αυξάνουν την αποβολή μαγνησίου στα ούρα, και αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπομαγνησιαϊμία (βλ. παράγραφο 4.5).

Αν και η μείωση της τιμής του χλωρίου είναι γενικά μικρή και συνήθως δεν απαιτείται ιδιαίτερη θεραπευτική αγωγή εκτός εξαιρετικών περιπτώσεων (ηπατική ή νεφρική νόσος), πιθανόν να απαιτηθεί υποκατάσταση του χλωρίου κατά τη θεραπεία της μεταβολικής αλκαλώσεως.

#### *Άλλες διαταραχές του μεταβολισμού:*

Τα θειαζιδικά διουρητικά αυξάνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και του ουρικού οξέος. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως ήσσονος σημασίας, αλλά μπορεί να προκαλέσουν ουρική αρθρίτιδα ή έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη σε ευπαθείς ασθενείς.

#### *Υποκαλιαιμία:*

Η θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά, αντιθέτως, έχει συσχετισθεί με υποκαλιαιμία, υπονατρίαϊμία, και υποχλωρειαϊκή αλκάλωση. Αυτές οι διαταραχές έχουν ορισμένες φορές εκδηλωθεί ως ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: ξηρότητα στόματος, δίψα, αδυναμία, λήθαργος, υπνηλία, ευερεθιστότητα, μυϊκοί πόνοι ή κράμπες, μυϊκή κόπωση, υπόταση, ολιγουρία, ταχυκαρδία, ναυτία, σύγχυση, σπασμοί και έμετο. Η υποκαλιαιμία μπορεί επίσης να ευαισθητοποιήσει ή να αυξήσει την ανταπόκριση της καρδιάς στις τοξικές επιδράσεις της δακτυλίτιδας. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μέγιστος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, σε ασθενείς που παρουσιάζουν έντονη διούρηση, σε ασθενείς που έχουν ανεπαρκή πρόσληψη

ηλεκτρολυτών από του στόματος και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) ή με άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας που επάγεται από θειαζιδικά διουρητικά (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Υπερκαλιαιμία:*

Θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που θα μπορούσαν να αυξήσουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερωθούν να μη χρησιμοποιούν συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλα φάρμακα, τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό, χωρίς να συμβουλευθούν τον ιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Διαβήτης:*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υπερκαλιαιμία μπορεί να επηρεάσει τον γλυκαιμικό έλεγχο στο αίμα. Η ένδεια καλίου του ορού ενισχύει τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Θα πρέπει να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο, να χορηγήσετε συμπληρώματα καλίου, εάν χρειάζεται, για διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων καλίου του ορού, και να τροποποιήσετε τη δοσολογία των αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι α-MEA μπορεί να ενισχύσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη σε διαβητικούς ασθενείς και έχουν συσχετιστεί με υπογλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή ινσουλίνη. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής με έναν α-MEA (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Ουδετεροπενία / Ακοκκιοκυτταραιμία:*

Οι α-MEA έχουν συσχετισθεί σπανίως με ακοκκιοκυτταραιμία και καταστολή του μυελού των οστών σε ασθενείς με μη επιπλεγμένη υπέρταση, αλλά πιο συχνά σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ειδικά αν συνυπάρχει νόσος του συνδετικού ιστού και ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή άλλων παραγόντων που μπορεί να σχετίζονται με ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτταραιμία. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε ένδειξη λοίμωξης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός), καθώς αυτό θα μπορούσε να είναι σημείο ουδετεροπενίας (βλ. παράγραφο 4.5).

Ακοκκιοκυτταραιμία έχει σπάνια αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κιναπρίλη. Όπως και με άλλους α-MEA, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου και/ή νεφρική νόσο.

#### *Χειρουργική επέμβαση/ Αναισθησία:*

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια της αναισθησίας με παράγοντες που προκαλούν υπόταση, η κιναπρίλη μπορεί να μπλοκάρει το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II, δευτερευόντως στην αντιροπιοτική απελευθέρωση της ρενίνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση και θεωρείται ότι οφείλεται στο μηχανισμό αυτό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

#### *Οξεία μυωπία και δευτερογενές γλαύκωμα κλειστής γωνίας:*

Η υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ), ένα σουλφοναμίδιο, μπορεί να προκαλέσει μία ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, με αποτέλεσμα την οξεία παροδική μυωπία και το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οξεία έναρξη μειωμένης οπτικής οξύτητας ή πόνο του οφθαλμού και συνήθως συμβαίνουν μέσα σε λίγες ώρες έως εβδομάδες από την έναρξη λήψης του φαρμάκου. Χωρίς αγωγή, το οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη απώλεια της όρασης. Η πρωταρχική θεραπεία είναι η όσο το δυνατόν ταχύτερη διακοπή της HCTZ. Μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο άμεσης ιατρικής ή χειρουργικής θεραπείας, εάν η ενδοφθάλμια πίεση παραμένει εκτός ελέγχου. Οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη οξέος γλαυκώματος κλειστής γωνίας μπορεί να περιλαμβάνουν ιστορικό αλλεργίας σε σουλφοναμίδιο ή στην πενικιλίνη.



