

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Accupron

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει υδροχλωρική κιναπρίλη που αντιστοιχεί σε 5 mg ή 20 mg ή 40 mg κιναπρίλης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Accupron 5 mg περιέχει 38 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Accupron 20 mg περιέχει 33,336 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Accupron 40 mg περιέχει 66,672 mg λακτόζης μονοϋδρικής.

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

- Υπέρταση: Το Accupron ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Είναι αποτελεσματικό, είτε χορηγούμενο μόνο του ή σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά και β-αναστολείς (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).
- Καρδιακή Ανεπάρκεια: Το Accupron είναι αποτελεσματικό για τη θεραπεία της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με διουρητικά και/ή με καρδιακούς γλυκοζίτες.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Για κάθε ένδειξη, θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή και με την κλινική ανταπόκριση η αρχική δόση, η συνήθης δόση συντήρησης και η μέγιστη δόση. Όσο πιο υψηλός είναι ο κίνδυνος για υποταση της πρώτης δόσης, τόσο χαμηλότερη θα πρέπει να είναι η αρχική δόση.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, εάν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν μπορεί να επιτευχθεί μέσα σε διάστημα 3-4 εβδομάδων με χορήγηση μίας συγκεκριμένης δοσολογίας, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω.

Η προσθήκη ενός διουρητικού θα αυξήσει ακόμα περισσότερο την υποτασική δράση στους ασθενείς αυτούς. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να απαιτείται μία περίοδος 1-2 εβδομάδων πριν την περαιτέρω αύξηση της δόσης.

Υπόταση με την πρώτη δόση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4).

Μετά από την έναρξη της αγωγής με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) μπορεί να παρουσιαστεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς, στους οποίους χορηγούνται ταυτόχρονα διουρητικά. Συνεπώς, συνιστάται προσοχή, αφού αυτοί οι ασθενείς μπορεί να έχουν μείωση όγκου αίματος και/ή άλατος. Ως εκ τούτου, πριν από την έναρξη της θεραπείας απαιτείται, εάν είναι δυνατόν, ρύθμιση της ένδειας άλατος ή/και των διαταραχών των υγρών του οργανισμού, αν είναι δυνατόν, το διουρητικό πρέπει να διακόπτεται 2 έως 3 ημέρες πριν την έναρξη της αγωγής με α-MEA και πρέπει να γίνει εφαρμογή της χαμηλότερης αρχικά δόσης. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η αρχική δόση πρέπει να είναι το ήμισυ της προτεινόμενης δόσης εκκίνησης.

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για μεγάλο βαθμού οξεία υπόταση πρέπει να έχουν ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση στο νοσοκομείο, για όσο χρονικό διάστημα αναμένεται η μέγιστη επίδραση μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης και όποτε η δόση του α-MEA και/ή του διουρητικού αυξάνεται.

Αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με στηθάγχη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Σε ασθενείς με κακοήγη υπέρταση ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και σε άλλους ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου (ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία και με τάση να έχουν διαταραχές ηλεκτρολυτών, ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη αγωγή με διουρητικά και/ή αγωγή με αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες), η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από προσεκτική επίβλεψη (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση συμπτωματικής υπότασης, όπως για παράδειγμα ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη άλατος με ή χωρίς υπονατρίαμια, ασθενείς με υποογκοαιμία ή ασθενείς που έχουν λάβει ισχυρή διουρητική αγωγή θα πρέπει να διορθώσουν αυτές τις καταστάσεις, αν είναι δυνατόν, πριν την έναρξη της αγωγής με α-MEA. Η πίεση του αίματος, η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα του καλίου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της αγωγής με α-MEA (βλ. παράγραφο 4.4). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Θα πρέπει να υποδεικνύεται εάν ο α-MEA θα πρέπει να χορηγείται πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά από τα γεύματα. Η δόση θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα της ημέρας, γεγονός που βοηθάει στη βελτίωση της συμμόρφωσης στην αγωγή.

Το Accupron χορηγείται ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

### Υπέρταση

#### Μονοθεραπεία:

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία του Accupron σε ασθενείς στους οποίους δεν χορηγούνται διουρητικά είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση, η δοσολογία αυξάνεται (διπλασιάζοντας τη δόση) σε μια δοσολογία συντήρησης 20 mg/ημέρα μέχρι 40 mg/ημέρα συνήθως εφάπαξ ή διηρημένη σε δύο δόσεις. Γενικά, προσαρμογές της δοσολογίας πρέπει να γίνονται σε διαστήματα 4 εβδομάδων. Μακράς διάρκειας ρύθμιση επιτυγχάνεται με εφάπαξ ημερήσια δόση του φαρμάκου στην πλειονότητα των ασθενών. Σε ορισμένους ασθενείς χορηγήθηκε Accupron μέχρι 80 mg/ημέρα.

#### Ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών:

Σε ασθενείς στους οποίους παράλληλα χορηγούνται και διουρητικά, για να αποφευχθεί μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης, η αρχική δοσολογία του Accupron είναι 2,5 mg

ημερησίως. Στη συνέχεια η δοσολογία προσαρμόζεται (όπως περιγράφεται παραπάνω) με στόχο την επιθυμητή ανταπόκριση (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

### Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια

Το Accuproon ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία στα διουρητικά και/ή τους καρδιακούς γλυκοζίτες. Η αρχική συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είναι 2,5 mg εφάπαξ ή δύο φορές ημερησίως, με στενή παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν εμφάνιση υποτασικού συνδρόμου. Εφόσον η αρχική δόση του φαρμάκου είναι καλώς ανεκτή, μπορεί να πραγματοποιηθεί αύξηση της δόσης μέχρι την επίτευξη αποτελεσματικής δόσης, που συνήθως κυμαίνεται από 10 mg/ημέρα έως 40 mg/ημέρα, διαιρημένη σε δύο ίσες δόσεις, με ταυτόχρονη χορήγηση και άλλης φαρμακευτικής αγωγής.

Πάντως, οι ασθενείς ελέγχονται αποτελεσματικά με δόσεις συντήρησης 10 mg/ημέρα έως 20 mg/ημέρα, χορηγούμενα σε δύο δόσεις, με ταυτόχρονη χορήγηση και άλλης φαρμακευτικής αγωγής.

### Δοσολογία σε νεφρική ανεπάρκεια:

(Βλ. παράγραφο 4.4).

