

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje kinaprilijev klorid v količini, ki ustreza 10 mg kinaprila, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje kinaprilijev klorid v količini, ki ustreza 20 mg kinaprila, in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje kinaprilijev klorid v količini, ki ustreza 20 mg kinaprila, in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 10 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:  
Ovalna, rožnata bikonveksna tableta z zarezo na obeh straneh in oznako "I" na eni strani. Velikost 4,5 x 8,7 mm.

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete:  
Ovalna, rožnata bikonveksna tableta z zarezo na obeh straneh in oznako "I" na eni strani. Velikost 5,8 x 11,3 mm.

Kinapril/hidroklorotiazid Actavis 20 mg/25 mg filmsko obložene tablete:  
Okrogla, rožnata bikonveksna tableta s prelomno zarezo na obeh straneh in oznako "I" na eni strani. Premer 8,5 mm.

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, za katere je primerno kombinirano zdravljenje s kinaprilom in diuretikom.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred uporabo fiksne kombinacije je priporočljivo titriranje odmerkov posameznih sestavin. Če je klinično primerno, pride v poštev prehod na fiksno kombinacijo neposredno z monoterapije.

Običajni vzdrževalni odmerek je 10 mg kinaprila in 12,5 mg hidroklorotiazida enkrat na dan zjutraj. Odmerek je mogoče povečevati v najmanj 3-tedenskih presledkih. Največji odmerek je 20 mg kinaprila in 25 mg hidroklorotiazida.

#### *Predhodno zdravljenje z diuretiki*

Po začetnem odmerku fiksne kombinacije se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Verjetnejša je pri bolnikih, ki so zaradi predhodnega diuretičnega zdravljenja hipovolemični in/ali jim primanjkuje soli. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje z diuretikom prekiniti 2 do 3 dni pred uvedbo zdravljenja s fiksno kombinacijo. Če to ni mogoče, je treba zdravljenje začeti z odmerkom 5 mg samega kinaprila.

#### *Okvara ledvic*

Bolnikom z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min (med 0,5 in 1 ml/s) je treba posamezna odmerka obeh sestavin pred prehodom na fiksno kombinacijo posebej pazljivo titrirati. Odmerek fiksne kombinacije naj bo kolikor je mogoče majhen.

Fiksna kombinacija je kontraindicirana pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min oz. 0,5 ml/s), glejte poglavje 4.3.

#### *Starejši bolniki*

Starejšim bolnikom je treba posamezna odmerka obeh sestavin pred prehodom na fiksno kombinacijo posebej pazljivo titrirati. Odmerek fiksne kombinacije naj bo kolikor je mogoče majhen.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost in varnost uporabe pri otrocih in mladostnikih nista ugotovljeni. Uporaba pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

#### Način uporabe

Tablete je treba vzeti z zadostno količino tekočine. Jemati jih je mogoče s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, kateri koli drug zaviralec ACE, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost za hidroklorotiazid ali druge derivate sulfonamidov.
- Anamneza angioedema med predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE.
- Prirojeni ali idiopatični angionevrotični edem.
- Anurija ali huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Huda okvara jeter.
- Dinamična leva obstrukcija iztočnega dela prekata
- Drugo in tretje trimesečje v nosečnosti (glejte poglavje 4.4 in 4.6)
- Sočasna uporaba zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

#### *Nosečnost*

Zaviralcev ACE se med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj, ko je ugotovljena nosečnost, in uvesti je treba drugo zdravljenje, če je to primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo pri bolnikih z ali brez anamneze alergij ali bronhialne astme, npr. purpura, fotosenzitivne reakcije, urtikarija, nekrotizirajoči angiitis, dihalna stiska, vključno s pnevmonitisom in pljučnim edemom, anafilaktične reakcije.

#### *Hipotenzija*

Kinapril/hidroklorotiazid lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo, a po navadi ne pogosteje kot vsaka od njegovih sestavin v monoterapiji. Simptomatska hipotenzija je pri hipertenzivnih bolnikih brez zapletov redka. Pri hipertenzivnih bolnikih, ki dobivajo kinapril, je hipotenzija verjetnejša, če je bolnik hipovolemičen (npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja), ali ima hudo, od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Kinapril/hidroklorotiazid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo druge antihipertenzive. Tiazidna sestavina zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis lahko stopnjuje delovanje drugih antihipertenzivov, zlasti ganglijskih ali perifernih adrenergičnih blokatorjev. Antihipertenzivni učinki tiazidne sestavine so lahko močnejši tudi pri bolnikih po simpatikektomiji.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika poleči; če je potrebno, mora dobiti intravensko infuzijo fiziološke raztopine. Prehoden hipotenziven odziv ni kontraindikacija za nadaljnjo uporabo. Nadaljnje odmerke je mogoče brez težav dati, ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša. Toda če se pojavi ta učinek, je priporočljivo uporabiti manjše odmerke kinaprila ali kateregakoli sočasno uporabljenega diuretika.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem (s spremljajočo ledvično insuficienco ali brez nje), zdravljenje hipertenzije z zaviralci ACE lahko čezmerno zniža krvni tlak. To je lahko povezano z oligurijo, azotemijo in, v redkih primerih, z akutno odpovedjo ledvic in smrtjo. Njen pojav je najverjetnejši pri bolnikih s hujšim srčnim popuščanjem, ki se kaže z uporabo velikih odmerkov diuretikov zanke, hiponatriemijo ali funkcijsko okvaro ledvic. Začetek zdravljenja s kinapril/hidroklorotiazidom je treba natančno nadzirati. Bolnike je treba skrbno nadzirati prva tedna zdravljenja in pri vsakem povečanju odmerka. Izvajati je treba kontrole delovanja ledvic in koncentracije kalija. Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularni incident.

