

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Accupro comp 10/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Accupro comp 20/12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää:

*Accupro comp 10/12,5 mg*: 10 mg kinapriilia (kinapriilihydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

*Accupro comp 20/12,5 mg*: 20 mg kinapriilia (kinapriilihydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

*Accupro comp 10/12,5 mg*: Vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, ovaalinmuotoinen, jakourteellinen tabletti.

*Accupro comp 20/12,5 mg*: Vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, kolmiomainen, jakourteellinen tabletti.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kohonneen verenpaineen hoito, kun yhdistelmähoito on potilaalle tarkoituksenmukainen. Valmistetta tulisi käyttää vain tapauksissa, joissa monoterapia ei ole osoittautunut riittäväksi.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annos sovitaan yksilöllisesti. Suositeltu aloitusannos on yksi Accupro comp 10/12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Annosta muutetaan tämän jälkeen hoitovasteen mukaan, ja se voidaan suurentaa 2 tablettiin vuorokaudessa (20/25 mg). Tavallinen ylläpitoannos on 10/12,5 mg - 20/12,5 mg vuorokaudessa kerta-annoksena.

Diureettihoitoa saaville potilaille suositellaan diureettilääkityksen lopettamista muutamaa päivää ennen Accupro comp -tableteilla aloitettavaa yhdistelmähoitoa, jotta oireisen hypotension esiintymisen riski olisi mahdollisimman vähäinen.

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Accupro comp -tabletteja ei tule käyttää ensisijaislääkkeenä munuaisten vajaatoimintapotilaille. Aloitushoidoksi näille potilaille suositellaan ensisijaisesti monoterapiahoitoa kinapriililla (ks. Accupro). Potilaille, jotka kinapriilin lisäksi tarvitsevat verenpaineen riittävän laskun aikaansaamiseksi diureettia, voidaan diureettiannos titrata Accupro comp -tablettien avulla. Alkuannos on yksi Accupro comp 10/12,5 mg tabletti vuorokaudessa.

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja jotka tarvitsevat samanaikaista diureettilääkitystä, suositellaan ensisijaisesti loop-

diureettien käyttöä yhdessä kinapriilin kanssa. Accupro comp -tabletteja ei tulisi antaa potilaille, joilla on voimakkaasti heikentynyt munuaisten toiminta.

#### Lapset

Kinapriilin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsipotilaille ei ole vahvistettu.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoito on vasta-aiheinen

- naisille, jotka ovat raskaana, suunnittelevat raskautta tai jotka ovat fertiilissä iässä eivätkä käytä luotettavaa raskauden ehkäisyä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä jollekin valmisteen aineosalle, mukaan lukien potilaat, joilla on ollut angioedeema aiemman ACE:n estäjähoidon yhteydessä
- potilaille, joilla on perinnöllinen/idiopaattinen angioneuroottinen edeema
- potilaille, joilla on kammion ulosvirtauskanavan ahtauma
- potilaille, joilla on anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- potilaille, jotka ovat yliherkkiä muille sulfonamidijohdoksille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Accupro comp -tabletteja on käytettävä varoen potilaille, joilla on aorttastenoosi, ja potilaat on valittava huolellisesti.

#### *Yliherkkyysoireet*

Yliherkkyysoireita, kuten purppuraa, valoherkkyyttä, urtikariaa, nekrotisoivaa angiittia, hengitysvaikeuksia (mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema) ja anafylaktisia reaktioita, voi ilmaantua potilaille riippumatta siitä, onko heillä todettu aikaisemmin allergiaa tai astma.