Δεδομένου ότι οι α-MEA ή οι δραστικοί μεταβολίτες τους απεκκρίνονται κυρίως μέσω των νεφρών σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική λειτουργία, η δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να ελαττώνεται προκειμένου να αποφευχθεί η συσσώρευση και ο κίνδυνος τοξικότητας που σχετίζεται με τη συγκέντρωση του φαρμάκου, ή πρέπει να αυξάνονται τα διαστήματα μεταξύ των δόσεων. Οι υποδείξεις για τη δοσολογία πρέπει να βασίζονται στην κάθαρση της κρεατινίνης (να γίνονται ανάλογα με τον βαθμό της νεφρικής βλάβης). Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που κάνουν αιμοδιύλιση.

Φαρμακοκινητικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η αποβολή της κιναπρίλης εξαρτάται από το επίπεδο της νεφρικής λειτουργίας. Η συνιστώμενη αρχική δόση της κιναπρίλης είναι 5 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεγαλύτερη από 30 ml/min και 2,5 mg σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης 10-30 ml/min. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης <10 ml/min. Εάν η αρχική δόση είναι καλώς ανεκτή, η κιναπρίλη μπορεί να χορηγηθεί από την επόμενη μέρα, δύο φορές ημερησίως. Απουσία σημαντικής υπότασης ή επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε εβδομαδιαία διαστήματα με βάση την κλινική και αιμοδυναμική ανταπόκριση.

Βάσει των κλινικών και των φαρμακοκινητικών στοιχείων ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια, οι συνιστώμενες αρχικές δοσολογίες είναι οι ακόλουθες:

<b>Κάθαρση κρεατινίνης</b>	<b>Μέγιστη Συνιστώμενη Αρχική Δοσολογία</b>
>60 ml/min	10 mg
30-60 ml/min	5 mg
10-30 ml/min	2,5 mg
<10 ml/min	Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία επί του παρόντος

### Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική βλάβη:

Η αρχική δόση, η ημερήσια δόση συντήρησης και η μέγιστη ημερήσια δόση θα πρέπει να καθορίζονται ανάλογα.

### Δοσολογία σε ηλικιωμένους και στην ηπατική ανεπάρκεια:

Η ηλικία αυτή καθαυτή, δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια της κιναπρίλης. Η δόση πρέπει να καθορίζεται ανάλογα. Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία σε

υπερήλικες είναι 2,5 mg εφάπαξ ημερησίως. Στη συνέχεια, η δοσολογία προσαρμόζεται με στόχο την επιθυμητή ανταπόκριση.

#### Παιδιατρική χρήση:

Δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια για χρήση σε παιδιά. Συνεπώς, δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 ή σε οποιονδήποτε άλλο α-MEA.
- Ιστορικό αγγειοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με α-MEA.
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοίδημα.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).
- Η κινaprίλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με δυναμική απόφραξη του χώρου εξόδου της αριστερής κοιλίας.
- Περίοδος γαλουχίας.
- Η ταυτόχρονη χρήση του Accurpon 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 παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Συνδυασμός με sacubitril/βαλσαρτάνη λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοιδήματος.

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

Η κινaprίλη 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.

#### *Συμπτωματική υπόταση:*

Η συμπτωματική υπόταση εμφανίζεται σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν κινaprίλη, είναι πιο πιθανό να συμβεί υπόταση εάν ο ασθενής είναι υπογκαιμικός, π.χ. λόγω θεραπείας με διουρητικά, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοδιύλισης, διάρροιας ή εμέτων ή πάσχει από σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλ. παράγραφο 4.5).

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, με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και θάνατο σε αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία με Accurpon θα πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, για τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και οποτεδήποτε αυξάνεται η δοσολογία.

Έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση σε ασθενείς με ασυμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς συσχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με σοβαρότερο βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, πράγμα που αντικατοπτρίζεται από τη χορήγηση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, υπονατρία ή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής υπότασης, η έναρξη

της αγωγής και η προσαρμογή της δόσης θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

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 κιναπρίλης ή οποιασδήποτε ταυτόχρονης θεραπείας με διουρητικά.

Σε ορισμένους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να συμβεί επιπρόσθετη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με τους α-MEA. Αυτή η επίδραση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν αποτελεί λόγο για τη διακοπή της αγωγής. Αν η υπόταση γίνει συμπτωματική, ίσως χρειαστεί μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής με τον α-MEA.

Είναι σημαντικό για τους ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά να διακόπτουν προσωρινά, εφόσον είναι δυνατό, το διουρητικό για δύο ή τρεις ημέρες πριν την έναρξη θεραπείας με την κιναπρίλη. Εάν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται μόνο με την κιναπρίλη, πρέπει να επαναχορηγείται η διουρητική αγωγή. Εάν δεν είναι δυνατό να διακοπεί η χορήγηση του διουρητικού, πρέπει η θεραπεία με την κιναπρίλη να ξεκινά με μικρή αρχική δόση (βλ. παράγραφο 4.5).

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που είναι επιρρεπείς σε σημαντική υπόταση, η θεραπεία με κιναπρίλη θα πρέπει να αρχίζει με τη συνιστώμενη δοσολογία, υπό στενή παρακολούθηση. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, καθώς και κάθε φορά που αυξάνεται η δοσολογία του Accupro.

Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν επίσης για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία:*

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνει χώρα, όπως αρμόζει, αν και στην πλειονότητα των ασθενών η νεφρική λειτουργία δεν θα επηρεαστεί ή μπορεί και να βελτιωθεί.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της quinaprilat παρατείνεται, καθώς η κάθαρση 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. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτούς τους ασθενείς, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων εβδομάδων θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί και με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης του πλάσματος ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε νοσοκομείο κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Η αγωγή με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας.

Μερικοί 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 Accuretic. 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.

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας, η αρχική δοσολογία θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με την κάθαρση κρεατινίνης του ασθενή και στη συνέχεια ως συνάρτηση της απόκρισης του ασθενή στη θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελούν μέρος της συνηθισμένης ιατρικής πρακτικής για τους ασθενείς αυτούς.

Δεν υπάρχει επαρκής εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης <10 ml / min). Ως εκ τούτου δεν συνιστάται θεραπεία με κιναπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά από την έναρξη της αγωγής με α-MEA μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε τέτοιες περιπτώσεις έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη.

Αν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας. Σε αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση δόσεων. Δεδομένου ότι η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι παράγοντας συνεισφοράς στα προαναφερθέντα, πρέπει να διακόπτονται τα διουρητικά και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της αγωγής.