Nekaterim bolnikom s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko kinapril dodatno zniža krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in po navadi ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če postane hipotenzija simptomatska, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev uporabe diuretika in/ali kinaprila.

#### *Srčno popuščanje/bolezen srca*

Zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron je pri dovzetnih posameznikih mogoče pričakovati spremenjeno delovanje ledvic. Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od delovanja sistema renin-angiotenzin-aldosteron, lahko zdravljenje s kinaprilom spremljata oligurija in/ali napredujoča azotemija ter v redkih primerih akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

### *Kašelj*

Med uporabo zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilnosti tega kašlja so, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja izgine. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

### *Stenoza aortne ali mitralne zaklopke/ hipertrofična kardiomiopatija*

Tako kot druge zaviralce ACE je treba tudi kinapril previdno uporabljati pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke ali obstrukcijo iztoka iz levega prekata, npr. z aortno stenozo ali hipertrofično kardiomiopatijo. V hemodinamsko pomembnih primerih ne smete uporabljati fiksne kombinacije.

### *Bolezen ledvic*

Kinapril/hidroklorotiazid je treba previdno uporabljati pri bolnikih z boleznijo ledvic. Pri hudi bolezni ledvic lahko tiazidi povzročijo azotemijo in pri zmerni okvari ledvic (očistek kreatinina 10-20 ml/min) so tiazidi pri takšnih bolnikih na splošno neučinkoviti, učinki ponavljajočih se odmerkov pa so lahko kumulativni. Če se pojavi napredujoča okvara ledvic (ki se kaže z naraščanjem nebeljakovinskega dušika), je treba zdravljenje znova natančno pretehtati in v poštev pride prekinitve zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

Izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 10 ml/min) ni dovolj. Pri bolnikih s presajeno ledvico je treba pred zdravljenjem z zaviralcem ACE izključiti stenozo ledvične arterije.

Razpolovni čas kinaprilata se z zmanjševanjem očistka kreatinina podaljšuje. Bolniki z očistkom kreatinina < 60 ml/min potrebujejo manjši začetni odmerek kinaprila (glejte poglavje 4.2). Tem bolnikom je treba odmerek povečevati glede na terapevtski odziv, delovanje ledvic pa jim je treba natančno kontrolirati, čeprav uvodne študije ne kažejo, da bi kinapril povzročil nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic. Redne kontrole kalija in kreatinina so del normalne zdravstvene oskrbe teh bolnikov. V kliničnih študijah pri hipertenzivnih bolnikih z enostransko ali obojestransko stenozo ledvične arterije so pri nekaterih bolnikih po zdravljenju z zaviralcem ACE opažali zvišanje sečnine v krvi in kreatinina v serumu. To je posebno verjetno pri bolnikih z insuficienco ledvic. Ta zvišanja so bila po prenehanju zdravljenja z zaviralcem ACE in/ali z diuretikom skoraj vedno reverzibilna. Če je prisotna tudi renovaskularna hipertenzija, obstaja večje tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje začeti pod natančnim zdravniškim nadzorstvom, z nizkimi odmerki in previdnim titriranjem odmerka. Ker lahko zdravljenje z diuretiki pripomore k opisanemu, je treba uporabo diuretikov v prvih tednih zdravljenja s kinaprilom prekiniti in kontrolirati delovanje ledvic.

Nekaterim bolnikom z hipertenzijo ali srčno napako brez bolezni ledvic sta se zvišala (>1.25 krat nad normalno vrednostjo) dušik sečnine v krvi in kreatinin v serumu. Zvišanje je bilo po navadi blago in prehodno, zlasti če je bil kinapril uporabljen sočasno z diuretikom. Pri bolnikih, ki so prejeli monoterapijo s kinaprilom, so zvišanje sečnine v krvi opazili pri 2 % in kreatinina v serumu pri 2 %; pri tistih, ki so prejeli kombinacijo kinaprila in hidroklorotiazida, pa so zvišanje sečnine v krvi opazili pri 4 % in kreatinina v serumu pri 3 %. Ta zvišanja so verjetnejša pri bolnikih z že obstoječo okvaro ledvic. Potrebno utegne biti zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve uporabe diuretika in/ali kinaprila.

### *Presaditev ledvice*

Pri bolnikih, ki so jim pred kratkim presadili ledvico, ni izkušenj z uporabo kinaprila. Zdravljenje teh bolnikov s kinaprilom zato ni priporočljivo.

### *Okvarjeno delovanje jeter*

Kinapril/hidroklorotiazid je treba uporabljati previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali napredujočo boleznijo jeter, kajti zdravljenje s tiazidi lahko povzroči majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov, te pa lahko sprožijo jetrno komo. Kinapril se hitro deesterificira v kinaprilat (dikislino kinaprila, ki je glavni presnovek); ta je v študijah pri človeku in na živalih močan zaviralec angiotenzinske konvertaze. Presnova kinaprila je normalno odvisna od jetrne esteraze. Koncentracija kinaprilata je zaradi okvarjene deesterifikacije kinaprila zmanjšana pri bolnikih z alkoholno cirozo.

