

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ACCUPRO 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ACCUPRO 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen
ACCUPRO 20 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5, 10 tai 20 mg kinapriilia (kinapriilihydrokloridina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg: Ruskea, soikea (9,7 x 4,5 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 5.

10 mg: Ruskea, kolmiomainen (9,7 x 9,5 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 10.

20 mg: Ruskea, pyöreä (halkaisija 8,9 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 20.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, jos tilannetta ei saada hallintaan digitalis- ja/tai diureettihoidolla.

Suositus: Hypertensiossa ja sydämen vajaatoiminnassa, joihin liittyy munuaisten vajaatoimintaa, hoito suositellaan aloitettavaksi sairaalassa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos sovitetaan yksilöllisesti.

Essentiaalinen hypertensio

Monoterapia: Suositeltu aloitusannos on 10 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tämän jälkeen muuttaa hoitovasteen mukaan. Tavallinen ylläpitoannos on 20 mg vuorokaudessa. 40 mg:n vuorokausiannosta ei tulisi ylittää. Accupro voidaan ottaa joko kerta-annoksena tai jaettuna kahteen antokertaan. Useimpia potilaita voidaan hoitaa yhdellä päivittäisellä annoksella.

Samanaikainen diureettihoito: Aluksi annetaan 5 mg verenpaineen alenemisasteen määrittämiseksi. Tämän jälkeen annos sovitetaan edellä kuvatulla tavalla, niin että saadaan optimaalinen hoitovaste (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta/iäkkäät potilaat (> 65 v):

Katso kohta 4.4. Farmakokineettisten tietojen mukaan kinapriilin eliminaatio riippuu munuaistoiminnan tasosta. Aloitusannokseksi suositellaan 5 mg kinapriilia potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on yli 30 ml/min, ja 2,5 mg kinapriilia potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min. Jos aloitusannos on hyvin siedetty, kinapriilia voidaan antaa seuraavasta päivästä lähtien kahdesti vuorokaudessa. Jos hypotensio ei ole vaikea eikä munuaisten toiminta heikentynyt merkittävästi, annosta voidaan suurentaa viikon välein klinisen ja hemodynaamisen vasteen mukaan.

Accupro-tablettien aloitusannosta tulee pienentää, kun hoidetaan potilaita, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, sillä kreatiniinipuhdistuman huonontuessa kinapriilaatin puoliintumisaika pitenee. Tämä tulee ottaa huomioon myös hoidettaessa iäkkäitä potilaita, koska munuaisten toiminta yleensä huononee iän myötä.

Suosittelut aloitusannokset:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	4.2.1.1 Suurin suositeltu aloitusannos (mg)
> 60	10
30–60	5
10–30	2,5
< 10	*

*Tähän mennessä kertyneet kokemukset eivät riitä spesifisten annostussuosittelujen antamiseen näille potilaille.

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

Aluksi annetaan yksi 2,5 mg:n annos, minkä jälkeen tarkkaillaan, ilmaantuuko potilaalle hypotensioon viittaavia oireita. Samanaikaisesti annetun diureetti- ja/tai sydänglykosidihoidon kanssa annos voidaan tarvittaessa nostaa 40 mg:aan päivässä ja antaa joko kerta-annoksena tai kahteen antokertaan jaettuna. Tehokas hoitotulos saadaan tavallisesti annoksella 20–40 mg päivässä muuhun hoitoon yhdistettynä.

Lapset

Kinapriilin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilaille ei ole vahvistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys kinapriilille tai valmisteeseen jollekin apuaineelle. Aikaisemman ACE:n estäjälääkityksen aikana todettu angioneuroottinen edeema. Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjiä saaneilla potilailla, mukaan lukien 0,1 %:lla kinapriilia saaneista potilaista. Jos kurkunpään stridorია tai kasvojen, kielen tai ääninelimen (glottis) angioedeemaa ilmenee, kinapriilihoito on keskeytettävä heti, potilasta on hoidettava asianmukaisesti ja seurattava tarkoin, kunnes turvotus häviää. Jos vain kasvot ja huulet ovat turvonneet, tila yleensä korjaantuu itsestään, ja oireita voidaan lievittää antihistamiineilla. Kurkunpään kohdistuva angioedeema voi johtaa kuolemaan. Jos angioedeema kohdistuu kieleen, äänielimeen tai

kurkunpäähän ja todennäköisesti tukkii hengitystiet, potilaalle on annettava hätäensiapua, johon kuuluu muun muassa heti ihon alle ruiskutettava adrenaliiniliuos 1:1000 (0,3–0,5 ml).