Σε ευπαθή άτομα, ενδέχεται να παρουσιαστούν μεταβολές στη νεφρική λειτουργία, ως συνέπεια της αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης. Σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια, η νεφρική λειτουργία των οποίων εξαρτάται από τη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης, η θεραπεία με α-MEA, συμπεριλαμβανομένου της κιναπρίλης, μπορεί να συσχετιστεί με ολιγουρία και/ή προοδευτική αζωθαιμία και σπανίως με οξεία νεφρική ανεπάρκεια και/ή θάνατο.

#### *Αγγειοοίδημα:*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA (συμπεριλαμβανομένου του 0,1% ασθενών που έλαβαν κιναπρίλη) έχει αναφερθεί αγγειοοίδημα. Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή της αγωγής. Αν παρουσιασθεί συριγμός του λάρυγγα ή αγγειοοίδημα του προσώπου, της γλώσσας ή της γλωττίδας, τότε θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως η θεραπεία, να αντικαθιστάται από κάποιο παράγοντα που θα ανήκει σε κάποια άλλη κατηγορία φαρμάκων και ο ασθενής να αντιμετωπίζεται καταλλήλως, σύμφωνα με την αποδεκτή ιατρική περίθαλψη, και να παρακολουθείται προσεκτικά μέχρι 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) και με έλεγχο του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ο ασθενής πρέπει να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο, να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να μη λάβει εξιτήριο πριν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

Ο συνδυασμός κιναπρίλης με sacubitril/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αγγειοιδήματος (βλ. παράγραφο 4.3). Δεν θα 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 αγγειοιδήματος (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 ταυτόχρονη θεραπεία με mTOR αναστολέα (mammalian target of rapamycin - στόχος της ραπαμυκίνης στα θηλαστικά) (π.χ. τεμσιρόλιμους) ή αναστολέα DPP-IV (dipeptidyl peptidase IV - διπεπτιδυλοπεπτιδάση IV) (π.χ. βιλνταγλιπτίνη) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοιδήματος. 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 αγγειοιδήματος μη σχετιζόμενο με θεραπεία με α-MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοιδήματος όταν λαμβάνουν αγωγή με α-MEA (βλ. παράγραφο 4.3).

#### *Αγγειοίδημα εντέρου:*

Αγγειοίδημα εντέρου έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α-MEA. Αυτοί οι ασθενείς εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε ορισμένες δε περιπτώσεις, δεν υπήρχε ιστορικό αγγειοιδήματος του προσώπου και τα επίπεδα των C-1 εστερασών ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοίδημα διεγνώσθη με αξονική τομογραφία ή υπερηχογράφημα κοιλίας ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα απέδραμαν μετά τη διακοπή του α-MEA. Το αγγειοίδημα εντέρου πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην διαφορική διάγνωση των ασθενών που λαμβάνουν α-MEA και προσέρχονται με κοιλιακό άλγος.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοιδήματος, το οποίο δεν σχετίζεται με θεραπεία με α-MEA, ενδεχομένως να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αγγειοιδήματος ενώ λαμβάνουν α-MEA (βλ. παράγραφο 4.3).

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

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RASS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικρένης 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 της αρτηριακής πίεσης.

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

#### *Φυλετικές Διαφορές:*

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς της μαύρης φυλής που λαμβάνουν θεραπεία με α-MEA εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση αγγειοιδήματος σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ανήκουν

στη 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.

Η συχνότητα εμφάνισης αγγειοιδήματος σε ασθενείς της μαύρης φυλής και σε άλλους ασθενείς που δεν ανήκουν στη μαύρη φυλή, κατά τη διάρκεια θεραπείας με κιναπρίλη, έχει υπολογισθεί σε δύο μεγάλες ανοικτές κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της κιναπρίλης στην αντιμετώπιση της υπέρτασης. Σε μία μελέτη, όπου συμμετείχαν 1.656 ασθενείς της μαύρης φυλής και 10.583 ασθενείς που δεν ανήκαν στη μαύρη φυλή, η συχνότητα εμφάνισης αγγειοιδήματος, ανεξάρτητα της συσχέτισης με την κιναπρίλη, ήταν 0,3% στους ασθενείς της μαύρης φυλής και 0,39% στους άλλους ασθενείς. Στην άλλη μελέτη (1.443 ασθενείς της μαύρης φυλής και 9300 άλλοι ασθενείς) η συχνότητα εμφάνισης αγγειοιδήματος ήταν 0,55% στους ασθενείς της μαύρης φυλής και 0,17% στους άλλους ασθενείς.

#### *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, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή που έχουν συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως αν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες σε λίγες περιπτώσεις δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Αν χρησιμοποιηθεί Accupron σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς ώστε να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης.

Ακοκκιοκυτταραιμία έχει σπάνια αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κιναπρίλη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η παρακολούθηση των λευκών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με αγγειακή νόσο του κολλαγόνου και/ή νεφρική νόσο.

#### *Απεναισθητοποίηση:*

Οι ασθενείς υπό αγωγή με α-MEA κατά τη διάρκεια θεραπείας απεναισθητοποίησης 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.

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

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση με υψηλής ροής μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου (AN69) είναι πολύ πιθανό να εμφανίσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όπως οίδημα και ερυθρότητα προσώπου, υπόταση και δύσπνοια, μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της αιμοδιύλισης, αν βρίσκονται υπό θεραπεία με α-MEA. 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 θευκή δεξτράνη. Η μέθοδος αυτή επομένως δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με α-MEA.

#### *Επηρεασμένη ηπατική λειτουργία:*

Η κιναπρίλη 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, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατικό κώμα. 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 ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία που είναι σε αγωγή με α-MEA, που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, μπορεί να παρουσιάσουν πολύ αυξημένα επίπεδα στο



πλάσμα. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη, εξαρτάται δε, από τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας και την οδό που μεταβολίζεται ο α-MEA.

Σπάνια, οι α-MEA έχουν συσχετισθεί με ένα σύνδρομο, το οποίο αρχικά εμφανίζει 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 την κιναπρίλη και να λάβουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

#### *Κύηση:*

Δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία με α-MEA κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν η συνεχιζόμενη θεραπεία με α-MEA κρίνεται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες, που θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες ή δεν λαμβάνουν αξιόπιστα μέτρα αντισύλληψης, θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες, με 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 ξεκινήσει εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

#### *Λακτόζη:*

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης/γαλακτόζης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φάρμακο.

