

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ACCUPRO COMP 10 mg / 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
ACCUPRO COMP 20 mg / 12,5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*10 mg / 12,5 mg tabletit:*

Yksi tabletti sisältää 10 mg kinapriilia (kinapriilihydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 32 mg.

*20 mg / 12,5 mg tabletit:*

Yksi tabletti sisältää 20 mg kinapriilia (kinapriilihydrokloridina) ja 12,5 mg hydroklooritiatsidia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 77 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

*10 mg / 12,5 mg tabletti:* Vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, ovaalinmuotoinen, jakourteellinen tabletti. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

*20 mg / 12,5 mg tabletti:* Vaaleanpunainen, kalvopäällysteinen, kolmiomainen, jakourteellinen tabletti. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

### 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

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Annos sovitaan yksilöllisesti.

Suosittelun aloitusannos on yksi Accupro comp 10 mg / 12,5 mg tabletti kerran vuorokaudessa. Annosta muutetaan tämän jälkeen hoitovasteen mukaan, ja se voidaan suurentaa 2 tablettiin vuorokaudessa (20 mg / 25 mg). Tavallinen ylläpitoannos on 10 mg / 12,5 mg–20 mg / 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 mg / 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.

### *Pediatriset potilaat*

Accupro comp -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiemman angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjähoidon yhteydessä todettu angioedeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioneuroottinen edeema.
- Samanaikainen käyttö sakubitriliä/valsartaania sisältävän valmisteen kanssa suurentuneen angioedeemariskin vuoksi.
- Hemodynaamisesti merkittävä vasemman sydänkammion ulosvirtauskanavan ahtauma.
- Anuria tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- Yliherkkyys muille sulfonamidijohdoksille.
- Accupro comp -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

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

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmistetta potilaille, joilla on aorttastenoosi.

### *Yliherkkyysreaktiot*

Yliherkkyysreaktioita (esim. purppura, valoherkkyys, urtikaria, nekrotisoiva vaskuliitti, hengitysvaikeus mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema, anafylaktiset reaktiot) voi ilmaantua aiemmasta mahdollisesta allergiasta tai astmasta riippumatta.

### *Oireinen hypotensio*

Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoito 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, dialysihoidon, ripulin tai oksentelun vuoksi, tai joilla on vaikea reniinistä riippuvainen hypertensio (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmistetta potilaille, joita hoidetaan samanaikaisesti muilla verenpaine-lääkkeillä. Yhdistelmävalmisteen tiatsidikomponentti voi voimistaa muiden verenpaine-lääkkeiden vaikutusta, erityisesti ganglioita tai perifeerisiä adrenergisiä reseptoreita salpaavien lääkeaineiden vaikutuksia. Tiatsidikomponentin verenpainetta laskeva vaikutus voi myös voimistaa, 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, atsotemiaa ja joissakin harvinaisissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja kuolema. Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoito on aloitettava tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa. Potilasta on seurattava tarkoin kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan ja aina kun annosta suurennetaan.

#### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### *Sydämen vajaatoiminta/sydänsairaus*

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estymisen vuoksi herkkien yksilöiden munuaisten toiminta saattaa muuttua. Lääkittäessä vaikeaa sydämen vajaatoimintaa sairastavia potilaita, joiden munuaisten toiminta voi riippua reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktiivisuudesta, hoitoon kinapriililla voi liittyä oliguriaa ja/tai etenevä veren runsastyyppisyys (atsotemia) ja joissakin harvinaisissa tapauksissa akuutti munuaisten vajaatoiminta ja/tai kuolema.

#### *Akuutti hengitystietoksisuus*

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna.

Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Accupro comp -tablettien käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

#### *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 erotusdiagnostiikassa.

#### *Munuaissairaus*

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteella potilaita, joilla on munuaissairaus. Jos potilaalla on vaikea munuaissairaus, tiatsidit voivat edistää atsotemian 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.

Munuaisvaltimon ahtauma tulee poissulkea ennen kuin munuaisensiirtopotilaille aloitetaan ACE:n estäjähoito.

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 kinaprili heikentäisi munuaisten toimintaa entisestään.

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla verenpainetautipotilailla oli toisen tai molempien munuaisten munuaisvaltimon 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 kinapriliilla hoidetuilla verenpainetauti- tai sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla ei ole entuudestaan ollut ilmeistä munuaisverisuonten sairautta, veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuudet ovat suurentuneet (>1,25 kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna), tavallisesti lievästi ja ohimenevästi. Näin on käynyt etenkin silloin, kun kinapriliä on annettu samanaikaisesti jonkin diureetin kanssa. Kinapriliä monoterapiana saaneista verenpainepotilaista 2 % on havaittu veren ureapitoisuuden ja 2 % seerumin kreatiinipitoisuuden suurentumista.

Kinaprili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitoa saaneista verenpainepotilaista suurentumista havaittiin vastaavasti 4 % ja 3 % 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 kinaprili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteella potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska tiatsidihoidon mahdollisesti aiheuttamat pienet neste- ja elektrolyytitasapainon muutokset voivat edistää maksakooman kehittymistä. Kinaprili muuttuu nopeasti de-esterifikaation myötä kinaprilaatiksi (kinapriliidihappo, päämetaboliitti), joka on osoittautunut voimakkaaksi angiotensiinikonvertaasientsyymiin estäjäksi sekä eläinkokeissa että kliinisissä tutkimuksissa. Kinapriilin metaboloituminen kinaprilaatiksi riippuu normaalisti maksan esteraaseista. Kinaprilaattipitoisuus on alhaisempi alkoholirroosia sairastavien elimistössä, koska kinapriilin de-esterifikaatio on heillä heikentynyt.

ACE:n estäjiin on harvoissa tapauksissa yhdistetty oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee fulminanttiin maksanekroosiin, joka voi olla fataali. Jos potilaalle ACE:n estäjähoidon aikana ilmaantuu keltaisuutta tai selvästi kohonneita maksaentsyymiä, kinaprili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

#### *Immuunivälitteiset lääkereaktiot/anafylaktoidiset reaktiot*

Siedätyshoito: Pistäissiedätyksen aikana ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille on ilmennyt hengenvaarallisia anafylaksiaa muistuttavia reaktioita. Reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin tilapäisesti, mutta ne uusiutuivat, kun potilas altistui pistäisten myrkyllä 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 kasvat 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 ensiapuhoitoa, 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).

Kinapriilin käyttö samanaikaisesti sakubitriliä/valsartaania sisältävän lääkevalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeemariskin vuoksi (ks. kohta 4.3).

Sakubitrili/valsartaani-lääkityksen voi aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen kinapriiliannoksen jälkeen. Jos sakubitrili/valsartaani-lääkitys lopetetaan, voidaan kinapriilihoito aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen sakubitrili/valsartaani-annoksen antamisen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muiden NEP-estäjien (esim. rasekadotriili) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa angioedeemariskiä (ks. kohta 4.5). Huolellinen hyöty-riski-arviointi tulee tämän vuoksi tehdä ennen kuin kinapriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan NEP-estäjähoito (esim. rasekadotriili).