#### *Κύηση:*

Δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία με α-MEA κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός και εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με α-MEA κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστωθεί κύηση, η θεραπεία με α-MEA θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και ανάλογα με την περίπτωση, θα πρέπει να ξεκινά εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### *Λίθιο:*

Το λίθιο γενικά δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με διουρητικά. Οι διουρητικοί παράγοντες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και προσθέτουν μεγάλο κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο (βλ. παράγραφο 4.5).

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### *Τετρακυκλίνη και Άλλα Φάρμακα Που Αλληλεπιδρούν με Μαγνήσιο:*

Λόγω της παρουσίας ανθρακικού μαγνησίου στη σύνθεση του φαρμάκου, έχει καταδειχθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση της κιναιπρίλης με τετρακυκλίνες μειώνει την απορρόφηση των τετρακυκλινών περίπου κατά 28-37% σε υγιείς εθελοντές. Συνιστάται να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χορήγηση τετρακυκλίνης. Η αλληλεπίδραση αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ταυτόχρονη συνταγογράφηση κιναιπρίλης με τετρακυκλίνη.

#### *Φάρμακα που αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου του ορού:*

Το QUIMEA® περιέχει ένα θειαζιδικό διουρητικό, το οποίο τείνει να αυξάνει την ουρική απέκκριση του καλίου, αλλά περιέχει επίσης και έναν α-MEA, ο οποίος τείνει να διατηρεί το κάλιο μειώνοντας τα επίπεδα της αλδοστερόνης. Δεν συστήνεται συνήθως η προσθήκη καλιοσυντηρητικών διουρητικών, συμπληρωμάτων καλίου ή άλλων φαρμάκων, τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα καλίου στον ορό, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα καλίου. Σε υπερήλικες ασθενείς ή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση ενός αναστολέα ACE με σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη έχει συσχετιστεί με σοβαρή υπερκαλιαιμία, η οποία πιθανόν αποδίδεται στην τριμεθοπρίμη. Ως εκ τούτου, η κιναιπρίλη/HCTZ και τα προϊόντα που περιέχουν τριμεθοπρίμη πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή και με την κατάλληλη παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

#### *Άλλα διουρητικά:*

Το QUIMEA® περιέχει ένα διουρητικό. Η ταυτόχρονη χρήση άλλου διουρητικού μπορεί να έχει αθροιστική δράση. Επίσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά φάρμακα, ειδικά εκείνοι που είναι υποογκαιμικοί και/ή έχουν αρνητικό ισοζύγιο νατρίου, μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη της θεραπείας, ή με αυξημένη δοσολογία ενός α-MEA.

Οι πιθανότητες εμφανίσεως υπότασης με την πρώτη δόση κιναιπρίλης ελαττώνονται, διακόπτοντας τη λήψη των διουρητικών λίγες ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι δυνατή η διακοπή των διουρητικών, χρειάζεται ιατρική παρακολούθηση μέχρι και δύο ώρες μετά την αρχική δόση του QUIMEA® (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

#### *Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα:*

Μπορεί να υπάρχει αθροιστική ή ενισχυτική δράση όταν το QUIMEA® συνδυάζεται με άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα, όπως νιτρώδη ή αγγειοδιασταλτικά.

#### *Χειρουργική επέμβαση/ Αναισθησία:*

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ κιναρπρίλης και αναισθητικών παραγόντων που προκαλούν υπόταση, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή αναισθησία, αφού οι α-MEA έχουν αποδειχθεί ότι μπλοκάρουν το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II, δευτερευόντως στην αντιρροπιστική απελευθέρωση της ρενίνης. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπόταση, η οποία μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι θειαζίδες μπορεί να μειώσουν την αρτηριακή ανταπόκριση στην νοραδρεναλίνη. Σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση, οι προαναισθητικοί και οι αναισθητικοί παράγοντες πρέπει να χορηγούνται σε μειωμένες δόσεις. Οι θειαζίδες μπορεί να αυξήσουν την ανταπόκριση στην τουβοκουραρίνη.

#### *Λίθιο:*

Το λίθιο γενικά δεν πρέπει να χορηγείται με διουρητικά. Οι διουρητικοί παράγοντες μειώνουν τη νεφρική κάθαρση του λιθίου και προσθέτουν μεγάλο κίνδυνο τοξικότητας από λίθιο. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με λίθιο και α-MEA, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα λιθίου του ορού και συμπτώματα τοξικότητας από λίθιο, λόγω της απώλειας νατρίου που προκαλούν τα φάρμακα αυτά. Με το QUIMEA®, ο κίνδυνος τοξικότητας από λίθιο μπορεί να αυξηθεί. Το QUIMEA® θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή, και συνιστάται η συχνή παρακολούθηση των επιπέδων του λιθίου του ορού.

#### *Κορτικοστεροειδή, ACTH:*

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη απώλεια ηλεκτρολυτών, και πιο συγκεκριμένα υποκαλσιαιμία.