#### *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.

#### *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 αντιρροπιστική απελευθέρωση της ρενίνης. Εάν εμφανισθεί υπόταση και θεωρείται ότι οφείλεται στο μηχανισμό αυτό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος. Εάν δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η χορήγηση του α-MEA, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για τη διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Υπερκαλιαιμία και Καλιοσυντηρητικά διουρητικά:*

Αυξήσεις στο κάλιο του ορού έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν κιναπρίλη. Στους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να εμφανίσουν υπερκαλιαιμία περιλαμβάνονται εκείνοι που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, αρρυθμικό σακχαρώδη διαβήτη ή εκείνοι που λαμβάνουν ταυτόχρονα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο, ή οι ασθενείς εκείνοι που λαμβάνουν άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό (π.χ. ηπαρίνη). Εφόσον η χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται τακτική παρακολούθηση του καλίου στον ορό.

Όταν συγχωρηγείται με διουρητικό, η κιναπρίλη μπορεί να μειώσει την υποκαλιαιμία που προκαλείται από θειαζιδικά διουρητικά. Τα συμπληρώματα καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δε συνιστώνται, διότι μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος. Η κιναπρίλη δεν έχει μελετηθεί σε ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά προστατευτικά της απώλειας καλίου. Λόγω του ότι υπάρχει κίνδυνος για επιπλέον αύξηση του καλίου στον ορό, συνιστάται η έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας να γίνεται με προσοχή και οι τιμές καλίου στον ορό να παρακολουθούνται συχνά (βλ. παραπάνω 'Υπόταση' και παράγραφο 4.5).

*Υπονατριαιμία και Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone – SIADH):*

Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και επακόλουθη υπονατριαιμία σε ορισμένους ασθενείς υπό θεραπεία με άλλους αναστολείς ΜΕΑ. Συνιστάται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του νατρίου στον ορό στους ηλικιωμένους και σε άλλους ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης υπονατριαιμίας.

*Διαβητικοί ασθενείς:*

Οι α-ΜΕΑ 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-ΜΕΑ (βλ. παράγραφο 4.5).

*Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας/υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:*

Οι α-ΜΕΑ, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας, όπως αορτική στένωση ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.

*Εμβρυική/νεογνική θνητότητα και νοσηρότητα:* Βλ. παράγραφο 4.6

*Μεταμόσχευση νεφρού:* Δεν υπάρχει σχετική εμπειρία από τη χορήγηση του φαρμάκου σε ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

*Ηλικιωμένοι:* Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα σε κάποιο α-ΜΕΑ απ' ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων αρχικά και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας

*Παιδιά:* Δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.

*Αορτική στένωση/Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:* Οι α-ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

*Πρωτεϊνουρία:* Μπορεί να παρουσιαστεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή όταν χορηγούνται σχετικά υψηλές δόσεις των α-ΜΕΑ.

*Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός:* Δεν συνιστάται η χορήγηση φαρμάκων που δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό.

#### **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. Η αλληλεπίδραση αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ταυτόχρονη συνταγογράφηση κιναιπρίλης με τετρακυκλίνη.

*Ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικά:*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, ιδιαίτερα όσοι ξεκίνησαν πρόσφατα τη διουρητική θεραπεία, μπορεί να παρουσιάσουν περιστασιακά υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με κιναιπρίλη. Οι υποτασικές επιδράσεις μετά την πρώτη δόση της κιναιπρίλης μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με την διακοπή του διουρητικού λίγες ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι δυνατόν να διακοπεί το διουρητικό, η δόση

έναρξης της κιναρπύλης πρέπει να μειωθεί. Σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση του διουρητικού συνεχίζεται, θα πρέπει να παρέχεται ιατρική επίβλεψη μέχρι και δύο ώρες μετά την αρχική δόση της κιναρπύλης (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Περαιτέρω αυξήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

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

Η κιναρπύλη είναι ένας α-ΜΕΑ, ικανός να μειώσει τα επίπεδα αλδοστερόνης, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων καλίου του ορού. Οι α-ΜΕΑ, κατά συνέπεια, μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά, π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμετένη ή αμιλορίδη, τα συμπληρώματα καλίου ή τα υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η ταυτόχρονη θεραπεία με καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, άλατα καλίου, ή άλλα φάρμακα τα οποία είναι γνωστό ότι αυξάνουν τα επίπεδα του καλίου στον ορό θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και με τον κατάλληλο έλεγχο των επιπέδων καλίου του ορού. Σε υπερήλικες ασθενείς ή σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση ενός α-ΜΕΑ με σουλφαμεθοξαζόλη/τριμεθοπρίμη έχει συσχετιστεί με σοβαρή υπερκαλιαιμία, η οποία πιθανόν αποδίδεται στην τριμεθοπρίμη. Ως εκ τούτου, η κιναρπύλη και τα προϊόντα που περιέχουν τριμεθοπρίμη πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή και με την κατάλληλη παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στον ορό.

#### *Χειρουργική επέμβαση/ Αναισθησία:*

Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ κιναρπύλης και αναισθητικών παραγόντων που προκαλούν υπόταση, πρέπει να δίδεται προσοχή όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ή αναισθησία, αφού οι α-ΜΕΑ 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).

#### *Λίθιο:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση α-ΜΕΑ με λίθιο μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα λιθίου στον ορό και συμπτώματα τοξικότητας λιθίου σε ασθενείς που βρίσκονταν υπό ταυτόχρονη θεραπεία με λίθιο και α-ΜΕΑ, λόγω της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στην απώλεια νατρίου. Η ταυτόχρονη χορήγησή τους πρέπει να γίνεται με προσοχή ενώ τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά. Εάν χρησιμοποιείται επίσης και διουρητικό, ο κίνδυνος για τοξικότητα λιθίου είναι ακόμα πιο αυξημένος.

#### *Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα (ΜΣΑΦ):*

Η χορήγηση ενός ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός α-ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα ΜΣΑΦ και οι α-ΜΕΑ ασκούν μια αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Σε ασθενείς οι οποίοι είναι ηλικιωμένοι, με μειωμένο ενδαγγειακό όγκο (συμπεριλαμβανομένων και αυτών που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά) ή με μειωμένη νεφρική λειτουργία, η συγχορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), με α-ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της κιναρπύλης, 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 κιναρπύλη και ΜΣΑΦ.

Η αντιυπερτασική δράση των α-MEA, συμπεριλαμβανομένης της κιναπρίλης μπορεί να εξασθενήσει λόγω των ΜΣΑΦ.

*Άλλα φάρμακα που είναι γνωστό ότι προκαλούν αγγειοοίδημα:*

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με mTOR αναστολέα (π.χ. τεμσιρόλιμους) 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 κιναπρίλης με sacubitril/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται, καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης (NEP) και του MEA (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).