#### *Hypotensio*

Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoito voi aiheuttaa oireista hypotensiota, mutta tavallisesti ei useammin kuin kumpikaan näistä lääkeaineista yksinään käytettynä. Oireista hypotensiota on vain harvoin todettu komplisoitumattomilta verenpainepotilailta. Hypotensiota ilmaantuu todennäköisemmin kinapriilia saaville hypertensiopotilaille, joilla on veritilavuusvaje esim. diureettilääkityksen, vähäsuolaisen ruokavalion, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun vuoksi, tai joilla on vaikea reniinistä riippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmistetta potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla verenpainelääkkeillä. Yhdistelmävalmisteen tiatsidikomponentti voi voimistaa muiden verenpainelääkkeiden vaikutusta, erityisesti ganglioita tai perifeerisiä adrenergisiä reseptoreita salpaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Tiatsidikomponentin verenpainetta laskeva vaikutus voi myös voimistua, jos potilaalle on tehty sympatektomia.

Jos oireista hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava makuuasentoon ja hänelle on annettava tarvittaessa fysiologista keittosuolaliuosta laskimoon. Ohimenevä, verenpainetta liiallisesti laskeva vaste ei ole vasta-aihe hoidon jatkamiselle. Tällöin olisi kuitenkin harkittava kinapriiliannoksen tai muun samanaikaisesti käytettävän diureetin annoksen pienentämistä.

Jos potilaalla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, johon voi liittyä munuaisten vajaatoiminta, korkean verenpaineen hoito ACE:n estäjillä voi laskea verenpainetta liikaa. Tähän voi liittyä oliguriaa, atotemiaa ja joissakin harvinaisissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja kuolema. Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoito on aloitettava tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa. Potilasta on seurattava tarkoin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan ja aina kun annosta suurennetaan.

#### *Sydämen vajaatoiminta/sydänsairaus*

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisen vuoksi herkkien yksilöiden munuaisten toiminta oletettavasti muuttuu. Lääkittäessä vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joiden munuaisten toiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta,

hoitoon kinapriililla voi liittyä oliguriaa ja/tai etenevä atsoemia ja joissakin harvinaisissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja/tai kuolema.

#### *Yskä*

ACE:n estäjien 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.

#### *Munuaissairaus*

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteella potilaita, joilla on munuaissairaus. Jos potilaalla on vaikea munuaissairaus, tiatsidit voivat edistää atsoemian kehittymistä. Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 10–20 ml/min), tiatsidit ovat yleisesti ottaen tehottomia, ja toistuvan annostelun vaikutukset voivat olla kumulatiivisia.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma <10 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta.

Kinapriilaatin puoliintumisaika pitenee, kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min, kinapriilin aloitusannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2). Näitä potilaita hoidettaessa annostusta on suurennettava hoitovasteen perusteella ja munuaistoimintaa on seurattava tarkoin, vaikka alkuperäiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että kinapriili heikentäisi munuaisten toimintaa entisestään.

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

Joillakin kinapriililla hoidetuilla verenpainetauti- tai sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla ei ole entuudestaan ollut ilmeistä munuaisverisuonten sairautta, veren urea- ja seerumin kreatiniiniarvot ovat suurentuneet (>1,25 kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna), tavallisesti lievästi ja ohimenevästi. Näin on käynyt etenkin silloin, kun kinapriilia on annettu samanaikaisesti jonkin diureetin kanssa. Veren urea- ja seerumin kreatiniiniarvojen suurentumista on havaittu vastaavasti 4 prosentilta ja 3 prosentilta monoterapiaa saaneista potilaista. Arvojen suureneminen on todennäköisempää potilailla, joilla on jo entuudestaan munuaisten vajaatoiminta. Annostuksen pienentäminen ja/tai diureetin ja/tai kinapriilin käytön lopettaminen voi olla tarpeen.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteella potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska tiatsidihoidon mahdollisesti aiheuttamat pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat edistää maksakooman kehittymistä. Kinapriili muuttuu nopeasti de-esterifikaation myötä kinapriilaatiksi (kinapriilidihappo, päämetaboliitti), joka on osoittautunut voimakkaaksi angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjäksi sekä eläinkokeissa että kliinisissä tutkimuksissa. Kinapriilin metaboloituminen riippuu normaalista maksan esteraaseista. Kinapriilaattipitoisuus on alhaisempi alkoholikirroosipotilaiden elimistössä, koska kinapriilin de-esterifikaatio on heillä heikentynyt.