Potilailla, joille samanaikaisesti ACE:n estäjähoidon aikana annetaan mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjää (esim. temsirolimuusia) tai dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP-4) -estäjää (esim. vildagliptiiniä), saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa mTOR:in estäjä- tai DPP-4-estäjä-lääkitys ACE:n estäjähoitoa saavalle potilaalle (ks. kohta 4.5).

#### *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 ilmenee vatsakipua, erotusdiagnostiikassa 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 ei-mustaihoisilla potilasryhmillä.

#### *Hemodialyysi ja pienitiheksinen rasvaproteiini (LDL) -afereesi*

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

#### *Seerumin elektrolyyttihäiriöt*

Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitoa 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 vähentää diureetin aiheuttamaa hypokaleemiaa.

Kinapriilin ja hydroklooritiatsidin vastakkaiset vaikutukset seerumin kaliumpitoisuuteen 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.

Tiatsidit vähentävät kalsiumin eritystä. Muutamien pitkäaikaista tiatsidihoitoa saaneiden potilaiden lisäkilpirauhasista on löydetty patologisia muutoksia, mihin on liittynyt hyperkalsemiaa ja

hypofosfatemiaa. Lisäkilpirauhasten liikatoiminnan paljon vakavampia komplikaatioita (munuaiskivitauti, luun resorptio ja peptinen haava) ei ole todettu.

Tiatsidien käyttö tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

Tiatsidit lisäävät magnesiumin eritystä virtsaan, mikä voi aiheuttaa hypomagnesemiaa (ks. kohta 4.5).

#### *Muut metaboliset häiriöt*

Tiatsididiureetit nostavat kolesterolin-, triglyseridi- ja virtsahappopitoisuuksia seerumissa. Nämä vaikutukset ovat yleensä vähäisiä, mutta ne voivat nopeuttaa kihdin ja diabeteksen ilmaantumista näille alttiille potilaille.

#### *Hypokalemia*

Tiatsididiureettihoidon on yhdistetty hypokalemia, hyponatremia ja hypokloreeminen alkaloosi. Nämä häiriöt ovat joskus ilmenneet yhtenä tai useampana seuraavista näkyvistä oireista: suun kuivuus, janontunne, heikkous, letargia, tokkuraisuus, levottomuus, lihaskivut tai -kouristukset, lihasväsymys, hypotensio, oliguria, takykardia, pahoinvointi, sekavuus, kouristuskohtaukset ja oksentelu. Hypokalemia voi myös herkistää tai lisätä 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 potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kortikosteroideja tai adrenokortikotropiinia tai muita lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän tiatsididiureettien indusoimaa hypokalemiariskiä (ACTH) (ks. kohta 4.5).

#### *Hyperkalemia*

Samanaikaista lääkehoitoa valmisteella, joka voi nostaa kaliumpitoisuutta seerumissa, tulee harkita tarkoin. Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä kaliumlisävalmisteita tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa (ks. kohta 4.5).

#### *Hyponatremia ja antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)*

Joillakin kinapriliin tai muita ACE:n estäjiä käyttäneillä potilailla on havaittu antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymää (SIADH) ja sen jälkeistä hyponatremiaa. Iäkkäillä ja muilla potilailla, joilla on hyponatremian riski, suositellaan seerumin natriumpitoisuuden seurantaa.

#### *Glukoosiaineenvaihdunta*

Tiatsidien aiheuttama hyperglykemia saattaa heikentää veren sokeritasapainoa ja lisätä diabeteksen ilmaantumisen riskiä sille alttiille potilaille. Seerumin kaliumvaje lisää glukoosi-intoleranssia. Sokeritasapainoa tulee seurata ja tarvittaessa käyttää kaliumvalmistetta, jotta seerumin kaliumpitoisuus pysyy sopivalla tasolla. Diabeteslääkitystä tulee muuttaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.5). ACE:n estäjät voivat voimistaa diabetespotilaiden insuliiniherkkyyttä, ja niiden käyttöön on liittynyt hypoglykemiaa lääkittäessä diabetespotilaita, jotka saavat suun kautta annettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinihoitoa. Sokeritasapainoa on seurattava huolellisesti kuukauden ajan, kun ACE:n estäjähoito aloitetaan (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 potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoiminta, 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 infektioiden oireista (esim. kurkkukivusta, kuumeesta) viipymättä, sillä ne voivat olla merkkejä neutropeniasta (ks. kohta 4.5).

Agranulosytoosia on ilmoitettu vain harvoin kinapriliinihoidon aikana. Kuten muidenkin ACE:n estäjien käytön yhteydessä, 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 verivolyyomia lisäämällä.

### *Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma*

Hydroklooritiatsidi (sulfonamidi) voi aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka johtaa suonikalvon effuusion ja siihen liittyvään näkökenttäpuutokseen, akuuttiin ohimenevään myopiaan ja akuuttiin ahdaskulmaglaukoomaan. Oireita ovat akuutti näöntarkkuuden huononeminen tai silmäkipu. Oireet ilmaantuvat yleensä tuntien-viikkojen kuluttua hoidon aloituksesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näön menetykseen.

Ensisijainen hoito on hydroklooritiatsidihoidon keskeyttäminen niin pian kuin mahdollista. Pikaista lääkinnällistä tai kirurgista hoitoa voi olla tarpeen harkita, jos silmänpainetta ei saada hallintaan. Aiemmin todettu sulfonamidi- tai penisilliiniallergia saattaa olla akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen riskitekijä.

### *Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä*

Kahdessa Tanskan kansalliseen syöpärekisteriin perustuvassa epidemiologisessa tutkimuksessa on havaittu, että kasvavalle kumulatiiviselle hydroklooritiatsidiannokselle altistuminen suurentaa ei-melanoomatyypisen ihosyövän [tyvisolusyövän ja okasolusyövän] riskiä. Hydroklooritiatsidin valolle herkistävä vaikutustapa voi olla mahdollinen mekanismi ei-melanoomatyypisen ihosyövän kehittymiselle.

Hydroklooritiatsidia käyttäville potilaille on kerrottava ei-melanoomatyypisen ihosyövän riskistä, ja heitä on kehoitettava tutkimaan ihonsa säännöllisesti mahdollisten uusien muutosten varalta ja ilmoittamaan epäilyttävistä ihomuutoksista viipymättä. Potilaille on annettava ohjeet myös mahdollisista ehkäisytavoista (esimerkiksi mahdollisimman vähäinen altistuminen auringonvalolle ja ultraviolettisäteille ja asianmukainen suojaus altistumisen yhteydessä), jotta ihosyövän riski voitaisiin pitää mahdollisimman pienenä. Epäilyttävät ihomuutokset on tutkittava heti, ja mahdollisten koepalojen histologinen tutkimus on tehtävä viipymättä. Niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ei-melanoomatyypinen ihosyöpä, hydroklooritiatsidin käyttöä on tarvittaessa arvioitava uudelleen (ks. myös kohta 4.8).