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom in napreduje v fulminantno nekrozo jeter (v posameznih primerih usodna). Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, katerim se med prejetjem zaviralcev ACE pojavi zlatenica ali občutno zvišanje jetrnih encimov, morajo prenehati uporabljati zaviralec ACE in potrebujejo ustrezno zdravstveno spremljanje.

#### *Imunske reakcije na zdravilo/anafilaktoidne reakcije*

**Desenzibilizacija:** Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kože/krilcev, so se pojavile življenjske ogrožujoče anafilaktoidne reakcije. Pri istih bolnikih so te reakcije preprečili, če začasno niso uporabili zaviralcev ACE, vendar so se po nenamerni ponovni izpostavljenosti znova pojavile.

Med uporabo tiazidov so bili opisani Stevens-Johnsonov sindrom in poslabšanja ali aktivacije sistemskega eritematoznega lupusa.

#### *Angioedem*

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci angiotenzinske konvertaze, je bil opisan angioedem. Če se pojavi laringealni stridor ali angioedem obraza, jezika ali glotisa, je treba zdravljenje takoj prekiniti, bolnika zdraviti v skladu s sprejeto medicinsko doktrino in ga skrbno opazovati, dokler oteklina ne izgine. V primerih, ko je oteklina omejena na obraz in ustnice, se stanje praviloma popravi brez zdravljenja; za ublažitev simptomov so lahko koristni antihistaminiki. Angioedem, povezan s prizadetostjo larinksa, je lahko smrten. Če gre za prizadetost jezika, glotisa ali grla, pri kateri je verjetna zapora dihal, je treba takoj uporabiti ustrezno zdravljenje, npr. podkožno raztopino adrenalina 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml). Bolnik mora biti pod strogim zdravniškim nadzorom, dokler simptomi popolnoma in trajno ne izginejo.

Angioedem morda bolj ogroža bolnike z anamnezo angioedema, nepovezanega z uporabo zaviralcev ACE (glejte poglavje 4.3).

#### *Intestinalni angioedem*

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, je bil opisan intestinalni angioedem. Klinično so imeli ti bolniki bolečine v trebuhu (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju); v nekaterih primerih ni bilo anamneze angioedema obraza, raven esterase C-1 pa je bila normalna. Angioedem so diagnosticirali s postopki, ki so vključevali računalniško tomografsko slikanje ali ultrazvok trebuha, ali med operacijo; simptomi so minili po prenehanju uporabe zaviralca ACE. Intestinalni angioedem je treba vključiti v diferencialno diagnostiko bolnikov, ki prejemajo zaviralce ACE in se jim pojavijo bolečine v trebuhu.

#### *Etnične razlike*

Opisano je, da je pogostnost angioedema pri prejemnikih zaviralcev ACE večja med bolniki črne rase kot med bolniki drugih ras.

Zavedati se je treba tudi, da so imeli v kontroliranih kliničnih preskušanjih zaviralci ACE pri bolnikih črne rase manjši vpliv na krvni tlak kot pri bolnikih ostalih ras.

#### *Hemodializa in afereza LDL*

Pri bolnikih, hemodializiranih z uporabo visokopretočnih poliakrilonitrilnih ("AN69") membran, obstaja v primeru zdravljenja z zaviralci ACE zelo velika verjetnost za anafilaktoidne reakcije. Zato se je tej kombinaciji treba izogniti, bodisi z uporabo drugih antihipertenzivnih zdravil bodisi drugih membran za hemodializo. Podobne reakcije so opažali med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstranovim sulfatom. Zato se tega načina ne sme uporabljati pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE.

#### *Motnje elektrolitov v serumu*

Bolnike, ki prejemajo kombinacijo kinapril/hidroklorotiazid, je treba kontrolirati glede kliničnih znakov neravnovesja tekočine in elektrolitov, povzročenih s tiazidi. Takšnim bolnikom je treba redno kontrolirati elektrolite v serumu (še zlasti natrij in kalij). Kinapril zavira nastajanje aldosterona, zato lahko njegova kombinacija s hidroklorotiazidom minimalizira z diuretikom povzročeno hipokaliemijo.

Nasprotujoča si učinka kinaprila in hidroklorotiazida na kalij v serumu se pri številnih bolnikih približno uravnovežita, tako da ni opaznega učinka na kalij v serumu. Pri drugih bolnikih pa lahko prevlada en ali drug učinek in nekateri bolniki lahko vseeno potrebujejo dodatke kalija. Uvodoma in pozneje je treba v ustreznih presledkih kontrolirati elektrolite v serumu, da bi ugotovili morebitno neravnovesje elektrolitov.

Tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija. Pri nekaterih bolnikih, ki so dolgo časa prejeli tiazide, so opazili patološke spremembe obščitničnih žlez s hiperkalcemijo in hipofosfatemijo. Resnejših zapletov hiperparatiroidizma (ledvičnih kamnov, resorpcije kosti in peptičnih razjed) niso opazili.

Edematoznim bolnikom se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in po navadi ne zahteva zdravljenja.

Pred preiskavami delovanja obščitnic je treba uporabo tiazidov prekiniti.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija z urinom; posledica je lahko hipomagneziemija (glejte poglavje 4.5).

#### *Druge presnovne motnje*

Tiazidni diuretiki pogosto zmanjšajo toleranco za glukozo in povečajo koncentracijo holesterola, trigliceridov in sečne kisline v serumu. Ti učinki so po navadi majhni, a pri dovzetnih bolnikih se lahko pojavita manifestni protin ali manifestna sladkorna bolezen.