#### *Μη-στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα. Συμπεριλαμβανομένων των Εκλεκτικών Αναστολέων Κυκλοοξυγενάσης-2:*

Σε ορισμένους ασθενείς, η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) μπορεί να μειώσει τη διουρητική, νατριουρητική και αντιυπερτασική δράση των διουρητικών της αγκύλης, των καλιοσυντηρητικών διουρητικών και των θειαζιδικών διουρητικών και μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση των α-MEA. Συνεπώς, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση QUIMEA® και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για να προσδιορισθεί εάν το επιθυμητό αποτέλεσμα της θεραπείας με το QUIMEA® έχει επιτευχθεί. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα ΜΣΑΦ και οι α-MEA ασκούν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Οι επιδράσεις αυτές είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες και εμφανίζονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς οι οποίοι είναι ηλικιωμένοι, με μειωμένο ενδοαγγειακό όγκο (συμπεριλαμβανομένων και αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά), ή με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), με α-MEA, συμπεριλαμβανομένης της κιναρπρίλης, μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Αυτές οι επιδράσεις είναι συνήθως αναστρέψιμες. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται περιοδικά σε ασθενείς που βρίσκονται υπό θεραπεία με κιναρπρίλη και ΜΣΑΦ.

*Άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα:* Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με mTOR αναστολέα (π.χ. τεμισιρόλιμους) ή αναστολέα DPP-IV (π.χ. βιλνταγλιπτίνη) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη χορήγησης ενός αναστολέα mTOR ή ενός αναστολέα DPP-IV σε ασθενή που ήδη λαμβάνει έναν α-MEA.

#### *Αναστολείς NEP:*

Η ταυτόχρονη χρήση κιναρπρίλης με sacubitril/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς η

ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του ΜΕΑ (μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της sacubitril/βαλσαρτάνης μέχρι 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης θεραπείας με κιναπρίλη. Δεν πρέπει να γίνεται έναρξη της θεραπείας με κιναπρίλη μέχρι 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril/βαλσαρτάνης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αναστολέων NEP (π.χ. ρασεκαδοτρίλη) και κιναπρίλης μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.4).

*Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση με α-ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

*Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:*

Ενδέχεται να παρουσιαστεί αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.

*Φάρμακα που συνδέονται με πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία (torsades de pointes):*

Λόγω του δυνητικού κινδύνου της υποκαλιαιμίας, πρέπει να δίνεται προσοχή όταν η υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) συγχωρηγείται με φάρμακα όπως γλυκοσίδες δακτυλίτιδας ή παράγοντες που σχετίζονται με πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.

*Αντιόξινα:*

Τα αντιόξινα μπορεί να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα του QUIMEA®.

*Αντιδιαβητικά φάρμακα (από το στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα και ινσουλίνη):*

Σε διαβητικούς ασθενείς οι α-ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχουν συσχετιστεί με υπογλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν από το στόματος αντιδιαβητικούς παράγοντες ή ινσουλίνη. Ο γλυκαιμικός έλεγχος θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, ιδιαίτερα κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής με έναν α-ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.4).

Η επαγόμενη από θειαζίδες υπερκαλιαιμία μπορεί να επηρεάσει τον γλυκαιμικό έλεγχο στο αίμα. Η ένδεια καλίου του ορού ενισχύει τη δυσανεξία στη γλυκόζη. Θα πρέπει να παρακολουθείτε τον γλυκαιμικό έλεγχο, να χορηγήσετε συμπληρώματα καλίου, εάν χρειάζεται, για διατήρηση των κατάλληλων επιπέδων καλίου του ορού, και να τροποποιήσετε τη δοσολογία των αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως απαιτείται. (βλ. παράγραφο 4.4).

Μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δοσολογίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων.

*Συμπαθομιμητικές αμίνες (π.χ. νορεπινεφρίνη):*

Ενδεχομένως μειωμένη ανταπόκριση στις συμπαθομιμητικές αμίνες, η οποία όμως δεν είναι τόσο σοβαρή ώστε να αποφεύγεται η χρήση τους.

*Διγοξίνη:*

Οι επαγόμενες από τις θειαζίδες ηλεκτρολυτικές διαταραχές, π.χ. υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, αυξάνουν τον κίνδυνο τοξικότητας της διγοξίνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε θανατηφόρα αρρυθμικά επεισόδια (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ρητίνες ανταλλαγής ανιόντων:*

Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) μειώνεται παρουσία των ρητινών ανταλλαγής ανιόντων, όπως η χολεστουραμίνη και η κολεστιπόλη. Εφάπαξ δόσεις των ρητινών δεσμεύουν την HCTZ και μειώνουν την απορρόφησή της από το γαστρεντερικό σωλήνα έως και 85% και 43%, αντιστοίχως.

*Άλλα φάρμακα:* Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά την ταυτόχρονη χρήση κιναπρίλης με προπρανολόλη, HCTZ ή σιμετιδίνη.

Η αντιπηκτική δράση μίας άπαξ δόσης βαρφαρίνης (υπολογισμένη με βάση το χρόνο προθρομβίνης) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά με συγχορήγηση κιναπρίλης, δύο φορές ημερησίως.

*Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης:*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

*Φάρμακα κατά της ουρικής αρθρίτιδας (αλλοπουρινόλη, ουρικοζουρικά, αναστολείς της οξειδάσης της ζανθίνης):*

Η επαγόμενη από θειαζίδες υπερουριχαιμία μπορεί να επηρεάσει τον έλεγχο της ουρικής αρθρίτιδας με αλλοπουρινόλη και προβενεσίδη. Η συγχορήγηση υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) και αλλοπουρινόλης μπορεί να αυξήσει την επίπτωση εμφάνισης αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αλλοπουρινόλη.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

*Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA):*

Η χρήση των α-MEA δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των α-MEA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Οι επιδημιολογικές ενδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά την έκθεση σε α-MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης δεν οδήγησαν σε οριστικά συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση του κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-MEA θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί κύηση κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-MEA θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία με α-MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υποκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3). Εάν έχει πραγματοποιηθεί έκθεση σε α-MEA κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται έλεγχος με υπερηχογράφημα της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν α-MEA θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

*Υδροχλωροθειαζίδη:*

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) κατά την διάρκεια της κύησης, ειδικά κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου. Οι μελέτες σε ζώα δεν είναι επαρκείς. Η HCTZ διαπερνά τον πλακούντα. Με βάση το φαρμακολογικό μηχανισμό δράσης της HCTZ, η χρήση της κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο μπορεί να θέσει σε κίνδυνο την αιματική ροή προς το έμβryo μέσω του πλακούντα και μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκές και νεογνικές επιδράσεις όπως ίκτερο, διαταραχές της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών και

θρομβοπενία. Η HCTZ δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για οίδημα κήσεως, υπέρταση κήσεως ή προεκλαμψία, εξαιτίας του κινδύνου μειωμένου όγκου πλάσματος και μειωμένης αιματικής ροής μέσω του πλακούντα, χωρίς ευεργετική επίδραση στην πορεία της νόσου.

Η HCTZ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ιδιοπαθή υπέρταση σε έγκυες γυναίκες, εκτός από σπάνιες περιπτώσεις όπου καμία άλλη θεραπεία δε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί.

### **Θηλασμός**

#### *Κιναπρίλη:*

Από περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύεται ότι εμφανίζονται πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα. Αν και αυτές οι συγκεντρώσεις φαίνονται να είναι κλινικά μη σημαντικές, η χρήση του QUIMEA® κατά το θηλασμό δεν συνιστάται για τα πρόωρα νεογνά και για τις πρώτες εβδομάδες μετά τον τοκετό, λόγω του δυνητικού κινδύνου καρδιαγγειακών και νεφρικών επιδράσεων και επειδή δεν υπάρχει αρκετή κλινική εμπειρία.

Στην περίπτωση ενός μεγαλύτερου ηλικιακά βρέφους, η χρήση του QUIMEA® από τη θηλάζουσα μητέρα μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο, εφόσον είναι αναγκαία για τη μητέρα και το βρέφος παρακολουθείται για τυχούσα ανεπιθύμητη ενέργεια.

#### *Υδροχλωροθειαζίδη*

Η υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) εκκρίνεται στο μητρικό γάλα σε μικρές ποσότητες. Θειαζίδες χορηγούμενες σε μεγάλες δόσεις, που προκαλούν έντονη διούρηση, μπορεί να αναστείλουν την παραγωγή γάλακτος. Η χρήση του QUIMEA® κατά τη διάρκεια του θηλασμού δεν συνιστάται. Εάν κατά τη διάρκεια του θηλασμού χρησιμοποιείται το QUIMEA®, οι δόσεις θα πρέπει να διατηρηθούν όσο το δυνατόν χαμηλότερα γίνεται.

### **4.7    Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η ικανότητα ενασχόλησης με δραστηριότητες, όπως ο χειρισμός μηχανών ή η οδήγηση οχημάτων μπορεί να μειωθεί, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με κιναπρίλη/HCTZ.

### **4.8    Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί και αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κιναπρίλη/HCTZ(υδροχλωροθειαζίδη) με τις ακόλουθες συχνότητες: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $\leq 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $\leq 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

<b>Κατηγορία Οργανικού Συστήματος</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	Συχνές	Βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, φαρυγγίτιδα <sup>2</sup> , ρινίτιδα <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Ιογενής λοίμωξη, ουρολοίμωξη, παραρρινοκολπίτιδα
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	Μη γνωστές	Ακοκκιοκυτταραιμία <sup>3</sup> , αιμολυτική αναιμία <sup>2, 4</sup> , ουδετεροπενία <sup>3</sup> θρομβοπενία <sup>2</sup> , ηωσινοφιλία <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	Μη γνωστές	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις <sup>2</sup>
<b>Διαταραχές του</b>	Συχνές	Υπερκαλιαιμία <sup>3</sup> , ουρική αρθρίτιδα <sup>2</sup> ,