### *Raskaus*

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanaikin 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).

### *Litium*

Litiumia ei pidä yleensä käyttää samanaikaisesti diureettien kanssa. Diureettisten aineet vähentävät litiumin munuaispuhdistumaa ja lisäävät litiummyrkytyksen riskiä (ks. kohta 4.5).

### *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 annettun tetrasykliinin imeytymistä 28–37 % terveiltä vapaaehtoisilta. Samanaikaista tetrasykliinin antoa on vältettävä. Tämä yhteisvaikutus on huomioitava määrättäessä kinapriilia 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, kaliumlisävalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta suurentavien lääkeaineiden rutiinomaista lisäämistä hoitoon ei suositella, sillä se voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden nousua (ks. kohta 4.4).

Iäkkäillä potilailla tai potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ACE:n estäjän ja sulfametoksatsolin/trimetopriimin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt vaikeaa hyperkalemiaa, jonka katsotaan johtuvan trimetopriimista. Kinaprili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteeseen ja trimetopriimia sisältävien valmisteiden samanaikaisessa annossa on siksi noudatettava varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarpeen mukaan.

### *Digoksiini*

Tiatsidien aiheuttamat elektrolyytitasapainon häiriöt (esim. hypokalemia, hypomagnesemia) lisäävät digoksiinin toksisuutta, mikä saattaa aiheuttaa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä (ks. kohta 4.4).

### *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 kinapriliin 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 verivolyymia 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 yhtäaikaisten litiumin ja ACE:n estäjän käytön yhteydessä. Tämä johtuu näiden lääkeaineiden natriumia poistavasta vaikutuksesta. Litiummyrkytyksen riski voi kasvaa kinaprili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoiton yhteydessä. Accupro comp -tabletteja on käytettävä varoen ja seerumin litiumpitoisuutta on seurattava usein.

### *Kortikosteroidit, kortikotropiini*

Voimistunutta elektrolyyttivajetta, erityisesti hypokalemiaa, on havaittu.



*Tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjät*

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää loop-diureettien, kaliumia säästävien diureettien ja tiatsididiureettien diureettisia, natriureettisia ja verenpainetta laskevia vaikutuksia sekä vähentää ACE:n estäjien (kinapriili mukaan lukien) verenpainetta laskevaa vaikutusta joiltakin potilailta. Potilasta on seurattava tarkoin kinapriili-/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen 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. Potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joilla on veritilavuusvaje (mukaan lukien ne, joilla on diureettilääkitys) tai joiden munuaistoiminta on heikentynyt, samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (COX-2-estäjät mukaan lukien) ja ACE:n estäjien käyttö (kinapriili mukaan lukien) saattaa heikentää munuaisten toimintaa (mahdollinen munuaisten akuutti vajaatoiminta mukaan lukien). Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä. Samanaikaista kinapriili- ja tulehduskipulääkehoitoa saavien potilaiden munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti.

*Muut lääkeaineet, joiden tiedetään aiheuttavan angioedeemaa*

Potilailla, joille samanaikaisesti ACE:n estäjähoidon aikana annetaan mTOR:in estäjää (esim. temsirolimuusia) tai DPP-4-estäjää (esim. vildagliptiiniä), saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa mTOR:in estäjä- tai DPP-4-estäjälääkitys ACE:n estäjähoidon saavalle potilaalle (ks. kohta 4.4).

Neutraaliendopeptidaasin estäjät (NEP-estäjät)

Kinapriilin käyttö samanaikaisesti sakubitrili/valsartaania sisältävän lääkevalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska samanaikainen neprilysiini (NEP) ja ACE:n esto saattaa suurentaa angioedeemariskiä. Sakubitrili/valsartaani-lääkitys voidaan aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen kinapriilannoksen jälkeen. Kinapriilihoito voidaan aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen sakubitrili/valsartaani-annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Muiden NEP-estäjien (esim. rasekadotriili) ja kinapriilin samanaikainen käyttö saattaa myös suurentaa angioedeemariskiä (ks. kohta 4.4).

*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.

*Kääntyvien kärkien takykardiaa (Torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet*

Mahdollisen hypokalemiariskin vuoksi varovaisuutta on noudatettava käytettäessä hydroklooritiatsidia samanaikaisesti esim. digitalisglykosidien tai sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat kääntyvien kärkien takykardiaa.

*Antasidit*

Antasidit voivat vähentää kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen 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 erityisesti ensimmäisen kuukauden ajan ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Tiatsidien aiheuttama hyperglykemia saattaa heikentää veren sokeritasapainoa. Seerumin kaliumvaje lisää glukoosi-intoleranssia. Sokeritasapainoa tulee seurata ja tarvittaessa käyttää kaliumvalmistetta, jotta seerumin kaliumpitoisuus pysyy sopivalla tasolla. Diabeteslääkitystä tulee muuttaa tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

*Pressoriamiinit (esim. adrenaliini)*

Vaste pressoriamiineille saattaa alentua, mutta ei riittävästi estääkseen niiden käytön.

*Anioninvaihtohartsit*

Anioninvaihtohartsit, kuten kolestyramiini ja kolestipoli, vähentävät hydroklooritiatsidin imeytymistä. Hydroklooritiatsidi sitoutuu hartseihin ja kolestyramiinin kerta-annos pienentää sen imeytymistä ruoansulatuskanavasta 85 % ja kolestipolin kerta-annos 43 %.

*Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy hättävien vaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1). Verenpainetta, munuaisten toimintaa ja elektrolyyttiarvoja on seurattava tarkasti, jos potilas käyttää kinapriilin kanssa samanaikaisesti muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia lääkeaineita.

Aliskireeniä ei saa antaa samanaikaisesti kinapriilin kanssa potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (ks. kohta 4.3).

Kiitiläkkeet (allopurinoli, urikosuuriset aineet, ksantiinioksidaasin estäjät): Tiatsidien aiheuttama hyperurikemia saattaa heikentää allopurinolin ja probenesidin hoitovastetta allopurinolilla ja probenesidillä. Samanaikainen hydroklooritiatsidin ja allopurinolin käyttö saattaa lisätä allopurinolilyherkkyyksireaktioiden esiintyvyyttä.

*Muut aineet*

Kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei havaittu, kun kinapriilia käytettiin samanaikaisesti propranololin, hydroklooritiatsidin tai simetidiinin kanssa.

Varfariinin kerta-annoksen antikoagulanttivaikutus (protrombiiniaikana laskettuna) ei muuttunut merkittävästi samanaikaisen kinapriilihoidon (2x/pv) aikana.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

*ACE:n estäjät*

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).

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 aikanakin 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.)

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).

#### *Hydroklooritiatsidi*

On olemassa vain vähän kokemusta hydroklooritiatsidin käytöstä raskauden, etenkin sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Eläinkokeet eivät ole riittäviä.