#### *Hipokaliemija*

Nasprotno je bilo zdravljenje s tiazidnimi diuretiki povezano s hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo. Te motnje so se včasih pokazale z eno ali več od naslednjih motenj: suhostjo ust, žejo, šibkostjo, letargijo, zaspanostjo, nemirom, bolečinami ali krči v mišicah, mišično utrujenostjo, hipotenzijo, oligurijo, tahikardijo, navzeo, zmedenostjo, konvulzijami in bruhanjem. Hipokaliemija lahko tudi senzibilizira ali čezmerno poveča odziv srca na toksične učinke digitalisa. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in bolnikih, ki sočasno prejemajo kortikosteroide ali adrenokortikotropni hormon (ACTH) (glejte poglavje 4.5).

#### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, vključno s kinaprilom, so opažali zvišanje kalija v serumu. Pojav hiperkaliemije med drugim ogroža bolnike z insuficienco ledvic, sladkorno boleznijo, uporabnike diuretikov, ki varčujejo s kalijem, uporabnike kalijevih dodatkov ali nadomestkov soli s kalijem ter uporabnike drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v serumu (npr. heparin). Skrbno je treba razmisliti o sočasni uporabi zdravil, ki lahko zvišajo koncentracijo kalija v serumu. Bolnikom je treba naročiti, naj ne uporabljajo dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, je priporočljivo, da bolniku redno kontrolirate kalij v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### *Hipoglikemija in sladkorna bolezen*

Sladkornim bolnikom lahko zaviralci ACE povečajo občutljivost za insulin; zaviralci ACE so bili pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, povezani s hipoglikemijo. Urejenost glikemije je treba natančno spremljati, še zlasti v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.5).

#### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Zaviralci ACE so bili pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo redko povezani z nevtropenijo, agranulocitozo, trombocitopenijo, anemijo in depresijo kostnega mozga; pogostejše pa so bile te spremembe pri bolnikih z okvaro ledvic, zlasti če so imeli tudi vezivnotkivno bolezen in so bili sočasno zdravljeni z imunosupresivi, alopurinolom, prokainamidom ali drugimi zdravili, ki jih lahko spremljata nevtropenija in/ali agranulocitoza. Bolnikom je treba naročiti, da morajo takoj povedati za vsak znak okužbe (npr. vnetje žrela, zvišano telesno temperaturo), kajti to je lahko znak nevtropenije (glejte poglavje 4.5).

Med zdravljenjem s kinaprilom je bila v redkih primerih opisana agranulocitoza. Tako kot med uporabo drugih zaviralcev ACE je treba pri bolnikih s kolagensko žilno boleznijo in/ali boleznijo ledvic razmisliti o kontrolah bele krvne slike.

#### *Operacije/anestezija*

Med velikimi operacijami ali med anestezijo z zdravili, ki povzročijo hipotenzijo, lahko kinapril blokira nastajanje angiotenzina II sekundarno po kompenzacijskem sproščanju renina. Hipotenzijo, nastalo zaradi tega mehanizma, je mogoče odpraviti s povečanjem volumna.

#### *Akutna kratkovidnost in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem*

Sulfonamid hidroklorotiazid lahko povzroči idiosinkratično reakcijo s posledično akutno kratkovidnostjo in sekundarnim glavkomom z zaprtim zakotjem. Med simptomi so nenadno nastalo poslabšanje ostrine vida ali bolečina v očesu; praviloma se pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po uvedbi zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je prenehanje uporabe hidroklorotiazida, čim je mogoče. Če ostane očesni tlak neobvladan, je treba razmisliti o takojšnjem konzervativnem ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamid ali penicilin.

#### *Litij*

Litija se na splošno ne sme uporabljati skupaj z diuretiki. Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in prinašajo veliko tveganje za toksične učinke litija (glejte poglavje 4.5).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### *Tetraciklin in druga zdravila, ki medsebojno delujejo z magnezijem*

Pri zdravih prostovoljcih je kinapril zaradi prisotnosti magnezijevega karbonata v pripravku med sočasno uporabo s tetraciklinom zmanjšal absorpcijo tetraciklina za 28 do 37 %. Sočasni uporabi s tetraciklinom se je treba izogniti. To medsebojno delovanje mora zdravnik upoštevati, če sočasno predpiše kinapril in tetraciklin.

#### *Sredstva, ki zvišujejo kalij v serumu*

Kinapril/hidroklorotiazid vsebuje tiaziden diuretik, ki poveča izločanje kalija v urinu, obenem pa vsebuje tudi zaviralec ACE, ki z znižanjem koncentracije aldosterona ohranja kalij. Rutinsko dodajanje diuretikov, ki ohranjajo kalij, ali dodatkov kalija ni priporočljivo, ker lahko povzroči zvišanje kalija v serumu.

#### *Drugi diuretiki*

Kombinacija kinapril/hidroklorotiazid vsebuje diuretik. Sočasna uporaba dodatnega diuretika ima lahko aditiven učinek. Poleg tega se lahko bolnikom, ki dobivajo diuretike, (zlasti bolnikom s pomanjkanjem tekočine in/ali soli) po začetku zdravljenja z zaviralcem ACE ali povečanju odmerka krvni tlak čezmerno zniža.

#### *Druga antihipertenzivna zdravila*

Med uporabo kombinacije kinapril/hidroklorotiazid skupaj z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, npr. z nitrati ali vazodilatatorji, se lahko pojavi aditiven učinek ali potenciacija.