*Χρυσός:*

Οι νιτριτοειδείς αντιδράσεις (συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη προσώπου, ναυτία, έμετο, και υπόταση) έχουν αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς υπό θεραπεία με ενέσιμο χρυσό (χρυσοθειομηλικό νάτριο) και ταυτόχρονη θεραπεία με α-MEA.

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

Η ταυτόχρονη χορήγηση με α-MEA μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

*Οινόπνευμα, βαρβιτουρικά ή ναρκωτικά:*

Ενδέχεται να παρουσιαστεί αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ορθοστατικής υπότασης.

*Άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα:*

Μπορεί να υπάρχει αθροιστική ή ενισχυτική δράση.

*Άλλα φάρμακα*

Συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg ατορβαστατίνης με 80 mg με κιναπρίλης είχε ως αποτέλεσμα μη σημαντικές μεταβολές των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ατορβαστατίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση κιναπρίλης με προπρανολόλη, υδροχλωροθειαζίδη, διγοξίνη ή σιμετιδίνη, δεν παρατηρήθηκαν κλινικώς σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

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

*Αντιόξινα:*

Τα αντιόξινα μπορεί να μειώσει τη βιοδιαθεσιμότητα της κιναπρίλης.

*Αντιδιαβητικά φάρμακα (από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα και ινσουλίνη)*

Σε διαβητικούς ασθενείς οι α-MEA μπορεί να ενισχύσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη 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 4.4).

*Άλλοι αναστολείς του ΜΕΑ:*

Δεν έχει αξιολογηθεί η αλληλεπίδραση του φαρμάκου με άλλους αναστολείς του ΜΕΑ.

*Συμπαθητικομιμητικά:*

Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ώστε να επιβεβαιώνεται ότι επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα.

*Τροφή:*

Το Accupron χορηγείται ανεξάρτητα από τη λήψη τροφής.

*Διπλός αποκλεισμός του Συστήματος Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης (RAS):*

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 αλισκιρένης 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) (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

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

### **Κύηση**

Η χρήση των α-ΜΕΑ δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.4). Η χρήση των α-ΜΕΑ 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-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν οδήγησαν σε οριστικά συμπεράσματα. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μια μικρή αύξηση εμφάνισης κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να αλλάξουν σε εναλλακτικές αντιυπερτασικές θεραπείες που έχουν καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί κύηση κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν απαιτείται, θα πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία.

Η έκθεση σε θεραπεία α-ΜΕΑ 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-ΜΕΑ 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-ΜΕΑ θα πρέπει να παρακολουθηθούν προσεκτικά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

Έχουν αναφερθεί σε σχέση με το ολιγοϋδράμνιο, βράχυνση των άκρων, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, υποπλαστική ανάπτυξη πνευμόνων και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Οι γυναίκες που μένουν έγκυες ενώ λαμβάνουν κάποιο α-ΜΕΑ πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo, ακόμα και εάν έχουν εκτεθεί μόνο κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης.

Στις εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις όπου οι ασθενείς δεν μπορούν να αποφύγουν τη λήψη α-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης πρέπει να ενημερώνονται για τους πιθανούς κινδύνους για το έμβryo. Πρέπει να πραγματοποιείται συχνά υπερηχογραφικός έλεγχος για την ανίχνευση ολιγοϋδράμνιου. Οι ασθενείς και οι

ιατροί θα πρέπει να είναι, ωστόσο, ενήμεροι ότι το ολιγοϋδράμιο μπορεί να μην διαγνωστεί έως ότου το έμβρυο υποστεί μη αναστρέψιμη βλάβη. Εάν εμφανιστεί ολιγοϋδράμιο, το φάρμακο θα πρέπει να διακοπεί, εκτός και εάν θεωρείται σημαντικό για τη ζωή της μητέρας.

Τα βρέφη που εκτέθηκαν σε α-MEA κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία. Η ολιγουρία θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με διατήρηση της πίεσης του αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Έχουν επίσης αναφερθεί καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, γεννήσεις πρόωρων, ανοικτός αρτηριακός πόρος και θάνατος των εμβρύων, αλλά δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί εάν σχετίζονται με την αναστολή του MEA ή την υποκείμενη νόσο της μητέρας.

#### Θηλασμός

Από περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα καταδεικνύεται ότι εμφανίζονται πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στο μητρικό γάλα (βλ. παράγραφο 5.2). Αν και αυτές οι συγκεντρώσεις φαίνονται να είναι κλινικά μη σημαντικές, η χρήση κινπαρίλης 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 βρέφους, η χρήση κινπαρίλης από τη θηλάζουσα μητέρα μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο, εφόσον είναι αναγκαία για τη μητέρα και το βρέφος παρακολουθείται για τυχούσα ανεπιθύμητη ενέργεια.

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

Η ικανότητα ενασχόλησης με δραστηριότητες, όπως ο χειρισμός μηχανών ή η οδήγηση οχημάτων μπορεί να μειωθεί, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας με το φάρμακο. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψη για την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανών ότι μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

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).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ήταν κεφαλαλγία (7,2%), ζάλη (5,5%), βήχας (3,9%), αίσθημα κόπωσης (3,5%), ρινίτιδα (3,2%), ναυτία και/ή έμετος (2,8%) και μυαλγία (2,2%).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Μη γνωστές	Ακοκκιοκυτταραιμία, αιμολυτική αναιμία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Μη γνωστές	Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερκαλιαιμία
	Μη γνωστές	Υπονατρίαμια (βλ. παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
	Όχι συχνές	Συγγλυτική κατάσταση, κατάθλιψη, νευρική κατάσταση

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	Συχνές	Ζάλη, κεφαλαλγία, παραισθησία
	Όχι συχνές	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, υπνηλία
	Σπάνιες	Διαταραχή ισορροπίας, συγκοπή
	Μη γνωστές	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Αμβλυωπία
	Πολύ σπάνιες	Όραση θαμπή
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	Όχι συχνές	Ίλιγγος, εμβοές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	Όχι συχνές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	Συχνές	Υπόταση
	Όχι συχνές	Αγγειοδιαστολή
	Μη γνωστές	Ορθοστατική υπόταση
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>	Συχνές	Δύσπνοια, βήχας
	Όχι συχνές	Ξηρότητα του φάρυγγα
	Σπάνιες	Ηωσινοφιλική πνευμονία
	Μη γνωστές	Βρογχόσπασμος Σε μεμονωμένες περιπτώσεις απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών από αγγειοοίδημα (που μπορεί να αποβεί μοιραίο)
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	Συχνές	Έμετος, διάρροια, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, ναυτία