Angioedeeman ilmaantuvuus ACE:n estäjähoidon aikana on suurempi mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Lisäksi kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ACE:n estäjien vaikutus verenpaineeseen on ollut vähäisempi tummaihoisilla potilailla kuin muilla.

Angioedeeman riski ACE:n estäjähoidon aikana voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, joka ei ole liittynyt ACE:n estäjähoitoon.

Suoliston angioedeema: Suoliston angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjillä hoidetuilla potilailla. Näille potilaille ilmeni vatsakipua (johon saattoi liittyä pahoinvointia tai oksentelua). Osalla näistä potilaista ei ollut anamneesissa kasvojen angioedeemaa ja heidän C1-esteraasitasonsa olivat normaalit. Angioedeeman diagnosointimenetelminä käytettiin mm. vatsan alueen tietokonetomografiaa ja ultraäänitutkimusta tai angioedeema todettiin leikkauksessa. Angioedeeman oireet hävisivät, kun ACE:n estäjähoito lopetettiin. Jos ACE:n estäjällä hoidetulle potilaalle siis ilmenee vatsakipua, erotusdiagnoosissa on otettava huomioon suoliston angioedeeman mahdollisuus.

Anafylaksia muistuttavat reaktiot

Siedätyshoito: Pistiäissiedätyksen aikana ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on ilmennyt hengenvaarallisia anafylaksia muistuttavia reaktioita. Reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin tilapäisesti, mutta ne uusiutuivat, kun potilas altistui pistiäisten myrkyille tahattomasti uudestaan.

LDL-afereesi: Anafylaksia muistuttavia reaktioita on ilmoitettu tulleen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa LDL-afereesihoitoa.

Hemodialyysi: Kliinisen näytön mukaan potilaille, joiden hemodialyysissä käytetään hyvin läpäiseviä dialyysikalvoja (kuten polyakryylnitriilikalvoja) ja jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjiä, ilmenee todennäköisesti anafylaksia muistuttavia reaktioita. Tällaista yhdistelmää olisi siis vältettävä joko käyttämällä jotain muuta verenpainelääkettä tai toisenlaista hemodialyysikalvoa.

Hypotensio

Oireista hypotensiota on vain harvoin todettu komplisoitumattomilta verenpainepotilailta, jotka saavat kinapriilia. ACE:n estäjähoito voi kuitenkin aiheuttaa sitä potilaille, joilla on suola- tai veritilavuusvaje. Tällaisia potilaita ovat esimerkiksi ne, jotka ovat aiemmin saaneet nesteenpoistolääkkeitä, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota tai jotka saavat dialyysihoidoa.

Potilaille, jotka saavat diureetteja jo kinapriilihoidon aloitushetkellä, voi kehittyä oireinen hypotensio. Diureettilääkitys olisi mahdollisuuksien mukaan lopetettava 2–3 päivän ajaksi ennen kinapriilihoidon aloittamista. Jos verenpaine ei pysy hallinnassa pelkällä kinapriiililla, diureettien käyttö on aloitettava uudestaan. Jos diureettihoitoa ei voi keskeyttää, kinapriilihoito on aloitettava tavanomaista pienemmällä annoksella (ks. kohta 4.5).

Jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja siten liiallisen hypotension riski, kinapriilihoito on aloitettava suositusannoksella tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa. Tällaista potilasta on seurattava tarkoin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan ja aina kun kinapriiliannosta suurennetaan.

Jos oireista hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava makuuasentoon ja hänelle on annettava tarvittaessa tavallista natriumkloridiliuosta laskimoon. Ohimenevä verenpainetta liiallisesti alentava

vaste ei ole vasta-aihe lisäannoksille. Tällöin olisi kuitenkin harkittava kinapriilin tai muun samanaikaisesti annettavan diureetin annoksen pienentämistä.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjiin on vain harvoin yhdistetty agranulosytoosi ja luuydinsuppressio, kun on hoidettu potilaita, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Nämä haittavaikutukset on sen sijaan yhdistetty useammin potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoiminta, erityisesti jos heillä on lisäksi jokin verisuonten kollageenisairaus. Agranulosytoosia on ilmoitettu vain harvoin kinapriilihoidon aikana. Kuten muussakin ACE:n estäjähoidossa, valkosolumääriä on seurattava potilailta, joilla on jokin verisuonten kollageenisairaus ja/tai munuaissairaus.