μεταβολισμού και της θρέψης		υπερουριχαιμία <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Ανοχή γλυκόζης διαταραγμένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Συγγενική κατάσταση <sup>2</sup> , κατάθλιψη <sup>2</sup> , νευρικότητα <sup>2</sup>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ζάλη <sup>2</sup> , κεφαλαλγία <sup>2</sup> , υπνηλία <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο <sup>2</sup> , συγκοπή <sup>2</sup> , παραισθησία <sup>2</sup> , δυσγευσία <sup>2</sup>
	Σπάνιες	Διαταραχή ισορροπίας
	Μη γνωστές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο <sup>2</sup>
Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αμβλυωπία <sup>2</sup>
	Πολύ Σπάνιες	Όραση θαμπή <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Οξεία μυωπία, οξύ γλαύκωμα κλειστής γωνίας
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ήλιγγος <sup>2</sup> , εμβοές <sup>2</sup>
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Στηθάγχη <sup>3</sup> , ταχυκαρδία <sup>2</sup> , αίσθημα παλμών <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Αρρυθμία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Αγγειοδιαστολή <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Υπόταση <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Ορθοστατική υπόταση <sup>2</sup>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Συχνές	Βήχας <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Δύσπνοια <sup>2</sup> , ξηρότητα του φάρυγγα
	Σπάνιες	Ηωσινοφιλική πνευμονία <sup>3</sup> , απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών από αγγειοίδημα (που μπορεί να αποβεί μοιραίο) <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Βρογχόσπασμος <sup>2</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Έμετος <sup>2</sup> , διάρροια <sup>2</sup> , δυσπεψία <sup>2</sup> , κοιλιακό άλγος <sup>2</sup> , ναυτία <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Μετεωρισμός <sup>2</sup> , ξηροστομία <sup>2</sup>
	Σπάνιες	Δυσκοιλιότητα, γλωσσίτιδα
	Πολύ Σπάνιες	Ειλεός <sup>2</sup> , αγγειοίδημα του λεπτού εντέρου
	Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα <sup>2</sup>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα <sup>2</sup> , ίκτερος χολοστατικός <sup>2</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Αλωπεκία <sup>2</sup> , αντίδραση φωτοευαισθησίας <sup>2</sup> , κνησμός <sup>2</sup> , εξάνθημα <sup>2</sup> , αγγειοίδημα <sup>3</sup> , υπεριδρωσία <sup>3</sup>
	Σπάνιες	Διαταραχές του δέρματος που μπορεί να σχετίζονται με πυρετό, πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις (μυαλγίες, αρθραλγίες, αρθρίτιδα), αγγειακή φλεγμονή (αγγειίτιδα), ψωριασική δερματίτιδα <sup>2</sup>
	Πολύ Σπάνιες	Κνίδωση <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση <sup>2</sup> , πολύμορφο ερύθημα <sup>2</sup> , δερματίτιδα αποφολιωτική <sup>2</sup> , πέμφιγα <sup>2</sup> , πορφύρα, σύνδρομο Stevens-Johnson <sup>2</sup>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του	Συχνές	Οσφυαλγία <sup>2</sup> , μυαλγία <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Αρθραλγία <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

<b>συνδετικού ιστού</b>		
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Όχι συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία <sup>2</sup> , πρωτεϊνουρία
	Μη γνωστές	Διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία <sup>2</sup>
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Συχνές	Κόπωση <sup>2</sup> , αδυναμία <sup>2</sup> , θωρακικό άλγος <sup>2</sup>
	Όχι συχνές	Γενικευμένο οίδημα <sup>3</sup> , πυρεξία <sup>2</sup> , περιφερικό οίδημα <sup>2</sup>
	Μη γνωστές	Ορογονίτιδα
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη <sup>2</sup> , ουρία αίματος αυξημένη <sup>2,1</sup>
	Μη γνωστές	Χοληστερόλη αίματος αυξημένη <sup>2</sup> , τριγλυκερίδια αίματος αυξημένα <sup>2</sup> , αιματοκρίτης μειωμένος <sup>2</sup> , ηπατικά ένζυμα αυξημένα, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, αντιπυρηνικά αντισώματα αυξημένα <sup>2</sup> , ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη

<sup>1</sup> Τέτοιες αυξήσεις είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά από ασθενείς σε μονοθεραπεία με κιναπρίλη. Αυτές οι παρατηρούμενες αυξήσεις συχνά θα αντιστραφούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

<sup>2</sup> Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το συστατικό κιναπρίλη, συχνότητες που παρατηρήθηκαν κατά τη λήψη κιναπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης.

<sup>3</sup> Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που σχετίζονται με το συστατικό κιναπρίλη, συχνότητες που παρατηρήθηκαν με την κιναπρίλη, ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν συνδέονται με το συνδυασμό κιναπρίλης/υδροχλωροθειαζίδης.

<sup>4</sup> Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια G-6-PD, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας<sup>2</sup>.

Κλινικο-εργαστηριακά ευρήματα:

Ηλεκτρολύτες του ορού: (βλ. παράγραφο 4.4).

Ουρικό οξύ ορού, Γλυκόζη, Μαγνήσιο, Χοληστερόλη, Τριγλυκερίδια, Συνδεδεμένο με Πρωτεΐνη Ιώδιο, Έλεγχος Λειτουργίας του Παραθυρεοειδούς Αδένα και Ασβέστιο: (βλ. παράγραφο 4.4).

Αιματολογικός έλεγχος: (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για το QUIMEA® σε σχέση με υπερδοσολογία στους ανθρώπους.