	Όχι συχνές	Μετεωρισμός, ξηροστομία
	Σπάνιες	Γλωσσίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσγευσία
	Πολύ σπάνιες	Ειλεός, αγγειοοίδημα του λεπτού εντέρου
	Μη γνωστές	Παγκρεατίτιδα*
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	Μη γνωστές	Ηπατίτιδα, ίκτερος χολοστατικός
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	Όχι συχνές	Αγγειοοίδημα, εξάνθημα, κνησμός, υπεριδρωσία
	Σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα, πέμφιγα, κνίδωση
	Πολύ σπάνιες	Ψωριασική δερματίτιδα
	Μη γνωστές	Σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, δερματίτιδα αποφολιδωτική, αλωπεκία, αντίδραση φωτοευαισθησίας.  Διαταραχές του δέρματος που μπορεί να σχετίζονται με πυρεξία, πόνο στους μύς και τις αρθρώσεις (μυαλγίες, αρθραλγίες, αρθρίτιδα), αγγειακή φλεγμονή (αγγειίτιδα), φλεγμονή ορωδών ιστών και συγκεκριμένες μεταβολές σε εργαστηριακές τιμές (ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση και/ή αντιτυρηνικά αντισώματα αυξημένα, Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων αυξημένη).
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	Όχι συχνές	Νεφρική δυσλειτουργία, πρωτεϊνουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	Όχι συχνές	Στυτική δυσλειτουργία
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	Συχνές	Κόπωση, αδυναμία, θωρακικό άλγος
	Όχι συχνές	Γενικευμένο οίδημα, πυρεξία, περιφερικό οίδημα
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	Συχνές	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ουρία αίματος αυξημένη**
	Μη γνωστές	Αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αιματοκρίτης μειωμένος, μειώσεις στον αιματοκρίτη και στο WCXC, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, χολερυθρίνη αίματος αυξημένη. Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια G-6-PDH, έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα



	Όχι συχνές	Βρογχίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ουρολοίμωξη, παραρρινοκολπίτιδα
--	------------	--

\* Σπανίως έχει αναφερθεί παγκρεατίτιδα σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς MEA. Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αποβεί μοιραία.

\*\* Τέτοιες αυξήσεις είναι πιο πιθανό να συμβούν σε ασθενείς που βρίσκονται υπό ταυτόχρονη θεραπεία με διουρητικό από εκείνους που λαμβάνουν μόνο κιναπρίλη. Αυτές οι αυξήσεις που έχουν παρατηρηθεί συνήθως υποχωρούν με τη συνέχιση της θεραπείας.

Αγγειίτιδα και γυναικομαστία έχουν αναφερθεί με άλλους αναστολείς MEA και δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οφείλονται στη συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκων.

Έχει παρατηρηθεί σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και επακόλουθη υπονατριαιμία σε ορισμένους ασθενείς υπό θεραπεία με άλλους αναστολείς MEA (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 μέσω:

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **Κύπρος**

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες  
Υπουργείο Υγείας  
CY-1475 Λευκωσία  
Φαξ: + 357 22608649  
Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs)

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Τα συμπτώματα που συνδέονται με την υπερδοσολογία με α-MEA μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορικό σοκ, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος, βήχα, καταπληξία και λήθαργο.

Μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τον τρόπο και το χρόνο που ελήφθη το φάρμακο καθώς και από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη, πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης όπως πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θεικού νατρίου μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη και να επιταχύνεται η απέκκριση του φαρμάκου.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας και να χορηγούνται αμέσως συμπληρώματα προς αποκατάσταση του άλατος και των υγρών. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενδοφλέβιας έγχυσης αγγειοτενσίνης II και/ή κατεχολαμινών, εφόσον αυτά είναι διαθέσιμα. Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται χορήγηση ατροπίνης.

Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης. Οι α-MEA μπορεί να απομακρυνθούν από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο

4.4 «Ασθενείς σε αιμοκάθαρση»). Η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής πολυακρυλονιτριλίου πρέπει να αποφεύγεται.

Η τιμή LD<sub>50</sub> της από του στόματος χορηγούμενης κιναπρίλης σε ποντίκια και αρουραίους κυμαίνεται από 1440 mg/kg έως 4280 mg/Kg.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με κιναπρίλη. Η πιο κοινή κλινική εκδήλωση πιθανά θα συμπεριελάμβανε συμπτώματα που αποδίδονται σε βαριά υπόταση, η οποία φυσιολογικά αντιμετωπίζεται με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών.

Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και υποστηρικτική σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική τακτική.

Η αιμοδιύλιση και η περιτοναϊκή διύλιση έχουν μικρή επίδραση στην απομάκρυνση της κιναπρίλης και του quinaprilat.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: κιναπρίλη, κωδικός ATC: C09AA06

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η υδροχλωρική κιναπρίλη είναι ένα άλας της κιναπρίλης, που είναι ο αιθυλικός εστέρας ενός μη σουλφυδρυλωμένου α-MEA, του quinaprilat.

#### Μηχανισμός δράσης

Η κιναπρίλη διασπάται ταχέως σε quinaprilat (quinapril diacid, τον κυριότερο μεταβολίτη της), η οποία σε μελέτες στον άνθρωπο και τα ζώα απεδείχθη ότι αποτελεί ισχυρό MEA.

Οι ευεργετικές επιδράσεις των α-MEA στην υπέρταση και την καρδιακή ανεπάρκεια φαίνεται να είναι αποτέλεσμα κυρίως της καταστολής του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης στο πλάσμα. Η ρενίνη είναι ένα ενδογενές ένζυμο που συντίθεται στους νεφρούς και απελευθερώνεται στην κυκλοφορία όπου μετατρέπει το αγγειοτασινόγόνο σε αγγειοτενσίνη I, ένα σχετικά αδρανές δεκαπεπτίδιο. Η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται στη συνέχεια από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης, μία πεπτιδυλοδιπεπτιδάση, σε αγγειοτενσίνη II. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα ισχυρό αγγειοσυσταλτικό, υπεύθυνο για την αρτηριακή αγγειοσυστολή και την αυξημένη αρτηριακή πίεση, όπως επίσης και για τη διέγερση των επινεφριδίων για έκκριση αλδοστερόνης.