Hydroklooritiatsidi läpäisee istukan. Hydroklooritiatsidin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen sen käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi heikentää feto-plasentaalista verenkiertoa ja aiheuttaa sikiölle ja vastasyntyneelle haittavaikutuksia, kuten ikterusta, elektrolyyttitasapainon häiriötä tai trombosytopeniaa.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää raskauden aikana ilmaantuneiden turvotusten, kohonneen verenpaineen tai raskausmyrkytyksen hoitoon, sillä se voi aiheuttaa plasmatilavuuden pienenemistä ja istukan verenkierron heikkenemistä ilman että se vaikuttaisi suotuisasti hoidettavan sairauden kulkuun.

Hydroklooritiatsidia ei pidä käyttää essentiaalisen verenpainetaudin hoitoon raskauden aikana paitsi niissä harvoissa tilanteissa, joissa muut hoidot eivät ole mahdollisia

#### Imetys

##### *Kinapriili*

Vähäisten farmakokineettisten tutkimustulosten mukaan pitoisuudet äidinmaidossa ovat olleet hyvin matalat (ks. kohta 5.2). Vaikka nämä pitoisuudet näyttävätkin kliinisesti merkityksettömiltä, Accupro comp -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 comp -tablettien käyttöä, jos hoito on tarpeen äidille ja jos imeväistä seurataan haittavaikutusten varalta.

##### *Hydroklooritiatsidi*

Hydroklooritiatsidi erittyy äidinmaitoon pieninä määrinä. Suuret tiatsidiannokset voivat aiheuttaa voimakasta virtsaneritystä ja siten estää maidon tuotantoa .

Accupro comp -valmisteen käyttö imetyksena ei ole suositeltavaa. Jos Accupro comp -valmistetta käytetään imetyksena, niin annosten tulee olla mahdollisimman pieniä.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Ajokyky ja koneidenkäyttökyky voi heikentyä etenkin kinapriilihoidon alussa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavassa taulukossa on esitetty kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmän käyttöön 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 esiintyvyyden arviointiin).

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Infektiot</b>	Yleinen	Bronkiitti, ylempien hengitysteiden infektio, nielutulehdus#, riniitti#
	Melko harvinainen	Virusinfektio, virtsatietulehdus, sinusiitti
<b>Veri ja imukudos</b>	Tuntematon	Agranulosytoosi###, hemolyyttinen anemia#∞, neutropenia##, trombosytopenia#, eosinofilia#
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Tuntematon	Anafylaktoidinen reaktio#
<b>Umpieritys</b>	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
<b>Aineenvaihdunta ja ravitus</b>	Yleinen	Hyperkalemia###, kihti#, hyperurikemia#, hyponatremia
	Melko harvinainen	Heikentynyt glukoosin sieto
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Yleinen	Unettomuus#
	Melko harvinainen	Sekavuus#, masennus#, hermostuneisuus#
<b>Hermosto</b>	Yleinen	Heitehuimaus#, päänsärky#, uneliaisuus#
	Melko harvinainen	Ohimenevät iskeemiset kohtaukset#, pyörtyminen#, parestesia#, makuaistin häiriöt#
	Harvinainen	Tasapainohäiriö
	Tuntematon	Aivohalvaus#
<b>Silmät</b>	Melko harvinainen	Heikkonäköisyys#
	Hyvin harvinainen	Näön hämärtyminen#
	Tuntematon	Suonikalvon effuusio, akuutti myopia, akuutti ahdaskulmaglaukooma
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Melko harvinainen	Kiertohuimaus#, tinnitus#
<b>Sydän</b>	Yleinen	Angina pectoris###, takykardia#, palpitaatiot#
	Melko harvinainen	Sydäninfarkti#
	Tuntematon	Rytmihäiriöt
<b>Verisuonisto</b>	Yleinen	Vasodilataatio#
	Melko harvinainen	Hypotensio#
	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio#
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yleinen	Yskä#
	Melko harvinainen	Hengenahdistus#, nielun kuivuminen
	Harvinainen	Eosinofiilinen pneumonia###, angioedeeman aiheuttama ylempien hengitysteiden obstruktio (joka voi olla fataali) #
	Hyvin harvinainen	Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) (ks. kohta 4.4)
	Tuntematon	Bronkospasmi#
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Yleinen	Oksentelu#, ripuli#, ruoansulatushäiriöt#, vatsakipu#, pahoinvointi#
	Melko harvinainen	Ilmavaivat#, suun kuivuminen#
	Harvinainen	Ummetus, glossiitti
	Hyvin harvinainen	Ileus#, ohutsuolen angioedeema
	Tuntematon	Pankreatiitti#
<b>Maksa ja sappi</b>	Tuntematon	Hepatiitti#, kolestaattinen keltaisuus#
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (myös kystat ja polyypit)</b>	Tuntematon	Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä (tyvisolusyöpä ja okasolusyöpä)
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>	Melko harvinainen	Alopesia#, valoherkkyys#, kutina#, ihottuma#, angioedeema###, hikoilun lisääntyminen##
	Harvinainen	Iho-oireet, joihin voi liittyä kuumetta, lihas- tai nivelkipua (myalgia, artralgia, artriitti),

		verisuonitulehdus (vaskuliitti), psoriaasin kaltainen ihomuutos#
	Hyvin harvinainen	Urtikaria#
	Tuntematon	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi#, erythema multiforme#, eksfoliativinen dermatiitti#, pemfigus#, purppura, Stevens-Johnsonin oireyhtymä#, psoriaasi*, psoriaasin paheneminen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Yleinen	selkäkipu#, myalgia#
	Melko harvinainen	Nivelkipu#
	Tuntematon	Systeeminen lupus erythematosus
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	Melko harvinainen	Munuaisten toiminnan heikkeneminen#, proteinuria
	Tuntematon	Tubulointerstitiaalinen nefriitti
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Melko harvinainen	Erektiohäiriö#
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Yleinen	Uupumus#, astenia#, rintakipu#
	Melko harvinainen	Yleistynyt edeema##, kuume#, perifeerinen edeema#
	Tuntematon	Serosiitti
<b>Tutkimukset</b>	Yleinen	Veren kreatiniinipitoisuuden lisääntyminen#, veren ureapitoisuuden lisääntyminen#*
	Tuntematon	Veren kolesterol- ja triglyseridipitoisuuksien lisääntyminen#, hematokriitin väheneminen#, maksaentsyymi- ja veren bilirubiinipitoisuuksien nousu, tumavasta-aineiden nousu#, laskoarvon nousu.

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

# Kinapriiliin liittyvä haittavaikutus, esiintymistiheys havaittu kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoidon yhteydessä.

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

∞ Yksittäisiä tapauksia hemolyyttistä anemiam# on ilmoitettu potilailta, joilla on synnynnäinen G6PD-puutos.

#### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

Ei-melanoomatyyppinen ihosyöpä: Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyyppisen ihosyövän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Kliiniset laboratoriolöydökset:

Seerumin elektrolyytit: (ks. kohta 4.4).