ACE:n estäjähoido on harvoin yhdistetty oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja kehittyy fulminantiksi (joissakin tapauksissa kuolemaan johtavaksi) maksanekroosiksi. Jos potilaalle ilmaantuu keltaisuutta tai maksaentsyymiä nousevat selvästi ACE:n estäjähoidon aikana, kinapriili-/hydroklooritiatsidihoido on lopetettava ja potilasta on seurattava asianmukaisesti.

#### *Immuunivälitteiset lääkereaktiot/anafylaktoidiset reaktiot*

Siedätyshoito: Pistiäissiedätyksen aikana ACE:n estäjähoidoa saaneille potilaille on ilmennyt hengenvaarallisia anafylaksiaa muistuttavia reaktioita. Reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoido

keskeytettiin tilapäisesti, mutta ne uusiutuivat, kun potilas altistui pistäisten myrkyille tahattomasti uudestaan.

Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja systeemisen lupus erythematosuksen pahenemista tai aktivoitumista on ilmoitettu tiatsidihoidon yhteydessä.

#### *Angioedeema*

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla. Jos kurkunpään stridorია tai kasvojen, kielen tai ääninelimen (glottis) angioedeemaa ilmenee, hoito 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 kurkunpään ja todennäköisesti tukkii hengitystiet, potilaalle on annettava hätäensiapua, johon kuuluu muun muassa ihon alle ruiskutettava adrenaliiniliuos 1:1000 (0,3–0,5 ml).

Angioedeeman riski ACE:n estäjähoidon aikana voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, joka ei ole liittynyt ACE:n estäjähoitoon (ks. kohta 4.3).

#### *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, erotusdiagnosissa on otettava huomioon suoliston angioedeeman mahdollisuus.

#### *Etniset erot*

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

#### *Hemodialyysi ja LDL-afereesi*

Potilaille, joiden hemodialyysissa käytetään hyvin läpäiseviä dialyysikalvoja (kuten polyakryylinitriilikalvoja ”AN69”) ja jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjiä, ilmenee hyvin todennäköisesti anafylaksiaa muistuttavia reaktioita. Tällaista yhdistelmää tulee siis välttää joko käyttämällä jotain muuta verenpainelääkettä tai toisenlaisia hemodialyysikalvoja. Samanlaisia reaktioita on ilmoitettu tulleen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa LDL-afereesihoitoa dekstraanisulfaattilla. Tätä menetelmää ei siis pidä käyttää potilaille, joita hoidetaan ACE:n estäjillä.

#### *Seerumin elektrolyyttihäiriöt*

Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoitoa saavia potilaita on seurattava tiatsidien aiheuttaman neste- tai elektrolyyttitasapainohäiriön kliinisten merkkien havaitsemiseksi. Seerumin elektrolyytit (erityisesti natrium ja kalium) olisi määritettävä sopivin väliajoin näiltä potilailta. Koska kinapriili vähentää aldosteronituotantoa, voi sen samanaikainen käyttö hydroklooritiatsidin kanssa minimoida diureetin aiheuttamaa hypokaleemiaa.

Kinapriilin ja hydroklooritiatsidin vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumiin tasapainottavat toisiaan siten, ettei monille potilaille ilmene mitään nettovaikutusta seerumin kaliumtasoon. Joillakin potilailla jompikumpi vaikutuksista voi olla vallitseva, ja jotkut potilaat voivat silti tarvita kaliumlisää. Seerumin elektrolyyttimääritykset on tehtävä hoidon alussa ja sopivin väliajoin hoidon aikana mahdollisten elektrolyyttitasapainon häiriöiden havaitsemiseksi.