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, blokatorjev receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

#### *Operacije/anestezija*

Podatkov, ki bi kazali na medsebojno delovanje kinaprila in anestetikov, ki povzročajo hipotenzijo, ni. Vendar je pri bolnikih z velikimi operacijami ali anestezijo potrebna previdnost, kajti zaviralci ACE

lahko sekundarno, zaradi kompenzacijskega sproščanja renina blokirajo nastajanje angiotenzina II. To lahko povzroči hipotenzijo, ki jo je mogoče odpraviti z volumsko ekspanzijo (glejte poglavje 4.4).

Tiazidi lahko zmanjšajo arterijski odziv na noradrenalin. V primeru nujne operacije je treba predanestetike in anestetike uporabiti v manjših odmerkih. Tiazidi lahko povečajo odziv na tubokurarin.

#### *Litij*

Litija se na splošno ne sme uporabljati skupaj z diuretiki. Diuretiki zmanjšajo ledvični očistek litija in prinašajo veliko tveganje toksičnih učinkov litija. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali litij in zaviralce ACE, so bili opisani povečana koncentracija litija v serumu in simptomi toksičnosti litija, ki so posledica izplavljanja natrija s temi zdravili. Med uporabo zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis se tveganje toksičnih učinkov litija lahko poveča.

Zdravilo Kinapril/hidroklorotiazid Actavis je treba uporabljati previdno in potrebne so pogoste kontrole koncentracije litija v serumu.

*Amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ali stimulirajoča odvajala*

Hidroklorotiazid lahko poveča neravnovesje elektrolitov, zlasti hipokaliemijo.

#### *Nesteroidna protivnetna zdravila*

Uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko pri nekaterih bolnikih zmanjša diuretični, natriuretični in antihipertenzivni učinek diuretikov zanke, diuretikov, ki ohranjajo kalij, in tiazidnih diuretikov ter lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Zato je treba bolnike med sočasno uporabo kombinacije kinapril/hidroklorotiazid in nesteroidnih protivnetnih zdravil skrbno kontrolirati, da bi ugotovili, ali je dosežen želeni učinek kombinacije kinapril/hidroklorotiazid. Poleg tega je opisano, da imajo nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE aditiven učinek na zvišanje kalija v serumu, delovanje ledvic pa se lahko zmanjša. Ti učinki so načeloma reverzibilni in se pojavijo predvsem pri bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic. Redko se pojavi akutna odpoved ledvic, zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, npr. pri starejših ali dehidriranih bolnikih. Bolniki morajo biti ustrezno hidrirani. Po začetku sočasnega zdravljenja in občasno med zdravljenjem jim je treba kontrolirati delovanje ledvic.

*Alopurinol, citostatiki in imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ali prokainamidi*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE lahko poveča tveganje za levkopenijo.

*Alkohol, barbiturati ali narkotiki*

Obstaja tveganje za nastanek ortostatske hipotenzije.

*Zdravila, povezana s torsades de pointes*

Zaradi tveganja za hipokaliemijo je potrebna previdnost med sočasno uporabo hidroklorotiazida z zdravili kot so digitalisovi glikozidi ali agenti, povezanimi s torsades de pointes.

*Antacidi*

Antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost kinapril/hidroklorotiazida.

*Antidiabetična zdravila (peroralna antidiabetična zdravila in insulin)*

Sladkornim bolnikom lahko zaviralci ACE povečajo občutljivost za insulin; zaviralci ACE so bili pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki ali insulinom, povezani s hipoglikemijo. Urejenost glikemije je treba natančno spremljati, še zlasti v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4).

*Presorski amini (npr. noradrenalin)*

Možen je manjši odziv na presorske amine, a ne tolikšen, da bi preprečil njihovo uporabo.

*Anionski izmenjevalci*



V prisotnosti anionskih izmenjevalcev, kakršna sta holestiramin ali holestipol, je absorpcija hidroklorotiazida okrnjena. Posamični odmerki izmenjevalcev vežejo hidroklorotiazid (do 85 %) in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavil do 43 %. Ta zdravila mora bolnik zato vzeti v presledku več ur.

#### *Druga zdravila*

Med sočasno uporabo kinaprila in propranolola, hidroklorotiazida, digoksina ali cimetidina ni bilo klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Sočasna uporaba kinaprila dvakrat na dan ni bistveno spremenila antikoagulantnega učinka posamičnega odmerka varfarina (merjenega s protrombinskim časom).

#### *Triciklični antidepressivi/antipsihotiki/anestetiki/narkotiki*

Sočasna uporaba določenih anestetikov, tricikličnih antidepressivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko dodatno zniža krvni tlak. Pojavi se lahko posturalna hipotenzija (glejte poglavje 4.4).

#### *Simpatikomimetiki*

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE.

#### *Heparin*

Koncentracija kalija v serumu se lahko zviša.

#### *Kalcijeve soli*

Zaradi manjšega izločanja kalcija se lahko med sočasno uporabo tiazidnih diuretikov koncentracija kalcija v serumu zviša.

#### *Srčni glikozidi*

Hipokaliemijo zaradi tiazidov spremlja večje tveganje za toksične učinke digitalisa.

*Sulfonamidne diuretike* mora bolnik vzeti vsaj eno uro pred tem zdravilom ali od štiri do šest ur po njem.