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

Hematologiset testit: (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen 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 digitaalista, hypokalemia voi voimistaa sydämen rytmihäiriöitä.

Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen 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 reniiniangiotensinijärjestelmää ja ehkäisee hydroklooritiatsidin aiheuttamaa kaliumvajetta. Katso myös Accupro-tablettien valmisteyhteenveto.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä

vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

#### *Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä*

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella hydroklooritiatsidin ja ei-melanoomatyypisen ihosyvän välillä on havaittu kumulatiiviseen annokseen liittyvä yhteys. Yksi tutkimus käsitti populaation, jossa oli 71 533 tyvisolusyöpätapausta ja 8 629 okasolusyöpätapausta, ja ne kaltaistettiin 1 430 833 ja 172 462 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin. Suurien hydroklooritiatsidiannosten ( $\geq 50\,000$  mg kumulatiivisesti) käyttöön liittyvä mukautettu kerroinsuhde oli 1,29 (95 % luottamusväli: 1,23–1,35) tyvisolusyövässä ja 3,98 (95 % luottamusväli: 3,68–4,31) okasolusyövässä. Sekä tyvisolusyövässä että okasolusyövässä havaittiin selvä kumulatiivinen annos-vastesuhde. Toinen tutkimus osoitti, että huulisyövän (okasolusyöpä) ja hydroklooritiatsidille altistumisen välillä on mahdollinen yhteys: 633 huulisyöpätapausta kaltaistettiin 63 067 potilasta käsittäviin verrokkipopulaatioihin riskiperusteista otantastrategiaa käyttäen. Kumulatiivinen annos-vastesuhde osoitettiin, kun mukautettu kerroinsuhde oli 2,1 (95 % luottamusväli: 1,7–2,6), joka suureni arvoon 3,9 (3,0–4,9) suurten annosten (~25 000 mg) yhteydessä ja arvoon 7,7 (5,7–10,5) suurimmalla kumulatiivisella annoksella (~100 000 mg) (ks. myös kohta 4.4).

## 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. Kinapriilaatin pitoisuudet äidinmaidossa olivat mittaamattomissa (<5 mikrog/l) kaikkina mittaussajankohtina. 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)  
Hydroksiipropyylise lluloosa  
Makrogoli 400  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Keltainen rautaoksidi (E 172)  
Kandelillavaha.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

*Accupro comp 10 mg / 12,5 mg*: 30 ja 100 tabl. läpipainopakkauksissa (PA/alumiini/PVC).  
*Accupro comp 20 mg / 12,5 mg*: 100 tabl. läpipainopakkauksessa (PA/alumiini/PVC).

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Pfizer Oy  
Tietokuja 4  
00330 Helsinki

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

*Accupro comp 10 mg / 12,5 mg*: 11619  
*Accupro comp 20 mg / 12,5 mg*: 11620

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.1994  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.2.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.3.2022



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ACCUPRO COMP 10 mg / 12,5 mg tablett, filmdragerad  
ACCUPRO COMP 20 mg / 12,5 mg tablett, filmdragerad

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*10 mg / 12,5 mg tabletter:*

Varje tablett innehåller 10 mg kinapril (som kinaprilhydroklorid) och 12,5 mg hydroklortiazid.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 32 mg.

*20 mg / 12,5 mg tabletter:*

Varje tablett innehåller 20 mg kinapril (som kinaprilhydroklorid) och 12,5 mg hydroklortiazid.  
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 77 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

*10 mg / 12,5 mg tabletter:* Ljusröd, filmdragerad, oval tablett med brytskåra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

*20 mg / 12,5 mg tabletter:* Ljusröd, filmdragerad, triangulär tablett med brytskåra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av hypertension då kombinationsbehandling för patienten är ändamålsenlig.  
Preparatet ska användas endast i det fall att monoterapi ej gett tillräcklig effekt.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Vuxna*

Dosen anpassas individuellt.

Rekommenderad initialdos är Accupro comp 10 mg / 12,5 mg tablett en gång dagligen. Dosen justeras därefter beroende på kliniskt svar och kan ökas till 2 tabletter dagligen (20 mg / 25 mg). Vanlig underhållsdos är 10 mg / 12,5 mg till 20 mg / 12,5 mg dagligen som engångsdos.

Hos patienter som behandlas med diuretika rekommenderas utsättande av diuretikabehandlingen några dagar före insättandet av Accupro comp för att risken för symptomatisk hypotension ska vara så liten som möjligt.

Nedsatt njurfunktion:

Accupro comp ska inte användas som förstahandsbehandling hos patienter med nedsatt njurfunktion. För dessa patienter rekommenderas i första hand monoterapi med kinapril (se Accupro) som inledande behandling. Patienter som förutom kinapril behöver diuretika för att åstadkomma en tillräcklig sänkning av blodtrycket kan diuretikadosen titreras med Accupro comp. Initialdosen är en Accupro comp 10 mg / 12,5 mg tablett dagligen.

Patienter vars njurfunktion är gravt nedsatt (kreatininclearance < 30 ml/min.) och som kräver samtidig diuretikabehandling rekommenderas i första hand samtidig användning av loop-diuretika med kinapril. Accupro comp ska inte ges till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion.

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Accupro comp vid behandlingen av barn har inte fastställts.

**4.3 Kontraindikationer**

- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Angioödem som konstaterats i samband med tidigare behandling med angiotensinkonverterande enzyminhämmare (ACE-hämmare).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioneurotiskt ödem.
- Samtidig användning med läkemedel som innehåller sakubitril/valsartan på grund av ökad risk för angioödem.
- Hemodynamiskt signifikant utflödes hinder från vänster kammare.
- Anuri eller gravt nedsatt njurfunktion.
- Överkänslighet mot andra sulfonamidderivat.
- Samtidig användning av Accupro comp med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad om patienten har diabetes eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

**4.4 Varningar och försiktighet**

Försiktighet ska iaktas då kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid ordineras till patienter med aortastenosis.

*Överkänslighetsreaktioner*

Överkänslighetsreaktioner (t.ex. purpura, ljuskänslighet, urtikaria, nekrotiserande vaskulit, andningssvårigheter inklusive pneumonit och lungödem, anafylaktiska reaktioner) kan förekomma hos patienter oavsett tidigare eventuell allergi eller astma.

*Symptomatisk hypotension*

Kombinationsbehandling med kinapril/hydroklortiazid kan orsaka symptomatisk hypotension men vanligtvis inte mera frekvent än vid användning av någondera läkemedlet ensamt. Symptomatisk hypotension har observerats endast sällan hos patienter med okomplicerat blodtryck. Hypotension förekommer sannolikast hos patienter med förhöjt blodtryck som får kinapril vilka har blodvolymbrist t.ex. på grund av diuretikamedicinering, saltfattig diet, dialysbehandling, diarré eller kräkningar eller som har svår reninberoende hypertension (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iaktas vid administrering av kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid till patienter som samtidigt behandlas med andra antihypertensiva läkemedel. Kombinationsläkemedlets tiazidkomponent kan förstärka effekten från andra antihypertensiva läkemedel, särskilt ganglieblockerande eller perifera adrenergblockerande medel. De blodtryckssänkande effekterna från tiazidkomponenten kan också öka hos patienter efter sympatektomi.