Ο μηχανισμός δράσης της κιναπρίλης στον άνθρωπο και τα ζώα είναι η αναστολή της δράσης του MEA (του κυκλοφορούντος και του ιστικού). Η αναστολή του MEA έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αγγειοσυσταλτικής δράσης και ελάττωση έκκρισης της αλδοστερόνης. Αν και η τελευταία μείωση είναι μικρή, μπορεί να παρατηρηθούν μικρές αυξήσεις της συγκέντρωσης του καλίου στον ορό, ταυτόχρονα με απώλεια νατρίου και υγρών.

Η διακοπή του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης τροφοδότησης (negative feedback) της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση της ρενίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης της ρενίνης στο πλάσμα.

Μία άλλη λειτουργία του μετατρεπτικού ενζύμου είναι να αποικοδομεί το ισχυρά αγγειοδιασταλτικό πεπτίδιο της κίνινης, τη βραδυκίνη, σε ανενεργούς μεταβολίτες. Άρα η αναστολή του MEA έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της δράσης του κυκλοφορούντος τοπικού συστήματος καλικρεΐνης- κίνινης, το οποίο συμβάλλει σε περιφερική αγγειοδιαστολή ενεργοποιώντας το σύστημα των προσταγλανδινών. Είναι δυνατόν ο μηχανισμός αυτός να εμπλέκεται στην υποτασική δράση των αναστολέων του MEA και να είναι υπεύθυνος για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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 με πειραματόζωα η αντιυπερτασική δράση της κιναπρίλης διαρκεί περισσότερο της ανασταλτικής επίδρασης των κυκλοφορούντων α-MEA, ενώ, η αναστολή του MEA στους ιστούς συνδέεται πιο πολύ με τη διάρκεια του αντιυπερτασικού αποτελέσματος.

Οι α-MEA, συμπεριλαμβανομένης της κιναπρίλης μπορεί να ενισχύσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Σε ασθενείς με υπέρταση η χορήγηση των α-MEA έχει ως αποτέλεσμα μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και όρθια θέση, στον ίδιο περίπου βαθμό, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Οι περιφερικές αρτηριακές αντιστάσεις μειώνονται χωρίς καμία μεταβολή ή αύξηση της καρδιακής παροχής.

Υπάρχει μία αύξηση στη νεφρική ροή αίματος και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης παραμένει συνήθως αμετάβλητος.

Η επίτευξη της μείωσης της αρτηριακής πίεσης στα ιδανικά επίπεδα μπορεί να απαιτήσει μερικές εβδομάδες θεραπείας σε ορισμένους ασθενείς. Οι αντιυπερτασικές ιδιότητες διατηρούνται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Η απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει συσχετισθεί με ταχεία αύξηση της πίεσης του αίματος.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι αιμοδυναμικές επιδράσεις από τη θεραπεία με α-MEA προκύπτουν από την αρτηριακή και φλεβική αγγειοδιαστολή. Η συστηματική αγγειακή αντίσταση μειώνεται και η φλεβική χωρητικότητα αυξάνεται. Επομένως, το προφορτίο και το μεταφορτίο μειώνονται. Οι συνέπειες είναι μείωση της πίεσης πλήρωσης της αριστερής κοιλίας/τριχοειδικής πίεσης (wedge) και αύξηση της καρδιακής παροχής. Ο καρδιακός ρυθμός παραμένει αμετάβλητος ή μπορεί και να μειωθεί. Κλινικά, τα σημεία και τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας θα βελτιωθούν και η ικανότητα για άσκηση θα αυξηθεί. Αυτές οι επιδράσεις διατηρούνται κατά τη μακροχρόνια θεραπεία.

Η χορήγηση δόσεων κιναπρίλης από 10 mg έως 40 mg σε ασθενείς με ήπια έως μέτριας βαρύτητας υπέρταση προκαλεί ελάττωση της πίεσης 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 ανταπόκριση παρατηρείται συνήθως 2 έως 4 ώρες μετά τη λήψη. Σε μερικούς ασθενείς ίσως χρειαστεί θεραπεία 2 εβδομάδων για να επιτευχθεί η μέγιστη μείωση της πίεσεως του αίματος. Στη συνιστώμενη δοσολογία, η ελάττωση της πίεσεως του αίματος διαρκεί όλο το 24ώρο και συνεχίζεται κατά τη διάρκεια μακράς θεραπευτικής αγωγής.

Αιμοδυναμικές εκτιμήσεις σε ασθενείς με υπέρταση υποδεικνύουν ότι η μείωση της αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από την κιναπρίλη συνοδεύεται από μείωση στην συνολική περιφερική αντίσταση και στη νεφρική αγγειακή αντίσταση με μικρή ή καθόλου επίδραση στον καρδιακό ρυθμό, στον καρδιακό δείκτη, στη νεφρική ροή του αίματος, στο GFR ή στο κλάσμα κάθαρσης.

Η ταυτόχρονη θεραπεία με θειαζιδικά διουρητικά και/ή η προσθήκη στη θεραπευτική αγωγή β-αναστολέων, αυξάνει την αντιυπερτασική δράση του Accurpon, με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης από ότι με κάθε φάρμακο χωριστά.

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα εμφανίζεται να είναι το ίδιο για ηλικιωμένους ( $\geq 65$  ετών) και νεότερους ασθενείς που λαμβάνουν τις ίδιες δόσεις ημερησίως, ενώ δεν παρατηρείται αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Η χορήγηση κιναπρίλης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια μειώνει τις αντιστάσεις των περιφερικών αγγείων, τη μέση αρτηριακή πίεση (συστολική και διαστολική πίεση του αίματος) και την πίεση των πνευμονικών τριχοειδών, ενώ αυξάνει την καρδιακή παροχή.

Σε ασθενείς με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο (CAD) αλλά χωρίς έκδηλη υπέρταση ή καρδιακή ανεπάρκεια, η κιναπρίλη βελτιώνει τη μη φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου, όπως μετράται στις στεφανιαίες και βραχιόνιες αρτηρίες.

Η κιναπρίλη βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία με μηχανισμούς που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη διαθεσιμότητα του οξειδίου του αζώτου. Η μη φυσιολογική ενδοθηλιακή λειτουργία θεωρείται ένας σημαντικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός στην CAD. Η κλινική σημασία της βελτίωσης της λειτουργίας του ενδοθηλίου δεν έχει εξακριβωθεί.