#### *Trimetoprim*

Trimetoprim (ki ima amiloridu podoben vpliv na distalne tubule) lahko med sočasno uporabo z zaviralci ACE in tiazidi sproži hiperkaliemijo.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

#### *Zaviralci ACE*

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki izsledki o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončni, toda majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, za katere je dokazana varna uporaba med nosečnostjo. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba končati takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravilo, če je primerno.

Znano je, da ima izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju pri človeku toksične učinke na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti zaviralcu ACE, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Dojenčke, katerih matere so jemale zaviralce ACE, je treba natančno kontrolirati glede hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### *Hidroklorotiazid*

Izkušenj s hidroklorotiazidom med nosečnostjo je malo, še zlasti v prvem trimesečju. Študij na živalih ni dovolj. Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Glede na farmakološki mehanizem delovanja hidroklorotiazida je možno, da hidroklorotiazid med drugim in tretjim trimesečjem poslabša fetoplacentno perfuzijo ter pri plodu in novorojenčku povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje ravnovesja elektrolitov in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje gestacijskih edemov, gestacijske hipertenzije ali preeklampsije; obstaja namreč tveganje zmanjšanega volumna plazme in hipoperfuzije placente, brez ugodnega vpliva na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v tistih redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti nobenega drugega zdravila.

### Dojenje

#### *Kinapril*

Maloštevilni farmakokinetični podatki kažejo zelo nizko koncentracijo v materinem mleku (glejte poglavje 5.2). Takšna koncentracija verjetno klinično ni pomembna. Kljub temu zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis med obdobjem dojenja ni priporočljivo uporabljati v primeru nedonošenčkov in prvih nekaj tednov po porodu, ker obstaja hipotetično tveganje za srčno-žilne in ledvične učinke in ker kliničnih izkušenj ni dovolj.

Če je dojenček že starejši, pride uporaba zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis pri noseči materi v poštev, če je zdravilo za mater potrebno in ob kontroliranju otroka glede morebitnih neželenih učinkov.

### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se pri človeku v majhni količini izloča v materinem mleku. Veliki odmerki tiazidov, ki povzročijo močno diurezo, lahko zavrejo nastajanje mleka. Zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis ni priporočljivo uporabljati med obdobjem dojenja. Če je zdravilo Kinapril/hidroklorotiazid Actavis uporabljen med obdobjem dojenja, je treba uporabljati čim nižje odmerke.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Pri vožnji motornih vozil in upravljanju s stroji je treba upoštevati, da se občasno lahko pojavi omotica ali utrujenost, še posebej na začetku zdravljenja.

## **4.8 Neželeni učinki**

Med zdravljenjem s kinaprilom/hidroklorotiazidom so zabeležili in poročali naslednje neželene učinke z navedenimi pogostnostmi: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), ni znano (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistemi</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinki</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	Pogosti	bronhitis, okužbe zgornjih dihal, faringitis <sup>#</sup> , rinitis <sup>#</sup>
	Občasni	virusne okužbe, okužbe sečil, sinusitis
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	Ni znano	agranulocitoza <sup>##</sup> , hemolitična anemija <sup>##</sup> , nevtropenija <sup>##</sup> , trombocitopenija <sup>#</sup> , ezinofilija <sup>#</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	Ni znano	anafilaktična reakcija <sup>#</sup>
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	Pogosti	hiperkaliemija <sup>##</sup> , protin <sup>#</sup> , hiperurikemija <sup>#</sup>
	Občasni	zmanjšana toleranca za glukozo

<b>Psihiatrične motnje</b>	Pogosti	nespečnost <sup>#</sup>
	Občasni	stanje zmedenosti <sup>#</sup> , depresija <sup>#</sup> , živčnost <sup>#</sup>
<b>Bolezni živčevja</b>	Pogosti	omotica <sup>#</sup> , glavobol <sup>#</sup> , nespečnost <sup>#</sup>
	Občasni	tranzitorna ishemična ataka <sup>#</sup> , sinkopa <sup>#</sup> , parestezije <sup>#</sup> , disgevizija <sup>#</sup>
	Redki	motnje ravnotežja
	Ni znano	cerebrovaskularni dogodek <sup>#</sup>
<b>Očesne bolezni</b>	Občasni	ambliopija <sup>#</sup>
	Zelo redki	zamegljen vid <sup>#</sup>
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	Občasni	vertoglavica <sup>#</sup> , tinitus <sup>#</sup>
<b>Srčne bolezni</b>	Pogosti	angina pectoris <sup>##</sup> , tahikardija <sup>#</sup> , palpitacije <sup>#</sup> , miokardni infarkt <sup>#</sup>
	Ni znano	aritmija
<b>Žilne bolezni</b>	Pogosti	vazodilatacija <sup>#</sup>
	Občasni	hipotenzija <sup>#</sup>
	Ni znano	ortostatska hipotenzija <sup>#</sup>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	Pogosti	kašelj <sup>#</sup>
	Občasni	dispneja <sup>#</sup> , suha usta
	Redki	eozinofilni pnevmonitis <sup>##</sup> , obstrukcija zgornjega dela dihal zaradi angioedema <sup>#</sup> (ki je lahko usoden)
	Ni znano	bronhospazem <sup>#</sup>
<b>Bolezni prebavil</b>	Pogosti	bruhanje <sup>#</sup> , driska <sup>#</sup> , dispepsija <sup>#</sup> , bolečine v trebuhu <sup>#</sup> , navzea <sup>#</sup>
	Občasni	flatulenca <sup>#</sup> , suha usta <sup>#</sup>
	Redki	zaprtje, glositis
	Zelo redki	ileus <sup>#</sup> , angioedem tankega črevesja
	Ni znano	pankreatitis <sup>#</sup>
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	Ni znano	hepatitis <sup>#</sup> , holestatska zlatenica <sup>#</sup>
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Občasni	alopecija <sup>#</sup> , fotosenzibilnostna reakcija <sup>#</sup> , srbenje <sup>#</sup> , izpuščaj <sup>#</sup> , angioedem <sup>##</sup> , hiperhidroza <sup>##</sup>
	Redki	bolezni kože so lahko povezane s povišano telesno temperaturo, bolečinami v mišicah in sklepih (mialgija, artralgija, artritis), vnetjem krvnih žil (vaskulitis), psoriasi podoben dermatitis <sup>#</sup>
	Zelo redki	urtikarija <sup>#</sup>
	Ni znano	toksična epidermalna nekroliza <sup>#</sup> ,