Om symptomatisk hypotension förekommer ska patienten placeras i liggande ställning och vid behov ges intravenöst fysiologisk koksaltlösning. Övergående kraftigt blodtryckssänkande svar utgör ingen

kontraindikation för fortsatt behandling. I detta fall ska dock övervägas minskning av kinaprildosen eller dosen av något samtidigt diuretikum.

Hos patienter med kongestiv hjärtinsufficiens, med eller utan tillhörande njurinsufficiens, kan ACE-hämmare för behandling av hypertension orsaka kraftigt blodtrycksfall. Detta kan vara associerat med oliguri eller azotemi och i sällsynta fall akut njursvikt och dödsfall. Kombinationsbehandling med kinapril/hydroklortiazid ska sättas in under noggrann medicinsk övervakning. Patienten ska följas noga upp under de två första behandlingsveckorna och alltid då dosen ökas.

#### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### *Hjärtsvikt/hjärtsjukdom*

På grund av blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan känsliga individers njurfunktion förändras. Vid läkemedelsbehandling av patienter med svår hjärtsvikt vilkas njurfunktion kan bero på aktiviteten hos renin-angiotensin-aldosteron-systemet kan behandlingen med kinapril vara förknippad med oliguri och/eller framskridande azotemi (förhöjd kvävehalt i blodet) och i sällsynta fall akut njursvikt och/eller död.

#### *Akut respiratorisk toxicitet*

Mycket sällsynta allvarliga fall av akut respiratorisk toxicitet, inklusive akut andnödssyndrom (ARDS), har rapporterats efter intag av hydroklortiazid. Lungödem utvecklas vanligtvis inom några minuter till timmar efter intag av hydroklortiazid. Till tidiga symtom hör dyspné, feber, försämrad lungfunktion och hypotoni. Om diagnosen akut andnödssyndrom misstänks ska Accupro comp sättas ut och lämplig behandling sättas in. Hydroklortiazid ska inte ges till patienter som tidigare drabbats av akut andnödssyndrom efter intag av hydroklortiazid.

#### *Hosta*

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Hostan är vanligen torr och ihållande och försvinner efter avslutande av behandlingen. Hosta som uppkommit på grund av användning av ACE-hämmare ska beaktas vid en differentialdiagnos av hosta.

#### *Njursjukdom*

Kinapril/hydroklortiazid kombinationsläkemedlet ska användas med försiktighet hos patienter med njursjukdom. Om patienten har svår njursjukdom kan tiazider framkalla azotemi. Om patienten har måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 10–20 ml/min.) är tiazider i allmänhet ineffektiva och effekterna av upprepad dosering kan vara kumulativa.

Erfarenheterna från patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 10 ml/min.) är otillräckliga.

Njurartärstenos bör uteslutas innan behandling med ACE-hämmare ges till njurtransplanterade patienter.

Kinaprilats halveringstid förlängs då kreatininclearance minskar. Om patientens kreatininclearance är < 60 ml/min, ska den initiala dosen kinapril minskas (se avsnitt 4.2). Vid behandling av dessa patienter ska doseringen ökas på grundval av behandlingssvaret och njurfunktionen ska följas noga upp fastän ursprungliga undersökningar inte tyder på att kinapril försämrar njurfunktionen ytterligare.

I kliniska studier där deltagande blodtryckspatienter hade artärstenos i ena eller båda njurarna, konstaterades hos några patienter förhöjd ureakoncentration i blodet och kreatininkoncentration i serum efter behandling med ACE-hämmare. Värdena normaliserades nästan alltid då användningen av ACE-hämmare och/eller diuretika avslutades. Njurfunktionen hos sådana patienter måste följas upp under de första behandlingsveckorna.

Hos några patienter med blodtryckssjukdom eller hjärtsvikt som behandlades med kinapril och som inte haft tidigare uppenbara njurvaskulära sjukdomar har ureakoncentrationen i blodet och kreatininkoncentrationen i serum förhöjts (> 1,25-faldigt jämfört med normal övre gräns), vanligen lindrigt och övergående. Så har skett särskilt då kinapril getts samtidigt med något diuretikum. Hos blodtryckspatienter som fått kinapril som monoterapi har hos 2 % observerats förhöjd koncentration av urea i blodet och hos 2 % förhöjd kreatininkoncentration i serum. Hos blodtryckspatienter som fått kombinationsbehandling med kinapril/hydroklortiazid observerades förhöjning hos 4 % respektive 3 % av patienterna. Ökning av värdena är mera sannolik hos patienter som redan från tidigare haft njursvikt. Det kan vara nödvändigt att minska doseringen och/eller avsluta användningen av kinapril och/eller diuretikum.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid om patientens leverfunktion är nedsatt eller om det finns en framskridande leversjukdom, eftersom små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen på grund av tiazidbehandlingen kan främja utvecklingen av leverkoma. Kinapril avestras snabbt till kinaprilat (kinaprilacid, den främsta metaboliten), som i studier på människa och djur har visats vara en kraftig ACE-hämmare. Metaboliseringen av kinapril till kinaprilat beror normalt på leverns esteraser. Kinaprilatkoncentrationen är lägre i patienter med alkoholcirros på grund av nedsatt avestring av kinapril.

Ett syndrom som inleds med kolestatisk gulsot och utvecklas till fulminant levernekros, som kan vara fatal, har i sällsynta fall förknippats med ACE-hämmare. Om patienten under behandlingen med ACE-hämmare utvecklar gulsot eller klart förhöjda leverenzymvärden ska kinapril/hydroklortiazid-behandlingen avbrytas och patientens tillstånd noga följas upp.

#### *Immunmedierade läkemedelsreaktioner/anafylaktoida reaktioner*

Desensibiliseringsbehandling: Hos patienter som under desensibilisering mot insektsbett fått behandling med ACE-hämmare har livshotande reaktioner som påminner om anafylax förekommit. Reaktionerna undveks då behandlingen med ACE-hämmare tillfälligt avbröts, men de återkom då patienten oavsiktligt utsattes för geting- eller bigift på nytt.

Stevens-Johnsons syndrom och förvärrande eller aktivering av systemisk lupus erythematosus har rapporterats i samband med tiazidbehandling.