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, 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 MEA 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 σημαντική 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 MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA 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 α-MEA 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.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η μέγιστη συγκέντρωση της κιναπρίλης στο πλάσμα παρατηρείται εντός 1 ώρας. Βάσει της επανάκτησης της κιναπρίλης και των μεταβολιτών της στα ούρα, τουλάχιστον το 60% της από του στόματος χορηγούμενης δόσεως της κιναπρίλης απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα. Το 38% της από του στόματος χορηγούμενης κιναπρίλης βρίσκεται στην κυκλοφορία ως quinaprilat. Η κιναπρίλη έχει ημιπερίοδο ζωής στο

πλάσμα περίπου 1 ώρα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του quinaprilat στο πλάσμα παρατηρούνται περίπου 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση της κιναπρίλης. Το quinaprilat απεκκρίνεται κυρίως δια των νεφρών και μετά τη συσσώρευση του φαρμάκου η ημιπερίοδος ζωής του είναι περίπου 3 ώρες. Περίπου το 97% των κυκλοφορούντων στο πλάσμα κιναπρίλης ή quinaprilat, είναι συνδεδεμένο με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η ημιπερίοδος ζωής της απομάκρυνσης του quinaprilat αυξάνει όσο ελαττώνεται η κάθαρση κρεατινίνης. Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ασθενείς υπό χρόνια αιμοκάθαρση ή συνεχή περιπατητική περιτοναϊκή διύλιση, που πάσχουν από νεφρικές παθήσεις και βρίσκονται στο τελευταίο στάδιο, δείχνουν ότι η διύλιση επηρεάζει ελάχιστα την απομάκρυνση της κιναπρίλης και του quinaprilat. Υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ της κάθαρσης του quinaprilat από το πλάσμα και της κάθαρσης κρεατινίνης. Επίσης στους ηλικιωμένους ασθενείς ( $\geq 65$  ετών), η απομάκρυνση του quinaprilat μειώνεται και έχει άμεση σχέση με την κατάσταση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.2). Λόγω μειωμένης αποεστεροποίησης της κιναπρίλης οι συγκεντρώσεις του quinaprilat στο πλάσμα σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση μειώνονται. Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η κιναπρίλη και οι μεταβολίτες της δεν διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

#### Φαρμακοκινητική στους ηλικιωμένους:

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη AUC και αυξημένα επίπεδα quinaprilat σε σύγκριση με τις τιμές που παρατηρήθηκαν σε νεότερους ασθενείς. Αυτό φαίνεται να συσχετίζεται περισσότερο με τη μειωμένη νεφρική λειτουργία παρά με την ηλικία καθεαυτή. Σε ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες όπου το 21% των ασθενών ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω, σε γενικές γραμμές δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλεισθεί η εμφάνιση μεγαλύτερης ευαισθησίας σε ηλικιωμένα άτομα.

#### Γαλουχία

Μετά από μια εφάπαξ από του στόματος δόση 20 mg κιναπρίλης σε έξι θηλάζουσες γυναίκες, ο λόγος M/P (milk/plasma ratio) για την κιναπρίλη ήταν 0,12. Η κιναπρίλη δεν ανιχνεύθηκε στο γάλα μετά από 4 ώρες μετά τη δόση. Τα επίπεδα quinaprilat στο γάλα ήταν μη ανιχνεύσιμα ( $< 5 \mu\text{g/L}$ ) σε όλα τα χρονικά σημεία. Υπολογίζεται ότι ένα θηλάζον βρέφος θα ελάμβανε περίπου 1,6 % της μητρικής ρυθμισμένης κατά βάρος δόσης του quinaprilat.

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

#### Καρκινογένεση, μεταλλαξογένεση, διαταραχές γονιμότητας

Η υδροχλωρική κιναπρίλη δεν έδειξε καρκινογόνες ιδιότητες σε ποντικούς ή αρουραίους, όταν χορηγήθηκε σε δόσεις που έφτασαν τα 75 έως τα 100 mg/kg/ημέρα (50-60 φορές μεγαλύτερη δόση από τη μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται σε ανθρώπους αντίστοιχα βάσει mg/kg, και 3,8 έως 10 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη ημερήσια δόση που χορηγείται σε ανθρώπους βάσει mg/m<sup>2</sup>) επί 104 εβδομάδες. Σε θηλυκούς αρουραίους που χορηγήθηκε η υψηλότερη δόση, παρατηρήθηκε αύξηση της επίπτωσης των αιμαγγειωμάτων των μεσεντέριων λεμφαδένων και των δερματικών και υποδοριών λιπωμάτων. Ούτε η κιναπρίλη ούτε το quinaprilat προκάλεσαν μεταλλάξεις στην βακτηριακή δοκιμασία Ames με ή χωρίς μεταβολική ενεργοποίηση. Η κιναπρίλη ήταν επίσης αρνητικό 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 100 mg/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 κινaprίλης, 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 κινaprίλη δεν είχε τερατογόνο δράση σε κουνέλια, ωστόσο, όπως παρατηρήθηκε και με άλλους α-ΜΕΑ, μητρική τοξικότητα και εμβρυοτοξικότητα παρατηρήθηκαν σε μερικά κουνέλια σε χαμηλές δόσεις των 0,5 mg/kg ημερησίως και 1 mg/kg ημερησίως αντίστοιχα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαγνήσιο ανθρακικό (βαρύ)  
Λακτόζη μονοϋδρική  
Ζελατίνη  
Κροσποβιδόνη  
Μαγνήσιο στεατικό

*Σύνθεση επικάλυψης:*  
Υπρομελλόζη  
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη  
Τιτανίου διοξειδίο E171  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400  
Σιδήρου οξείδιο (ερυθρό) E172  
Κανδελιλικός κηρός.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

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

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη από 25°C.

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

Accupron 5 mg: Κουτί που περιέχει blisters αλουμινίου/αλουμινίου των 28 δισκίων.  
Accupron 20 mg: Κουτί που περιέχει blisters αλουμινίου/αλουμινίου των 14 και 28 δισκίων.  
Accupron 40 mg: Κουτί που περιέχει blisters αλουμινίου/αλουμινίου των 14 και 28 δισκίων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες.

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

Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Λ. Μεσογείων 243,  
154 51, Ν. Ψυχικό

Τηλ.: 210 6785800

Κύπρος - Τοπικός αντιπρόσωπος:  
Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch),  
Λ. Διγενή Ακρίτα 57,  
1070, Λευκωσία, Κύπρος  
Τηλ.: +357 22 817690

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accupron 5 mg: 41126/10/31-05-2011  
Accupron 20 mg: 41129/10/31-05-2011  
Accupron 40 mg: 41131/10/31-05-2011

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

Accupron 5 mg, 20 mg:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Μαΐου 1990  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

Accupron 40 mg:  
Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 30 Ιανουαρίου 2002  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 31 Μαΐου 2011

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