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Heikentynyt munuaistoiminta

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisen vuoksi herkkien yksilöiden munuaisten toiminta odotettavasti muuttuu. Lääkittäessä vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joilla munuaisten toiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta, hoitoon ACE:n estäjillä (myös kinapriililla) voi liittyä oliguriaa ja/tai etenevä atsetemia ja joissakin harvinaisissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja/tai kuolema.

Kinapriilaatin puoliintumisaika pitenee, kun kreatiinipuhdistuma pienenee. Jos potilaan kreatiinipuhdistuma on alle 60 ml/min, kinapriilin aloitusannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Näitä potilaita hoidettaessa annostusta on suurennettava hoitovasteen perusteella ja munuaistoimintaa on seurattava tarkoin.

Joillakin verenpainetauti- tai sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ole entuudestaan ilmeistä munuaisverisuonten sairautta, veren urea- ja seerumin kreatiniiniarvot ovat suurentuneet, tavallisesti lievästi ja ohimenevästi. Näin on käynyt etenkin silloin, kun kinapriilia on annettu samanaikaisesti jonkin diureetin kanssa. Tällaiset vaikutukset ovat todennäköisempiä potilailla, joilla on jo entuudestaan munuaisten vajaatoiminta. Annostusta on ehkä pienennettävä ja/tai diureetin ja/tai kinapriilin käyttö lopetettava.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla verenpainetautipotilailla oli toisen munuaisvaltimon tai molempien munuaisvaltimoiden ahtauma, todettiin ACE:n estäjähoidon jälkeen suurentuneita veren urea- ja seerumin kreatiniiniarvoja joillakin potilailla. Arvot normalisoituivat lähes aina, kun ACE:n estäjien ja/tai diureettien käyttö lopetettiin. Tällaisten potilaiden munuaistoimintaa olisi seurattava ensimmäisten hoitoviikkojen ajan.

Heikentynyt maksan toiminta

Varovaisuutta on noudatettava kinapriilin ja diureetin yhteiskäytössä, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on etenevä maksasairaus, koska pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat nopeuttaa maksakooman kehittymistä. Kinapriilin metaboloituminen kinapriilaatiksi riippuu normaalisti maksan esteraaseista. Kinapriilaattipitoisuudet ovat pienentyneet alkoholikirroosia sairastavien elimistössä, koska näillä potilailla kinapriilin de-esterifikaatio on heikentynyt.

Hyperkalemia ja kaliumia säästävät diureetit

Kuten muilla ACE:n estäjillä, jo pelkkä kinapriilihoito voi suurentaa seerumin kaliumpitoisuuksia. Kinapriilin ja tiatsididiureettien samanaikaisessa annossa kinapriili voi vähentää viimeksi

mainittujen aiheuttamaa hypokalemiaa. Kinalapriilia ei ole tutkittu samanaikaisessa hoidossa kaliumia säästävien diureettien kanssa. Koska on riski, että seerumin kaliumpitoisuus suurenee entisestään, yhdistelmähoito kaliumia säästävien diureettien kanssa olisi aloitettava varovasti ja potilaan seerumin kaliumtasoa olisi seurattava tarkoin (ks. alakohta *Hypotensio* edellä ja kohta 4.5).

Hypoglykemia ja diabetes

ACE:n estäjien käyttöön on liittynyt hypoglykemiaa lääkittäessä diabetespotilaita, jotka saavat insuliinihoitoa tai suun kautta annettavia hypoglykeemisiä lääkevalmisteita. Diabetespotilaat voivat tarvita tavanomaista tarkempaa seurantaa (ks. kohta 4.5).

Yskä

ACE:n estäjien (myös kinapriilin) käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyvän yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa, itsepintaista ja häviää hoidon loputtua. ACE:n estäjien aiheuttama yskä olisi otettava huomioon yskän erotusdiagnoosissa.

Kirurgia/anestesia

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas joutuu suureen leikkaukseen tai tarvitsee anestesiaa, koska ACE:n estäjien on osoitettu estävän angiotensiini II:n muodostusta, mikä johtuu kompensatorisesta reniinin vapautumisesta. Tämä voi aiheuttaa hypotensiota, joka voidaan hoitaa verivolyymia lisäämällä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diabeteslääkkeet. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö diabeteslääkkeiden (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet) kanssa voi voimistaa näiden vaikutusta ja suurentaa hypoglykemiariskiä. Tämä yhteisvaikutus voi esiintyä erityisesti yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa.