Η πιθανότερη κλινική εκδήλωση θα μπορούσε να είναι συμπτώματα που αποδίδονται στην υπερδοσολογία με κιναπρίλη κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας όπως σοβαρή υπόταση, η οποία θα μπορούσε συνήθως να αντιμετωπιστεί με έγχυση ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού.

Τα πιο συχνά σημεία και συμπτώματα που παρατηρήθηκαν με υπερδοσολογία υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) κατά τη διάρκεια μονοθεραπείας είναι αυτά που προκαλούνται από την απώλεια των ηλεκτρολυτών (υποκαλιαιμία, υποχλωραιμία, υπονατριαιμία) και αφυδάτωση ως αποτέλεσμα της υπερβολικής διούρησης. Η υποκαλιαιμία μπορεί να επιτείνει τις καρδιακές αρρυθμίες, αν έχει επίσης χορηγηθεί δακτυλίτιδα.

Δεν υπάρχουν ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με QUIMEA®

Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση έχουν μικρή επίδραση στην απομάκρυνση της κιναπρίλης και του quinaprilat. Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική, σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική φροντίδα.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κιναπρίλη και διουρητικά, κωδικός ATC: C09BA06

Το QUIMEA® (κιναπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη) είναι ένα δισκίο σταθερού συνδυασμού, που συνδυάζει την υδροχλωρική κιναπρίλη, έναν α-MEA και την υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ), ένα διουρητικό.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κιναπρίλης και HCTZ σε κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη πτώση της πίεσης του αίματος, σε σύγκριση με τη μεμονωμένη χορήγησή τους. Η ταυτόχρονη χορήγηση της κιναπρίλης και της HCTZ δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του ενός ή του άλλου φαρμάκου.

Λόγω της διουρητικής της δράσης, η HCTZ αυξάνει τη δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος και την έκκριση αλδοστερόνης, ελαττώνει τα επίπεδα του καλίου του πλάσματος και αυξάνει την απώλεια του καλίου στα ούρα. Η χορήγηση της κιναπρίλης δρα ανασταλτικά στον άξονα ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και τείνει να εξασθενήσει την απώλεια καλίου που προκαλείται από την HCTZ.

#### Μηχανισμός Δράσης:

Η κιναπρίλη αποεστεροποιείται ταχέως σε quinaprilat (quinapril diacid, τον κυριότερο μεταβολίτη της), η οποία σε μελέτες στον άνθρωπο και τα ζώα απεδείχθη ότι αποτελεί ισχυρό α-MEA. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης (MEA) είναι μια διπεπτιδάση που συμμετέχει στη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II έχει αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες και ελέγχει τη λειτουργικότητα των αγγείων μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης και της διέγερσης του φλοιού των επινεφριδίων για έκκριση αλδοστερόνης. Στον άνθρωπο και τα ζώα, ο πρωταρχικός τρόπος δράσης της κιναπρίλης είναι η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, με αποτέλεσμα τη μείωση τόσο της αγγειοσυσπαστικής δράσης της αγγειοτενσίνης II, όσο και της έκκρισης της αλδοστερόνης. Η αγγειοτενσίνη II, ελαττώνοντας την αρνητική ανατροφοδότηση της έκκρισης της ρενίνης, αυξάνει τη δραστικότητα της τελευταίας στο πλάσμα.



Ενώ ο κύριος μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της κιναπρίλης πιστεύεται ότι ασκείται μέσω του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης, η κιναπρίλη εξασκεί αντιυπερτασικές δράσεις ακόμα και σε ασθενείς με υπέρταση χαμηλών επιπέδων ρενίνης. Η μονοθεραπεία με κιναπρίλη ήταν μια αποτελεσματική αντιυπερτασική αγωγή σε όλες τις φυλές στις οποίες μελετήθηκε, αν και ήταν κάπως λιγότερο αποτελεσματική σε άτομα της μαύρης φυλής (πληθυσμιακή ομάδα που συνήθως επικρατούν χαμηλά επίπεδα ρενίνης) από ότι σε άτομα που δεν ανήκουν στην μαύρη φυλή. Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης είναι πανομοιότυπο με την κινινάση II, ένα ένζυμο που διασπά τη βραδυκινίνη, ένα ισχυρό αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο. Παραμένει να διευκρινιστεί εάν τα αυξημένα επίπεδα της βραδυκινίνης παίζουν κάποιο ρόλο στην θεραπευτική δράση της κιναπρίλης.

Σε μελέτες σε ζώα, η αντιυπερτασική δράση της κιναπρίλης διαρκεί περισσότερο από την ανασταλτική της επίδραση στο ΜΕΑ που κυκλοφορεί στο αίμα, ενώ η ανασταλτική επίδραση της κιναπρίλης στο ΜΕΑ των ιστών συσχετίζεται στενότερα με τη διάρκεια των αντιυπερτασικών της δράσεων.