#### *Angioödem*

Angioödem har rapporterats förekomma hos patienter som fått ACE-hämmare. Om stridor i struphuvudet eller angioödem i ansiktet, tunga eller stämbanden (glottis) uppträder ska behandlingen omedelbart avbrytas, patienten behandlas på lämpligt sätt och noga följas upp tills svullnaden försvinner. Om bara ansikte och läppar är svullna är tillståndet vanligtvis övergående av sig självt och symptomen kan lindras med antihistaminer. Angioödem i struphuvudet kan leda till död. Om angioödemet uppträder i tunga, stämband eller struphuvud och sannolikt täpper till luftvägarna ska patienten ges första hjälp till vilket hör bland annat en adrenalinlösning 1:1 000 (0,3–0,5 ml) som injiceras in under huden.

Risken för angioödem under ACE-behandling kan vara förhöjd hos patienter som tidigare har haft angioödem utan samband med behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Samtidig användning av kinapril med ett läkemedel som innehåller sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av den förhöjda risken för angioödem (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsbehandling med sakubitril/valsartan kan insättas tidigast efter 36 timmar efter den sista kinaprildosen. Om sakubitril/valsartan-behandlingen sätts ut kan kinaprilbehandlingen inledas tidigast efter 36 timmar efter att den sista dosen sakubitril/valsartan administrerats (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig användning av NEP-hämmare (t.ex. racekadotril) och ACE hämmare kan även förhöja risken för angioödem (se avsnitt 4.5). Noga övervägande av nytta-risk ska därför göras innan behandling med andra NEP-hämmare (t.ex. racekadotril) inleds till patienter som får kinaprilbehandling.

Patienter som samtidigt under behandling med ACE-hämmare ges mTOR-hämmare (målproteinet av rapamycin hos däggdjur) (t.ex. temsirolimus) eller dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare (t.ex. vildagliptin) kan ha en förhöjd risk för angioödem. Försiktighet ska iaktas då medicineringsmedel med mTOR-hämmare eller DPP-4-hämmare inleds hos patienter som får ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

#### *Intestinalt angioödem*

Intestinalt angioödem har rapporterats hos patienter som behandlats med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade magsmärtor (med eller utan illamående eller kräkningar). En del av dessa patienter hade inte angioödem i ansiktet i anamnesen och deras C1-esterasnivåer var normala. Som diagnosmetoder för angioödem användes bl.a. datortomografi av bukområdet och ultraljudundersökning, eller konstaterades angioödem i kirurgi. Angioödemsymptomen försvann då behandlingen med ACE-hämmare avslutades. Om en patient som får behandling med ACE-hämmare får magsmärtor ska möjligheten för intestinalt angioödem beaktas i differentialdiagnostiken.

#### *Etniska skillnader*

Förekomsten av angioödem under behandling med ACE-hämmare är vanligare hos mörkhyade patienter än hos andra. Dessutom har ACE-hämmarnas effekt på blodtrycket i kontrollerade kliniska prövningar varit mindre hos mörkhyade patienter än hos icke-mörkhyade patientgrupper.

#### *Hemodialys och lipoprotein med låg densitet (LDL)-afäres*

Patienter som hemodialyseras med ett högpermeabelt dialysmembran (såsom polyakrylnitrilmembran "AN69") och som samtidigt ges ACE-hämmare får mycket sannolikt reaktioner som påminner om anafylax. Sådana kombinationer ska alltså undvikas antingen genom att använda något annat blodtrycksläkemedel eller en annan typ av hemodialysmembran. Liknande reaktioner har rapporterats hos patienter som samtidigt med ACE-hämmare får LDL-afäresbehandling med dextransulfat. Denna metod ska alltså inte användas på patienter som behandlas med ACE-hämmare.

#### *Rubbningar i serumelektrolytbalansen:*

Patienter som får kinaprils/hydroklortiazid-kombinationsbehandling ska observeras vad gäller kliniska tecken på rubbningar i vätske- och elektrolytbalansen orsakade av tiazider. Hos sådana patienter ska serumelektrolyterna (i synnerhet natrium och kalium) fastställas regelbundet. Eftersom kinapril minskar produktionen av aldosteron kan samtidig behandling med hydroklortiazid minska diuretika-inducerad hypokalemi.

Kinaprils och hydroklortiazids motsatta effekter på kaliumkoncentrationen i serum balanserar i stort varandra hos många patienter, och ingen nettoeffekt ses därför på kaliumnivån i serum. Hos andra patienter kan den ena eller den andra effekten vara dominant och vissa patienter kan fortfarande behöva kaliumsupplement. Serumelektrolyterna bör fastställas initialt och därefter med regelbundna intervall för att upptäcka eventuell elektrolytobalans.

Tiazider minskar utsöndringen av kalcium. Patologiska förändringar har observerats på bisköldkörteln med hyperkalcemi och hypofosfatemi hos ett fåtal patienter som står på långtidsbehandling med tiazider. Mer allvarliga komplikationer på hyperparatyroidism (renal lithiasis, skelettnedbrytning och magsår) har inte setts.

Tiazidbehandling bör avslutas innan tester utförs på bisköldkörtelfunktionen.

Tiazider ökar urinutsöndringen av magnesium, vilket kan resultera i hypomagnesemi (se avsnitt 4.5).

### *Andra metabola störningar*

Tiaziddiuretika ökar koncentrationerna av kolesterol, triglycerider och urinsyra i serum. Dessa effekter är vanligtvis små, men gikt och diabetes kan utlösas hos känsliga patienter.

### *Hypokalemi*

Behandling med tiaziddiuretika har associerats med hypokalemi, hyponatremi och hypokloremisk alkalos. Dessa rubbningar har ibland visat sig som ett eller flera av följande symptom: muntorrhet, törst, svaghet, letargi, dåsighet, rastlöshet, muskelvärk eller -kramper, muskeltrötthet, hypotension, oliguri, takykardi, illamående, förvirring, anfall och kräkningar. Hypokalemi kan också sensibilisera eller uppförstora hjärtats respons på de toxiska effekterna från digitalis. Risken för hypokalemi är störst hos patienter med levercirros, hos patienter som upplever livlig diures, hos patienter med otillräckligt peroralt intag av elektrolyter och hos patienter som får samtidig behandling med kortikosteroider eller adrenokortikotropiskt hormon, ACTH, eller med andra läkemedel som man vet ökar risken för hypokalemi inducerad av tiaziddiuretika (se avsnitt 4.5).

### *Hyperkalemi*

Samtidig medicinerig med läkemedel som kan öka kaliumkoncentrationen i serum bör noggrant övervägas. Patienterna bör informeras om att inte använda kaliumsupplement eller saltersättningar som innehåller kalium utan att först rådfråga läkare (se avsnitt 4.5).

### *Hyponatremi och inadekvat ADH-sekretion (SIADH)*

Inadekvat ADH-sekretion (SIADH) och påföljande hyponatremi har observerats hos vissa patienter som behandlats med kinapril och andra ACE-hämmare. Regelbunden övervakning av natriumnivåerna i serum rekommenderas hos äldre och andra patienter med risk för hyponatremi.