Diureetit. Kuten muussakin ACE:n estäjähoidossa, verenpaine voi toisinaan laskea liikaa kinapriilihoidon aloittamisen jälkeen hoidettaessa potilaita, jotka saavat myös diureetteja (erityisesti jos diureettihoito on aloitettu vasta äskettäin). Kinapriilin aloitusannoksen jälkeiset verenpainetta liikaa alentavat vaikutukset voidaan minimoida keskeyttämällä diureetin käyttö pariiksi päiväksi ennen kinapriilihoidon aloittamista. Jos diureettihoitoa ei voida keskeyttää, kinapriilin aloitusannosta on pienennettävä. Jos diureettihoitoa jatketaan, potilasta on tarkkailtava kahden tunnin ajan kinapriilin aloitusannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Litium. Reversiibeliä seerumin litiumpitoisuuden suurenemista ja litium-myrkytyksiä on havaittu yhtäaikaisten litiumin ja ACE:n estäjän käytön yhteydessä. Litiumia ja kinapriilia tulisi käyttää varoen yhdessä. Jos näiden lääkkeiden yhteiskäyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuuksia on seurattava.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID). ACE:n estäjien verenpainetta laskeva vaikutus voi heikentyä, kun niitä käytetään samanaikaisesti tulehduskipulääkkeiden kanssa (esim. selektiiviset COX-2 estäjät, asetyylisalisyylihappo (> 3 g/vrk), ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet).

Samanaikainen ACE:n estäjien ja tulehduskipulääkkeiden käyttö lisää munuaistoiminnan heikentymisen riskiä ja saattaa johtaa akuuttiin munuaisten vajaatoimintaan sekä hyperkalemiaan. Riski on erityisen suuri potilailla, joilla on jo ennestään munuaisten toimintahäiriö. Yhdistelmä tulee käyttää varoen erityisesti iäkkäiden potilaiden hoidoksi. Potilaiden tulisi olla riittävästi nesteytettyjä, ja munuaistoiminnan seurantaa tulee harkita yhdistelmälääkityksen aloituksen yhteydessä ja määräväleihin sen jälkeen.

Tetrasykliini ja muut magnesiumin kanssa yhteisvaikutuksia omaavat lääkeaineet. Accupro-tablettien sisältämä magnesiumsubkarbonaatti vähentää tetrasykliinin imeytymistä 28–37 %.

Seerumin kaliumpitoisuutta suurettavat lääkeaineet. ACE:n estäjänä kinapriili alentaa aldosteronitasoja, mikä puolestaan voi johtaa kaliumin retentioon. Siksi varovaisuutta on noudatettava kinapriilin samanaikaisessa annossa kaliumia säästävien diureettien (kuten spironolaktonin, triamterenin ja amiloridin), kaliumlisävalmisteiden tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden kanssa ja seerumin kaliumtasoja on seurattava (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjät läpäisevät istukan ja voivat vaurioittaa sikiötä sekä lisätä sikiön ja vastasyntyneen sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Kolmen ensimmäisen raskauskuukauden aikana käytettyinä ACE:n estäjien ei tiedetä aiheuttaneen haittaa alkion tai sikiölle, mutta mahdollisesta riskistä on kerrottava äidille. Jos potilas tulee raskaaksi kinapriilihoidon aikana, on hoito keskeytettävä mahdollisimman pian.

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden ajanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä.

Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3.)

Vastasyntyneillä on todettu hypotensiota, munuaisten vajaatoimintaa ja kallon hypoplasiaa, kun ACE:n estäjiä on käytetty toisen ja viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Äideillä on kuvattu esiintyneen lapsiveden niukkuutta, joka on luultavasti johtunut sikiön heikentyneestä munuaisten toiminnasta. Lapsiveden niukkuus voi aiheuttaa sikiölle raajakontraktuuria, kallon ja kasvojen epämuodostumia, keuhkojen hypoplastista kehitystä ja kasvun hidastumista. Vastasyntynyttä, joka on sikiöaikana altistunut ACE:n estäjille, on tarkkailtava huolellisesti verenpaineen, oligurian ja hyperkalemian suhteen. Jos oliguriaa ilmenee, vastasyntyneelle on annettava verenpainetta ja munuaisten verenvirtausta tukevaa hoitoa.