		multiformni eritem <sup>#</sup> , eksfoliacijski dermatitis <sup>#</sup> , pemfigus <sup>#</sup> , purpura, Stevens-Johnsonov sindrom <sup>#</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	Pogosti	bolečine v hrbtu <sup>#</sup> , mialgija <sup>#</sup>
	Občasni	artralgija <sup>#</sup>
	Ni znano	sistemske eritematozne lupus
<b>Bolezni sečil</b>	Občasni	okvara ledvic <sup>#</sup> , proteinurija
	Ni znano	tubulointersticijski nefritis
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	Občasni	erektilna disfunkcija <sup>#</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Pogosti	utrujenost <sup>#</sup> , astenija <sup>#</sup> , bolečine v pljučih <sup>#</sup>
	Občasni	generalizirani edem <sup>##</sup> , pireksija <sup>#</sup> , periferni edemi <sup>#</sup>
	Ni znano	serositis
<b>Preiskave</b>	Pogosti	povečane vrednosti kreatina v krvi <sup>#</sup> , zvišane koncentracije sečnine v krvi <sup>#*</sup>
	Ni znano	zvišana raven holesterola v krvi <sup>#</sup> in trigliceridov v krvi <sup>#</sup> , znižanje vrednosti hematokrita <sup>#</sup> , zvišanje jeternih encimov, zvišanje bilirubina v krvi, zvišana raven antinuklearnih protiteles <sup>#</sup> , zvišana hitrost sedimentacije rdečih krvnih celic.

\* Takšna povečanja so verjetnejša pri bolnikih, ki sočasno prejemajo diuretike, kot pri tistih, ki prejemajo monoterapijo s kinaprilom.

Ta opažena povečanja med nadaljevanjem zdravljenja pogosto minejo.

# Neželene učinki, povezani s kinaprilsko sestavino, pogostnosti, opažene pri jemanju kinaprila/hidroklorotiazida.

## Neželene učinki, povezani s kinaprilsko sestavino, pogostnosti, opažene pri kinaprilu, neželeni učinki, nepovezani s sestavino zdravila Kinapril/hidroklorotiazid Actavis.

∞ Pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem G-6-PDH so bili opisani posamezni primeri hemolitične anemije.

*Biokemični izvidi:*

Elektroliti v serumu (Glejte poglavje 4.4)

Sečna kislina v serumu, glukoza, magnezij, na beljakovine vezani jod (PBI), preiskave delovanja obščitnic in kalcij: (glejte poglavje 4.4).

Hematološki test: (Glejte poglavje 4.4)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju kombinacije kinapril/hidroklorotiazid pri človeku ni podatkov.

Najverjetneje bi se kot klinična manifestacija pojavili simptomi, ki spremljajo preveliko odmerjanje kinaprila v monoterapiji, npr. huda hipotenzija; običajno zdravljenje te je intravensko infundiranje fiziološke raztopine.

Najpogostejši znaki in simptomi prevelikega odmerjanja hidroklorotiazida v monoterapiji so posledica izločanja elektrolitov (hipokaliemija, hipokloremija, hiponatriemija) in dehidracije zaradi čezmerne diureze. Če je bolnik dobil tudi digitalis, lahko hipokaliemija stopnjuje motnje srčnega ritma.

O zdravljenju prevelikega odmerjanja kombinacije kinapril/hidroklorotiazid ni specifičnih informacij.

Hemodializa in peritonealna dializa le malo vplivata na odstranjevanje kinaprila in kinaprilata.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno, v skladu s sprejeto medicinsko doktrino.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki. Oznaka ATC: C09BA06

Zdravilo Kinapril/hidroklorotiazid Actavis je fiksna kombinacija zaviralca ACE kinaprila in diuretika hidroklorotiazida. Sočasna uporaba teh dveh učinkovin zniža krvni tlak bolj kot uporaba vsake posamične učinkovine v monoterapiji. Tako kot vsi zaviralci ACE lahko tudi kinapril deluje proti izgubljanju kalija, povezanem s hidroklorotiazidom.

Kinapril je predzdravilo, ki se hidrolizira v aktivni presnovek kinaprilat. Kinaprilat močno in dolgotrajno zavre encim angiotenzinsko konvertazo (ACE) v plazmi in tkivih. ACE katalizira pretvorbo angiotenzina I v angiotenzin II, ki je močan vazokonstriktor. Zavrtje ACE zniža koncentracijo angiotenzina II in zmanjša izločanje aldosterona. Verjetno zavre tudi presnovo bradikininina. V kliničnih študijah se je kinapril izkazal za nevtralnega, kar zadeva lipide, in ni imel negativnega vpliva na presnovo glukoze. Kinapril zmanjša celoten periferni upor in upor ledvičnih arterij.