Η χορήγηση δόσεων κιναπρίλης 10 mg έως 80 mg, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή υπέρταση, ελαττώνει την πίεση του αίματος, τόσο σε όρθια, όσο και σε καθιστή θέση, με ελάχιστη επίδραση στον καρδιακό ρυθμό. Η αντιυπερτασική δράση αρχίζει εντός 1 ώρας, ενώ η μέγιστη δράση συνήθως παρατηρείται εντός 2 έως 4 ωρών μετά τη χορήγηση της δόσης. Σε ορισμένους ασθενείς, για να επιτευχθεί η μέγιστη μείωση της πίεσης του αίματος, ίσως χρειασθεί θεραπεία 2 εβδομάδων. Στην πλειονότητα των ασθενών, στη συνιστώμενη δοσολογία, η αντιυπερτασική δράση διαρκεί καθ' όλο το 24ώρο και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια θεραπευτικής μακροχρόνιας αγωγής.

Οι αξιολογήσεις των αιμοδυναμικών παραμέτρων σε υπερτασικούς ασθενείς, υποδεικνύουν ότι η ελάττωση της πίεσης του αίματος, που προκαλείται από την κιναπρίλη, συνοδεύεται από μείωση των συνολικών περιφερικών αντιστάσεων και της νεφρικής αγγειακής αντιστάσεως, με ελάχιστη ή και καμία μεταβολή του καρδιακού ρυθμού, του καρδιακού δείκτη, της νεφρικής αιματικής ροής, του GFR ή του κλάσματος διήθησης.

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα ΜΕΑ με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια.

Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντικά ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς ΜΕΑ και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα ΜΕΑ ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου

ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση, και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

#### Υδροχλωροθειαζίδη

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης των διουρητικών είναι άγνωστος. Κατά τη χρόνια θεραπευτική αγωγή, μειώνονται οι περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, αλλά η δράση αυτή πιθανώς να οφείλεται στις προκαλούμενες μεταβολές του ισοζυγίου του νατρίου.

Η υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) είναι μία διουρητική ουσία που δρα άμεσα στους νεφρούς, αυξάνοντας την απέκκριση νατρίου και χλωρίου, καθώς και του αντίστοιχου όγκου ύδατος. Η HCTZ αυξάνει επίσης την απέκκριση του καλίου και των διττανθρακικών, ενώ μειώνει την απέκκριση ασβεστίου. Η χρόνια θεραπευτική αγωγή με HCTZ αυξάνει τη δραστικότητα της ρενίνης του πλάσματος 2 έως 6 φορές.

Μετά την από του στόματος χορήγηση της HCTZ, η διούρηση αρχίζει εντός 2 ωρών, η μέγιστη ανταπόκριση εμφανίζεται εντός περίπου 4 ωρών και διαρκεί περίπου 6 έως 12 ώρες. Η HCTZ απεκκρίνεται αμετάβλητη από τους νεφρούς. Κατά την παρακολούθηση των επιπέδων της HCTZ στο πλάσμα τουλάχιστον επί ένα 24ωρο, η ημιπερίοδος ζωής της κυμαίνεται μεταξύ 4 και 15 ωρών. Το 61% τουλάχιστον της από του στόματος χορηγούμενης δόσης, αποβάλλεται αμετάβλητο εντός 24 ωρών.

Η HCTZ διαπερνά τον πλακούντα, όχι όμως και τον εγκεφαλικό φραγμό.

Ταυτόχρονη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά παρέχει μια μείωση της αρτηριακής πίεσης μεγαλύτερη από αυτή που παρατηρείται με κάθε επιμέρους φαρμακευτικό παράγοντα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη τιμή συγκέντρωσης της κιναρπρίλης στο πλάσμα, παρατηρείται εντός 1 ώρας. Βάσει των συγκεντρώσεων της κιναρπρίλης και των μεταβολιτών της στα ούρα, τουλάχιστον το 60% της από του στόματος χορηγούμενης δόσης της κιναρπρίλης, απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα. Η απορρόφηση της υδροχλωροθειαζίδης (HCTZ) είναι κάπως βραδύτερη (1–2,5 ώρες) και περισσότερο ολοκληρωμένη (50%-80%). Το 38% της από του στόματος χορηγούμενης κιναρπρίλης, απαντάται στο αίμα ως quinaprilat. Η ημιπερίοδος ζωής της κιναρπρίλης στο πλάσμα είναι περίπου 1 ώρα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της quinaprilat στο πλάσμα, παρατηρούνται περίπου 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση της κιναρπρίλης. Η quinaprilat απεκκρίνεται κυρίως δια των νεφρών και η ημιπερίοδος αποτελεσματικής συσσώρευσής της είναι περίπου 3 ώρες. Περίπου το 97% της κιναρπρίλης ή της quinaprilat στο πλάσμα, είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η ημιπερίοδος ζωής της quinaprilat αυξάνει όσο ελαττώνεται η κάθαρση κρεατινίνης. Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς με τελευταίου σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση ή συνεχή περιτοναϊκή κάθαρση υποδεικνύουν ότι η κάθαρση επηρεάζει ελάχιστα την απέκκριση της κιναρπρίλης και της quinaprilat. Η απέκκριση της quinaprilat μειώνεται επίσης σε ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών) και έχει άμεση σχέση με την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2).

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η κιναρπρίλη και οι μεταβολίτες της δε διαπερνούν τον εγκεφαλικό φραγμό.

#### Φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους:

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένη AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη χρόνου συγκέντρωσης πλάσματος) και μέγιστα επίπεδα για την quinaaprilat σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν σε νεότερους ασθενείς. Αυτό φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένη νεφρική λειτουργία, παρά με την ίδια την ηλικία. Από το συνολικό αριθμό των ασθενών που έλαβαν κιναπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ) σε κλινικές δοκιμές, το 15% ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι, ενώ το 1,5% ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών και των νεότερων ασθενών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων ηλικιωμένων ατόμων.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης, μεταλλαξιογένεσης, και γονιμότητας σε ζώα με κιναπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη (HCTZ).

Η υδροχλωρική κιναπρίλη δεν ήταν καρκινογόνος σε ποντικούς ή αρουραίους όταν δόθηκε σε δόσεις μέχρι 75 ή 100 mg / kg / ημέρα (50 – 60 φορές τη μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται σε ανθρώπους) για 104 εβδομάδες. Ούτε η κιναπρίλη, ούτε το quinaaprilat προκάλεσαν μεταλλάξεις στην βακτηριακή δοκιμασία Ames με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση. Η κιναπρίλη ήταν επίσης αρνητική στις ακόλουθες δοκιμασίες γενετικής τοξικότητας: *in vitro* δοκιμασίες σημειακών μεταλλάξεων σε κύτταρα θηλαστικών, ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων σε καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών, δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντικούς, *in vitro* χρωμοσωμική απόκλιση σε καλλιέργεια κυττάρων πνεύμονα V79, καθώς και σε *in vivo* κυτταρογενετική μελέτη με μυελό οστών αρουραίου. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγή αρουραίων σε δόσεις που έφταναν τα 100mg/kg/ημέρα (δόση 60 και 10 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται σε ανθρώπους βάσει mg/kg και mg/m<sup>2</sup> αντίστοιχα).

Δεν παρατηρήθηκαν εμβρυοτοξικές ή τερατογόνες επιδράσεις σε αρουραίους με υψηλές δόσεις κιναπρίλης, όπως 300 mg/kg ημερησίως (180 φορές μεγαλύτερες της μέγιστης ημερήσιας δόσης που χορηγείται στον άνθρωπο), παρόλη τη μητρική τοξικότητα που παρατηρήθηκε με ημερήσια δόση 150 mg/kg. Το βάρος σώματος των απογόνων των αρουραίων που το φάρμακο χορηγήθηκε ημερησίως σε δόσεις 25 mg/kg ή ακόμα υψηλότερες, κατά το τέλος της κυοφορίας και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ήταν μειωμένο. Η κιναπρίλη δεν είχε τερατογόνο δράση σε κουνέλια, ωστόσο, όπως παρατηρήθηκε και με α-MEA, μητρική τοξικότητα και εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκαν σε μερικά κουνέλια σε χαμηλές δόσεις των 0,5 mg/kg ημερησίως και 1 mg/kg ημερησίως αντίστοιχα.

Η HCTZ δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε *in vitro* μικροβιακή μεταλλαξιογόνο δοκιμή Ames σε μέγιστη συγκέντρωση 5 mg / τρυβλίο χρησιμοποιώντας στελέχη TA98 και TA100. Δείγματα ούρων από ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με HCTZ δεν είχαν μεταλλαξιογόνο δράση στη δοκιμασία Ames. Η HCTZ προκάλεσε ανταλλαγή αδελφών χρωματίδων, αλλά δεν προκάλεσε χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κύτταρα ωθηκών κινέζικων χάμστερ με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση. Η HCTZ προκάλεσε μεταλλάξεις σε λεμφοματικά κύτταρα ποντικού σε υψηλές συγκεντρώσεις. Μετρήθηκε η ικανότητα ενός αριθμού φαρμάκων πρόκλησης μη-διάζευξης του ζεύγους των ομόλογων χρωμοσωμάτων και του επιχιασμού χρησιμοποιώντας *Aspergillus nidulans*. Ένας μεγάλος αριθμός φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης της HCTZ, προκαλούν μη-διάζευξη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Magnesium carbonate heavy,  
Calcium hydrogen phosphate anhydrous,  
Starch pregelatinized,  
Croscarmellose sodium,  
Magnesium stearate.

*Έκδοχα επικάλυψης* : Opadry 20B24593 Pink που αποτελείται από : Hydroxypropyl cellulose, Hypromellose 5cP, Titanium dioxide E 171, Macrogol, Iron oxide yellow E 172 , Iron oxide red E 172

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C, προφυλαγμένο από την υγρασία.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το προϊόν συσκευάζεται σε blisters ALU-ALU με τυπωμένα τα χαρακτηριστικά του προϊόντος και τα χαρακτηριστικά της παρτίδας. Κάθε blister περιέχει 7 δισκία. Κάθε κουτί περιέχει 4 blisters, δηλαδή 28 δισκία και ένα φύλλο οδηγιών για τον χρήστη.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**ΜΙΝΕΡΒΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΕ.,**  
Κηφισού 132, 121 31 Αθήνα.  
Τηλ.: 210-5702199 FAX: 210-5728215

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

65064/13/27-03-2014

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης άδειας: 22/8/2005

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14/9/2011

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

22-8-2005 (Σύμφωνα με τα εγκεκριμένα στην Άδεια Κυκλοφορίας στοιχεία)