### *Hypokalemia*

Tiatsididiureettihoitoon on yhdistetty hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi. Nämä häiriöt ovat joskus ilmenneet yhtenä tai useampana seuraavista näkyvistä oireista: suun kuivuminen, janontunne, heikkous, letargia, tokkuraisuus, levottomuus, lihaskivut tai -kouristukset, lihasväsymys, hypotensio, oliguria, takykardia, pahoinvointi, sekavuus, kouristuskohtaukset ja oksentelu. Hypokalemia voi myös herkistää tai liioitella sydämen vastetta digitaalisen toksisille vaikutuksille. Hypokalemian riski on suurin potilailla, joilla on maksakirroosi, joiden virtsaneritys on runsasta, jotka eivät saa riittävästi elektrolyyttejä suun kautta ja jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroideja tai adrenokortikotropiinia (ACTH) (ks. kohta 4.5).

### *Hyperkalemia*

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä kaliumlisävalmisteita tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa (ks. kohta 4.5).

### *Hypoglykemia ja diabetes*

ACE:n estäjät voivat voimistaa diabetespotilaiden insuliiniherkkyttä, ja niiden käyttöön on liittynyt hypoglykemiaa lääkittäessä diabetespotilaita, jotka saavat suun kautta annettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinihoitoa. Sokeritasapainoa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.5).

### *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 munuaisten vajaatoimintapotilaisiin, erityisesti jos heillä on lisäksi jokin muu sairaus ja tähän liittyvä immunosuppressiivinen tai muu samanaikainen lääkitys, joka voi aiheuttaa neutropeniaa/agranulosytoosia. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektion oireista (esim. kurkkukivusta, kuumeesta) viipymättä, sillä ne voivat olla merkkejä neutropeniasta (ks. kohta 4.5).

Agranulosytoosia on ilmoitettu vain harvoin kinapriilihoidon aikana. Kuten muussakin ACE:n estäjähoitossa, valkosolunmäärien säännöllistä seurantaa on harkittava niiden potilaiden osalta, joilla on verisuonten kollageenisairaus ja/tai munuaissairaus.

### *Kirurgia/anestesia*

Kinapriili voi estää kompensatorisesta reniinin vapautumisesta johtuvan angiotensiini II:n muodostumisen, jos potilas joutuu suureen leikkaukseen tai tarvitsee anestesiaa hypotensiota aiheuttavilla lääkeaineilla. Jos hypotensiota ilmaantuu ja sen oletetaan johtuvan tästä mekanismista, sitä voidaan hoitaa verivolyyymia lisäämällä.

### *Raskaus*

Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoito on vasta-aiheinen raskauden aikana. Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoitoa saa antaa fertiili-ikäiselle naiselle vain, jos raskaaksi tuleminen on erittäin epätodennäköistä ja hänelle on kerrottu mahdollisista sikiölle aiheutuvista haitoista (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### *Laktoosi*

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Tetrasykliini ja muut lääkeaineet, joilla on yhteisvaikutuksia magnesiumin kanssa*

Koska valmiste sisältää magnesiumkarbonaattia, sen on osoitettu vähentävän samanaikaisesti annetun tetrasykliinin imeytymistä 28–37 % terveiltä vapaaehtoisilta. Samanaikaista tetrasykliinin antoa on vältettävä. Tämä yhteisvaikutus on huomioitava määrättäessä Accupro comp -valmistetta ja tetrasykliiniä samanaikaisesti.

### *Seerumin kaliumpitoisuutta lisäävät aineet*

Accupro comp -tabletit sisältävät tiatsididiureettia, joka lisää kaliumin erittymistä virtsaan, sekä ACE:n estäjää, joka säästää kaliumia pienentämällä aldosteronipitoisuutta. Kaliumia säästävän diureetin tai kaliumlisävalmisteiden rutiininomaista lisäämistä hoitoon ei suositella, sillä se voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden nousua.