Praviloma ne povzroči klinično pomembnih sprememb ledvičnega pretoka krvi in hitrosti glomerularne filtracije. Kinaprilat zniža krvni tlak leže, sede in stoje. Največji učinek doseže od 2 do 4 ure po priporočenem odmerku. Pri nekaterih bolnikih je največje znižanje krvnega tlaka doseženo šele po 2 do 4 tednih zdravljenja. V eksperimentalnih modelih hipertenzije pri živalih so s kinaprilom ugotovili zmanjšanje hipertrofije levega prekata. Podatkov o obolevnosti ali umrljivosti ni.

Hidroklorotiazid je tiazidni diuretik in antihipertenziv, ki poveča aktivnost renina v plazmi. Hidroklorotiazid zmanjša ledvično reabsorpcijo elektrolitov v distalnih tubulih in poveča izločanje natrija, klorida, kalija, magnezija, hidrogenkarbonata in vode. Izločanje kalcija se lahko zmanjša. Sočasna uporaba kinaprila in hidroklorotiazida zniža krvni tlak bolj kot uporaba vsakega od njiju posamično v monoterapiji.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z blokatorjem receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in blokatorje receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in blokatorjev receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali blokatorjem receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Kinapril*

Biološka uporabnost aktivnega presnovka kinaprilata je od 30 do 40 % uporabljenega peroralnega odmerka kinaprila. Največjo koncentracijo v plazmi doseže po približno 2 urah. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo kinaprila, toda zelo velika vsebnost maščob v hrani jo lahko zmanjša. Približno 97 % zdravila je vezanega na beljakovine v plazmi. Razpolovni čas kinaprilata med večkratnim odmerjanjem je 3 ure. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 do 3 dneh. Kinaprilat se v glavnem izloči nespremenjen skozi ledvice. Njegov očistek je 220 ml/min.

Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic je razpolovni čas kinaprilata podaljšan in koncentracija kinaprilata v plazmi se zviša. Pri bolnikih z zelo okvarjenim delovanjem jeter se koncentracija kinaprilata zaradi zavrte hidrolize kinaprila zniža.

### *Dojenje*

Po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg kinaprila pri šestih doječih ženskah je bilo razmerje M/P (razmerje med mlekom in plazmo) za kinapril 0,12. Kinaprila 4 ure po odmerku niso odkrili v mleku. Koncentracija kinaprilata v mleku je bila ves čas nezaznavna (< 5 µg/l). Ocenjujejo, da bi dojen dojenček dobil 1,6 % materinega (za telesno maso korigiranega) odmerka kinaprila.

### *Hidroklorotiazid*

Biološka uporabnost je od 60 do 80 %. Diuretični učinek je opazen v 2 urah po uporabi, največji učinek pa je dosežen po približno 4 urah. Učinek se ohrani od 6 do 12 ur. Hidroklorotiazid se nespremenjen izloči skozi ledvice. Povprečni razpolovni čas v plazmi je od 5 do 15 ur.

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je razpolovni čas hidroklorotiazida podaljšan.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije o genotoksičnosti ali kancerogenosti kombinacije (kinapril/hidroklorotiazid) niso bile izvedene. Študije reproduktivne toksičnosti na podganah kažejo, da kinapril in/ali hidroklorotiazid nimata negativnih učinkov na plodnost in sposobnost razmnoževanja in da nista teratogena. Za zaviralce ACE kot skupino je dokazano, da so toksični za plod (povzročijo okvaro in/ali smrt ploda), če so uporabljeni v drugem ali tretjem trimesečju.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### *Jedro tablete*

težki magnezijev subkarbonat  
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat  
predgelirani škrob (koruzni)

premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

*Filmska obloga*

hidroksipropilceluloza  
hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
makrogol  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omoti: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Vsebniki za tablete: Vsebnik shranjujte tesno zaprt.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti (aluminij/poliamid/PVC): 10, 14, 30, 50 in 100 tablet

Vsebnik za tablete (polipropilen): 100 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Islandija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/10/00842/001 (10 mg/12,5 mg, 30 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/002 (10 mg/12,5 mg, 10 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/003 (10 mg/12,5 mg, 14 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/004 (10 mg/12,5 mg, 50 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/005 (10 mg/12,5 mg, 100 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/006 (10 mg/12,5 mg, 100 tablet, vsebnik)

H/10/00842/007 (20 mg/12,5 mg, 30 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/008 (20 mg/12,5 mg, 10 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/009 (20 mg/12,5 mg, 14 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/010 (20 mg/12,5 mg, 50 tablet, pretisni omoti)

H/10/00842/011 (20 mg/12,5 mg, 100 tablet, pretisni omoti)  
H/10/00842/012 (20 mg/12,5 mg, 100 tablet, vsebnik)  
H/10/00842/013 (20 mg/25 mg, 30 tablet, pretisni omoti)  
H/10/00842/014 (20 mg/25 mg, 10 tablet, pretisni omoti)  
H/10/00842/015 (20 mg/25 mg, 14 tablet, pretisni omoti)  
H/10/00842/016 (20 mg/25 mg, 50 tablet, pretisni omoti)  
H/10/00842/017 (20 mg/25 mg, 100 tablet, pretisni omoti)  
H/10/00842/018 (20 mg/25 mg, 100 tablet, vsebnik)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 26.01.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 21.03.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.11.2014