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Imetys:

Kinapriili kulkeutuu äidinmaitoon pieninä määrinä, joten varovaisuutta on noudatettava, kun Accupro-tabletteja määrätään imettäville äideille.

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet äidinmaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Accupro-tablettien käyttöä ei suositella imetyksen aikana, jos lapsi on keskosena syntynyt eikä ensimmäisinä viikkoina synnytyksen jälkeen, sillä on olemassa teoreettinen riski kardiovaskulaarisille ja munuaisiin kohdistuville vaikutuksille ja koska kliinistä käyttökokemusta ei ole riittävästi.

Vanhempia imeväisiä rintaruokkiville äideille voidaan harkita Accupro-tablettien käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kinapriili voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä etenkin hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa on esitetty Accupro-tablettien haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja ilmaantuvuuden mukaan.

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

<i>Veri ja imukudos</i>	Harvinaiset	Agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, neutropenia, trombositopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Harvinaiset	Anafylaksia muistuttava reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	Yleiset	Hyperkalemia
<i>Psyykkiset haitat</i>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Unettomuus Masennus, hermostuneisuus Sekavuus
<i>Hermosto</i>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Heitehuimaus, päänsärky, tuntoharhat Uneliaisuus, kiertohuimaus Neuropatia
<i>Silmät</i>	Melko harvinaiset	Näön heikkeneminen
<i>Sydän</i>	Melko harvinaiset	Angina pectoris, sydämentykytys, takykardia
<i>Verisuonisto</i>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Hypotensio Vasodilataatio Posturaalinen hypotensio, pyörtyminen, verisuonitulehdus
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Yleiset Harvinaiset	Yskä, hengenahdistus, nielutulehdus, riniitti Eosinofiilinen keuhkotulehdus, bronkospasmit, astman paheneminen
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Vatsakipu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, pahoinvointi, oksentelu Suun tai nielun kuivuminen, ilmavaivat, haimatulehdus Makuaistin muutokset
<i>Maksa ja sappi</i>	Harvinaiset	Maksatulehdus

<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset	Angioedeema, lisääntynyt hikoilu, kutina, ihottuma Hiustenlähtö, eksfoliatiivinen dermatiitti, pemfigus, valoherkkyysreaktio
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Yleiset Melko harvinaiset	Selkäkipu, lihaskipu Nivelkipu
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset	Virtsatieinfektio Munuaisten vajaatoiminta
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	Melko harvinaiset Harvinaiset	Impotenssi Gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Yleiset Melko harvinaiset Harvinaiset	Rintakipu, väsymys Turvotus (perifeerinen ja yleistynyt) Astenia
<i>Tutkimukset</i>	Yleiset	Seerumin kreatiniiniarvon suureneminen, virtsan urea-arvon suureneminen

4.9 Yliannostus

Mahdollisia ACE:n estäjän aiheuttamia yliannostuksen oireita ovat: verenpaineen lasku, reflektorinen takykardia, palpitaatiot ja mahdollisesti bradykardia, huimaus, levottomuus, tajunnan tason muutokset, yskä, hyperventilaatio, hyponatremia, hypokalemia ja munuaisvaikutukset.

Hoito: Tarvittaessa mahahuuhtelu, lääkehiilen anto.

Verenpaineen lasku: jalkojen kohottaminen, nopea laskimonsisäinen nesteytys natriumkloridiliuoksella. Tarvittaessa vasoaktiivisia lääkkeitä (mm. dopamiini- tai noradrenaliini-infuusio). Myös naloksonin on raportoitu estävän verenpaineen laskua. Muuten oireenmukainen hoito.

Hemodialyysi ja peritoneaalinen dialyysi eivät juurikaan vaikuta kinapriiliin ja kinapriilaatin eliminaatioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, **ATC-koodi:** C09AA06

Accupro-tabletit sisältävät kinapriilihydrokloridia. Imeydyttyään kinapriili hydrolysoituu kinapriilaatiksi (aktiivinen metaboliitti), joka on tehokas ja pitkävaikutteinen angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjä plasmassa ja kudoksessa. ACE katalysoi angiotensiini I:n muuttumista angiotensiini II:ksi, jolla on voimakas verisuonia supistava vaikutus.