### *Muut diureetit*

Accupro comp -tabletit sisältävät diureettia. Vaikutus voi olla additiivinen käytettäessä toista diureettia samanaikaisesti. Diureettihoitoa saavien potilaiden, varsinkin neste- ja/tai suolavajeesta kärsivien potilaiden, verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoitoa aloitettaessa tai sen annosta suurennettaessa.

### *Muut verenpainelääkkeet*

Vaikutus voi olla additiivinen tai potensoiva, jos Accupro comp -tabletteja käytetään yhdessä muiden verenpainelääkkeiden, kuten nitraattien tai vasodilataattoreiden, kanssa.

### *Kirurgia/anestesia*

Vaikka tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutusta kinapriilin ja hypotensiota aiheuttavien anesteettien välillä, varovaisuutta on noudatettava potilaan joutuessa suureen leikkaukseen tai tarvitessa anestesiaa, sillä ACE:n estäjien on osoitettu estävän kompensatorisesta reniinin vapautumisesta johtuvaa angiotensiini II:n muodostumista. Tämä voi aiheuttaa hypotensiota, jota voidaan hoitaa verivolyyymia lisäämällä (ks. kohta 4.4).

Tiatsidit voivat vähentää vastetta noradrenaliinille. Hätäleikkauksissa esilääkitystä ja anesteettia on annettava pienempinä annoksina. Tiatsidit voivat lisätä vastetta tubokurariinille.

### *Litium*

Litiumia ei yleensä pitäisi antaa yhdessä diureettien kanssa. Diureetit heikentävät litiumin erittymistä munuaisteitse ja aiheuttavat suuren litiumtoksisuuden riskin. Seerumin litiumpitoisuuden nousua ja litiummyrkytyksen oireita on havaittu yhtäaikaisen litiumin ja ACE:n estäjän käytön yhteydessä. Tämä johtuu näiden lääkeaineiden natriumia poistavasta vaikutuksesta. Litiummyrkytyksen riski voi kasvaa kinapriili-/hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä. Accupro comp -tabletteja on käytettävä varoen ja seerumin litiumpitoisuutta on seurattava usein.

### *Kortikosteroidit, kortikotropiini*

Voimistunutta elektrolyyttivajetta, erityisesti hypokaleemiaa, on havaittu.

### *Tulehduskipulääkkeet (NSAIDit)*

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää loop-diureettien, kaliumia säästävien diureettien ja tiatsididiureettien diureettisia, natriureettisia ja verenpainetta laskevia vaikutuksia sekä vähentää ACE:n estäjien verenpainetta laskevaa vaikutusta joiltakin potilailta. Potilasta on seurattava tarkoin kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön aikana, jotta voidaan todeta, onko haluttu kinapriili/hydroklooritiatsidivaikutus saavutettu. Tulehduskipulääkkeillä ja ACE:n estäjillä on lisäksi kuvattu olevan additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden kasvuun, kun taas munuaisten toiminta voi heikentyä. Vaikutukset ovat periaatteessa reversiibeilejä ja niitä ilmenee erityisesti potilaille, joilla on jo entuudestaan munuaisten toimintahäiriö.

### *Allopurinoli, sytostaattiset ja immunosuppressiiviset aineet, systeemiset kortikosteroidit ja prokainamidi*

Samanaikainen anto ACE:n estäjien kanssa voi lisätä leukopenian vaaraa.

### *Alkoholi, barbituraatit ja huumaavat aineet*

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

### *Torsades de pointesia aiheuttavat lääkkeet*

Mahdollisen hypokalemiariskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä hydroklooritiatsidia samanaikaisesti esim. digitalisglykosidien tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat torsades de pointesia.

### *Antasidit*

Antasidit voivat vähentää kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen biologista hyötyosuutta.

### *Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat diabeteslääkkeet ja insuliini)*

ACE:n estäjät voivat voimistaa diabetespotilaiden insuliiniherkkyyttä, ja niiden käyttöön on liittynyt hypoglykemiaa lääkittäessä diabetespotilaita, jotka saavat suun kautta otettavia hypoglykeemisiä lääkevalmisteita tai insuliinihoitoa. Sokeritasapainoa on seurattava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

## **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

### *Raskaus:*

Kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen käyttö on vasta-aiheinen raskauden aikana (ks. kohta 4.3). ACE:n estäjät voivat aiheuttaa sikiön ja vastasyntyneen sairastuvuutta ja kuolleisuutta, jos niitä annetaan raskaana oleville naisille. Kinapriili-/hydroklooritiatsidihoidon lopetettavana, kun raskaus todetaan.

Lapsella voi olla lisääntynyt sydän- ja verenkiertoelimistön sekä keskushermoston epämuodostumien riski, jos ACE:n estäjiä käytetään raskauden aikana. Äidin ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu myös ennenaikaista syntymää, hypotensiota, munuaishäiriöitä (mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta), kallon hypoplasiaa, lapsiveden niukkuutta, raajakontraktuuria, kallon ja kasvojen epämuodostumia, keuhkojen hypoplastista kehitystä, kohdunsisäisen kasvun hidastumista, avointa valtimotiehyttä sekä sikiön ja/tai vastasyntyneen kuolemia.

Potilaan ja lääkärin on huomioitava, että lapsiveden niukkuus saattaa ilmetä vasta sen jälkeen, kun sikiö on vaurioitunut pysyvästi.

Vastasyntyntä, joka on saattanut altistua sikiöaikana ACE:n estäjille, on tarkkailtava huolellisesti hypotension, oligurian ja hyperkalemian suhteen. Jos oliguriaa ilmenee, vastasyntyneelle on annettava verenpainetta ja munuaisten verenvirtausta tukevaa hoitoa.

Tiatsidit läpäisevät istukan ja erittyvät napaveren. Ne saattavat aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle keltaisuutta, trombosytopeniaa ja mahdollisesti muita aikuisilla tavattavia haittavaikutuksia.

Kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

### *Imetys:*

ACE:n estäjät, kuten kinapriili, erittyvät äidinmaitoon pieninä määrinä. Tiatsidit erittyvät äidinmaitoon. Koska imetettävälle lapselle voi koitua vakavia haittoja, on päätettävä kinapriili-/hydroklooritiatsidihoidon tai imetyksen keskeyttämisestä ottaen huomioon lääkkeen tärkeys äidille.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä etenkin kinapriilihoidon alussa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa taulukossa on esitetty kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen käytön yhteydessä havaitut ja ilmoitetut haittavaikutukset esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| <b>Elinjärjestelmä</b>                          | <b>Esiintymistiheys</b> | <b>Haittavaikutus</b>  |
|---|-------------------------|--|
| <b>Veri ja imukudos</b>                         | tuntematon              | agranulosytoosi##, hemolyyttinen anemia#, neutropenia##, trombositopenia#  |
| <b>Immuunijärjestelmä</b>                       | tuntematon              | anafylaktoidinen reaktio#  |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>            | yleinen                 | hyperkalemia##   |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>                       | yleinen                 | unettomuus#  |
|   | melko harvinainen       | sekavuus#, masennus#, hermostuneisuus#   |
| <b>Hermosto</b>                                 | yleinen                 | heitehuimaus#, päänsärky#, uneliaisuus#  |
|   | melko harvinainen       | parestesia#, ohimenevät iskeemiset kohtaukset#   |
|   | harvinainen             | tasapainohäiriöt   |
|   | tuntematon              | aivoverenvuoto#  |
| <b>Silmät</b>                                   | melko harvinainen       | heikkonäköisyys#   |
|   | hyvin harvinainen       | näön hämärtyminen#   |
| <b>Kuulo ja tasapainoelin</b>                   | melko harvinainen       | tinnitus#, kiertoahuimaus#   |
| <b>Sydän</b>                                    | yleinen                 | sydäninfarkti#   |
|   | melko harvinainen       | angina pectoris##, takykardia#, palpitaatiot#  |
|   | tuntematon              | rytmihäiriöt   |
| <b>Verisuonisto</b>                             | yleinen                 | vasodilataatio#  |
|   | melko harvinainen       | hypotensio#, pyörtyminen#  |
|   | tuntematon              | ortostaattinen hypotensio#   |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> | yleinen                 | bronkiitti, yskä#, faryngiitti#, riniitti#, ylempien hengitysteiden infektio   |
|   | melko harvinainen       | hengenahdistus#, sinusiitti  |
|   | harvinainen             | eosinofiilinen pneumoniitti##, angioneuroottinen edeema#   |
|   | tuntematon              | bronkospasmi#  |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     | yleinen                 | vatsakipu#, ripuli#, ruoansulatushäiriöt#, pahoinvointi#, oksentelu#   |
|   | melko harvinainen       | ilmavaivat#, suun tai nielun kuivuminen#, makuuainin muutokset#  |
|   | harvinainen             | ummetus, glossiitti  |
|   | hyvin harvinainen       | ileus#, suoliston angioedeema  |
|   | tuntematon              | haimatulehdus#   |
| <b>Maksa ja sappi</b>                           | tuntematon              | hepatiitti#, kolestaattinen ikterus#   |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                 | melko harvinainen       | alopesia#, valoherkkyys#, kutina#, ihottuma#, angioedeema##, hikoilun lisääntyminen##  |
|   | harvinainen             | ihomuutokset, joihin voi liittyä kuumetta, lihas- ja nivelkipua (myalgia, artralgiat, artriitti), verisuonitulehdus (vaskuliitti), psoriaasin kaltainen ihomuutos#   |
|   | hyvin harvinainen       | urtikaria#   |
|   | tuntematon              | toksinen epidermaalinen nekrolyysi#, erythema multiforme#, eksfoliatiivinen dermatiitti#, pemfigus#, purppura, Stevens-Johnsonin oireyhtymä#, seroosien kudosten tulehdus ja tietyt laboratorioarvojen muutokset (eosinofilia# ja/tai suurentuneet tumavasta-aineet#, laskon suureneminen) |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>            | yleinen                 | selkäkipu#, myalgia#, hyperurikemia#, kihti#   |
|   | melko harvinainen       | nivelkipu#   |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                  | melko harvinainen       | munuaisten toimintahäiriö#, proteinuria, virtsatietulehdus   |
|   | tuntematon              | interstitiaalinen nefriitti  |

|  |                   |   |
|--|-------------------|---|
| <b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>                     | melko harvinainen | impotenssi#   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> | yleinen           | astenia#, rintakipu#, uupumus#  |
|  | melko harvinainen | kuume#, yleistynyt edeema##, perifeerinen edeema#   |
| <b>Tutkimukset</b>                                   | yleinen           | seerumin kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen#, veren ureatypen lisääntyminen#*   |
|  | tuntematon        | kolesterolipitoisuuden# ja triglyseridipitoisuuden# lisääntyminen, hematokriitin# ja valkosolujen määrän# väheneminen, maksaentsyymiarvojen ja bilirubiinin nousu. Yksittäisiä tapauksia hemolyyttistä anemiaa# on ilmoitettu potilailta, joilla on synnynnäinen G6PD-puutos. |
| <b>Infektiot</b>                                     | melko harvinainen | virusinfektio   |
| <b>Umpieritys</b>                                    | melko harvinainen | tiatsidit voivat muuttaa diabetespotilaiden insuliinintarvetta, ja piilevä diabetes voi ilmetä  |

\* Lisäys on todennäköisempää samanaikaista diureettihoitoa saavalla potilaalla kuin kinapriiliimonoterapiaa saavalla potilaalla. Havaitut lisäykset korjautuvat usein hoidon lopettamisen jälkeen.