Kinapriiliin vaikutusmekanismia ei ole vielä täysin selvitetty. Verenpainetta alentavan vaikutuksen arvellaan johtuvan pääasiassa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estosta, mikä lisää plasman reniiniaktiivisuutta ja pienentää plasman angiotensiini II:n ja aldosteronin pitoisuuksia. Toinen tehoon mahdollisesti myötävaikuttava mekanismi on bradykiniinin indusoima vasodilataatio. Kliinissä tutkimuksissa kinapriili on osoittautunut lipidineutraaliksi eikä sillä ole negatiivisia vaikutuksia sokeriaineenvaihduntaan.

Kinapriilaatti alentaa verenpainetta myös silloin, kun potilaan plasman reniinipitoisuus on pieni tai normaali. Kinapriilaatti alentaa verenpainetta sekä istuma- että pystyasennossa. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa tunnin kuluessa valmisteen ottamisesta ja enimmäisvaikutus saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua. Vaikutus kestää 24 tuntia suositusannoksia käytettäessä. Jotkut potilaat saattavat

kuitenkin tarvita jopa 2 viikon hoidon, ennen kuin saavutetaan tehokas verenpaineen lasku.

Vaikutus säilyy pitkäaikaishoidossa ilmantoleranssin kehittymistä.

Munuaisten verenvirtaus ja glomerulusfiltraatio pysyvät tavallisesti muuttumattomina ja munuaisten verisuonivastus pienenee.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien elimistössä kinapriili vähentää perifeeristä verisuonivastusta ja alentaa keskimääräistä valtimopainetta, systolista ja diastolista verenpainetta, keuhkovaltimokiilapainetta sekä suurentaa sydämen minuuttitulavuutta.

Accupro-tabletteja voidaan tarvittaessa käyttää yhdessä muiden verenpainetta alentavien aineiden kanssa. Samanaikainen hoito tiatsididiureeteilla ja/tai beetasalpaajilla lisää Accupron verenpainetta alentavaa vaikutusta.

5.2 Farmakokinetiikka

Kinapriili imeytyy noin 60-prosenttisesti. Samanaikainen ruoan nauttiminen ei vaikuta sen imeytymiseen, mutta erittäin rasvapitoinen ruoka saattaa kuitenkin heikentää imeytymistä. Suun kautta otetusta kinapriiliannoksesta 38 % muuttuu aktiiviseksi päämetaboliitiksi kinapriilaatiksi. Suun kautta otetun Accupro-annoksen jälkeen kinapriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua. Plasman proteiineihin se sitoutuu 97 prosenttisesti. Kinapriilaatin puoliintumisaika on 3 tuntia toistuvassa annossa. Vakaa tila saavutetaan 2–3 vuorokaudessa. Kinapriilaatti erittyy pääasiassa muuttumattomana munuaisten kautta. Puhdistuma on 220 ml/min. Kinapriilaatin puoliintumisaika saattaa pidentyä ja sen pitoisuus plasmassa suurentua, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Dialyysi ei vaikuta merkittävästi kinapriilin tai kinapriilaatin eliminaatioon.

Imetys:

Suun kautta annetun 20 mg:n kinapriilikerta-annoksen jälkeen kuudelta imettävältä äidiltä mitattu kinapriilin äidinmaito/plasma -suhde oli 0,12. Kinapriilia ei todettu äidinmaidossa 4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Kinapriilaatin pitoisuudet äidinmaidossa olivat mittaamattomissa (<5 mikrog/l) kaikkina mittausajankohtina. On arvioitu että rintaruokittu imeväinen voisi saada n. 1,6 % äidin painoon suhteutetusta kinapriiliannoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistutkimuksissa kinapriilin ei ole todettu aiheuttavan karsinogeenistä tai genotoksista riskiä ihmiselle. Kinapriili voi vaurioittaa sikiötä ja lisätä sikiön ja vastasyntyneen sairastuvuutta ja kuolleisuutta (ks. kohta 4.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti (5 mg tabletti: 38 mg, 10 mg tabletti: 76 mg, 20 mg tabletti: 33 mg)

Magnesiumstearaatti

Magnesiumsubkarbonaatti, raskas

Liivate

Krospovidoni

Hydroksiopropyyliselluloosa

Hypromelloosi

Makrogoli

Kandelillavaha

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

28 ja 98 tabl. läpipainopakkauksissa (polyamidi/alumiini/PVC)

100 tabl. muovipurkissa (HDPE).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

5 mg: 10770

10 mg: 10771

20 mg: 10772

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 19.8.1992

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 6.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2009