# Kinapriiliin liittyvä haittavaikutus, esiintymistiheys havaittu kinapriili-/hydroklooritiatsidihoidon yhteydessä

## Kinapriiliin liittyvä haittavaikutus, esiintymistiheys havaittu kinapriilihoidon yhteydessä, haittavaikutus ei liity kinapriili-/hydroklooritiatsidihoitoon

Kliiniset laboratoriolöydökset:

Seerumin elektrolyytit: (ks. kohta 4.4).

Seerumin ureahappo, glukoosi, magnesium, PBI, lisäkilpirauhasen toimintakokeet ja kalsium: (ks. kohta 4.4).

Hematologiset testit: (ks. kohta 4.4).

## 4.9 Yliannostus

Kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoja.

Kinapriilin yliannostus aiheuttaa todennäköisimmin voimakkaan verenpaineen laskun, joka hoidetaan tavallisesti infusoimalla laskimoon keittosuolaliuosta.

Hydroklooritiatsidin yliannostus aiheuttaa todennäköisimmin elektrolyyttihukasta johtuvia oireita ja merkkejä (hypokalemia, hypokloremia, hyponatremia) ja liiallisesta diureesista johtuvaa elimistön kuivumista. Jos potilas on saanut lisäksi digitalista, hypokalemia voi voimistaa sydämen rytmihäiriöitä.

Kinapriili-/hydroklooritiatsidivalmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavana spesifistä tietoa.

Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät juurikaan vaikuta kinapriilin ja kinapriilaatin eliminaatioon. Yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa yleisesti hyväksytyjen hoitokäytäntöjen mukaan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** ACE:n estäjät ja diureetit, **ATC-koodi:** C09BA06

Accupro comp on ACE:n estäjän (kinapriilihydrokloridi) ja diureetin (hydroklooritiatsidi) kiinteä yhdistelmä. Samanaikaisesti annettuna kinapriili ja hydroklooritiatsidi laskevat verenpainetta enemmän kuin kumpikaan aine erikseen annettuna.

Hydroklooritiatsidi lisää diureettisen vaikutuksensa ansiosta plasman reniiniaktiivisuutta ja aldosteronin eritystä sekä pienentää seerumin kaliumpitoisuutta. Kinapriili estää reniiniangiotensiinijärjestelmää ja ehkäisee hydroklooritiatsidin aiheuttamaa kaliumvajetta. Katso myös Accupro-tablettien valmisteyhteenvedo.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Kinapriilin ja hydroklooritiatsidin samanaikainen nauttiminen ei muuta niiden farmakokinetiikkaa. Katso myös Accupro-tablettien valmisteyhteenvedo.

*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. Kinaprilaatin 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

*In vitro* kinapriili osoitti heikkoa genotoksista aktiivisuutta, jonka biologinen merkittävyys katsotaan vähäiseksi. *In vivo* -tutkimuksissa ei havaittu genotoksisia vaikutuksia. Pitkäaikaistutkimuksissa ei kinapriilin ole todettu aiheuttavan karsinogeenista riskiä ihmiselle.

Yhdistelmävalmisteen (kinapriili/hydroklooritiatsidi) genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Raskas magnesiumsubkarbonaatti  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti  
Krospovidoni  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E 171)  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Makrogoli 400  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Kandelillavaha.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

*Accupro comp 10/12,5 mg*: 30 ja 100 tabl. läpipainopakkauksissa (PA/alumiini/PVC).

*Accupro comp 20/12,5 mg*: 100 tabl. läpipainopakkauksessa (PA/alumiini/PVC).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

*Accupro comp 10/12,5 mg*: 11619

*Accupro comp 20/12,5 mg*: 11620

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 28.11.1994

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 25.2.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.8.2010