### *Glukosämnesomsättning*

Tiazidinducerad hyperglykemi kan försämra blodsockerbalansen och öka risken för att utveckla diabetes hos mottagliga patienter. Brist på kalium i serum ökar glukosintoleransen. Sockerbalansen ska följas upp och vid behov kompletteras med kaliumsupplement för att hålla kaliumkoncentrationen i serum på lämplig nivå. Diabetesmedicineringen ska ändras efter behov (se avsnitt 4.5).

ACE-hämmare kan öka insulinkänsligheten hos diabetespatienter och användningen av dem har associerats med hypoglykemi hos patienter som behandlas med orala antidiabetesmedel eller insulinbehandling. Sockerbalansen bör noga följas upp särskilt under den första månadens behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

### *Neutropeni/agranulocytos*

Agranulocytos och bencmargssuppression har endast i enstaka fall förknippats med ACE-hämmare då patienter med okomplicerad hypertension har behandlats. Dessa biverkningar har däremot oftare associerats med patienter med nedsatt njurfunktion, i synnerhet om de också har en annan sjukdom och samtidig användning av immunsuppressiva läkemedel eller andra samtidiga läkemedel som kan orsaka neutropeni/agranulocytos. Patienten bör informeras om att omedelbart rapportera alla tecken på infektion (t.ex. halsont, feber), eftersom detta kan vara ett tecken på neutropeni (se avsnitt 4.5).

Agranulocytos har endast rapporterats i enstaka fall under behandling med kinapril. Liksom i övrig behandling med ACE-hämmare ska regelbunden övervakning av antalet leukocyter övervägas för de patienter som har vaskulär kollagensjukdom och/eller njursjukdom.

### *Kirurgi/anestesi*

Kinapril kan blockera bildandet av angiotensin-II som orsakas av kompensatorisk reninfrisättning om patienten ska genomgå en större operation eller behöver anestesi med läkemedel som orsakar hypotension. Om hypotension uppträder och det anses bero på denna mekanism ska det behandlas genom ökning av blodvolymen.

### *Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom*

Hydroklortiazid (sulfonamid) kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i choroidal effusion med synfältsdefekt, akut övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symptomen inkluderar akut

uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta. Symptomen uppträder vanligen inom timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlad akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synförlust. Den primära åtgärden är att avsluta hydroklortiazidbehandlingen så fort som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerat. Tidigare sulfonamid- eller penicillinallergi kan utgöra en riskfaktor för utveckling av akut trångvinkelglaukom.

#### *Icke-melanom hudcancer*

En ökad risk för icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer) vid exponering för ökande kumulativ dos av hydroklortiazid har setts i två epidemiologiska studier som baseras på det danska nationella cancerregistret. Fotosensibiliserande effekter av hydroklortiazid kan fungera som en möjlig mekanism för icke-melanom hudcancer.

Patienter som tar hydroklortiazid ska informeras om risken för icke-melanom hudcancer och uppmanas att regelbundet kontrollera om nya lesioner uppkommit på huden, och genast rapportera alla misstänkta hudlesionser. Patienter bör rekommenderas möjliga förebyggande åtgärder såsom begränsad exponering för solljus och UV-strålar och, vid exponering, tillräckligt skydd för att minimera risken för hudcancer. Misstänkta hudlesionser ska genast undersökas och histologisk undersökning av eventuella biopsier ska ske utan dröjsmål. Användningen av hydroklortiazid kan också behöva övervägas på nytt för patienter som tidigare drabbats av icke-melanom hudcancer (se även avsnitt 4.8).

#### *Graviditet*

Behandling med ACE-hämmare ska inte inledas under graviditet. Om en kvinna som behandlas med ACE-hämmare planerar graviditet ska hon byta till ett annat blodtryckssänkande läkemedel som är säkert, såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara avgörande. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och en alternativ läkemedelsbehandling bör vid behov påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### *Litium*

Generellt bör inte litium ges samtidigt med diuretika. Diuretika minskar renalt clearance av litium och medför hög risk för litiumtoxicitet (se avsnitt 4.5).

#### *Laktos*

Patienter med sällsynta ärftliga problem som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte ta detta läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### *Tetracyklin och andra läkemedel som interagerar med magnesium*

På grund av att läkemedlet innehåller magnesiumkarbonat har kinapril hos friska frivilliga visats minska absorptionen av tetracyklin med 28–37 % om det administreras samtidigt. Samtidig administrering med tetracyklin bör undvikas. Denna interaktion bör beaktas vid samtidig förskrivning av kinapril och tetracyklin.

#### *Läkemedel som ökar kaliumkoncentrationen i serum*

Accupro comp -tablettorna innehåller ett tiaziddiuretikum som ökar utsöndringen av kalium i urinen, samt innehåller en ACE-hämmare, som bevarar kalium genom sänkning av aldosteronnivåerna. Det är inte tillrådligt att rutinemässigt tillföra kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, eller andra läkemedel som är kända att höja nivåerna av kaliumkoncentrationen i serum eftersom detta kan leda till höjningar av kaliumkoncentrationen i serum (se avsnitt 4.4).

Hos patienter som är äldre eller har nedsatt njurfunktion har samtidig administrering av en ACE-hämmare och sulfametozazol/trimetoprim associerats med allvarlig hyperkalemi som anses bero på trimetoprim. Vid samtidig administrering av kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid och produkter innehållande trimetoprim ska försiktighet iakttas och kaliumkoncentrationen i serum följas upp regelbundet.

*Digoxin*

Tiazidinducerade elektrolytrubbningar (t.ex. hypokalemi, hypomagnesemi) ökar digoxinets toxicitet vilket kan öka risken för digoxininducerade dödliga hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

*Andra diuretika*

Accupro comp-tabletterna innehåller ett diuretikum. Samtidig användning av annat diuretikum kan ha en additiv effekt. Patienter som står på behandling med diuretika, i synnerhet patienter som är uttorkade vad gäller vätska och/eller salt, kan dessutom uppleva en överdriven sänkning av blodtrycket vid insättandet av behandlingen eller vid dosökning av en ACE-hämmare.

*Andra antihypertensionmedel*

Det kan uppstå en additiv effekt eller en förstärkning när Accupro comp kombineras med andra läkemedel mot hypertension, t.ex. nitrater eller kärilvidgare.

*Kirurgi/anestesi*

Även om inga data finns tillgängliga som tyder på interaktion mellan kinapril och anestetika som framkallar hypotension, ska försiktighet iaktas hos patienter som genomgår större operationer eller ges anestesi, eftersom ACE-hämmare har visat sig blockera bildningen av angiotensin-II sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Detta kan leda till hypotension, vilket kan åtgärdas genom ökning av blodvolymen (se avsnitt 4.4).

Tiazider kan minska det arteriella svaret på noradrenalin. Vid akutoperation ska reducerade doser av preanestesi- och anestesimedel ges. Tiazider kan öka svaret på tubokurarin.

*Litium*

Litium ska i allmänhet inte ges tillsammans med diuretika. Diuretika minskar njurclearance av litium och ökar kraftigt risken för litiumtoxicitet. Ökade litiumnivåer i serum och symptom på litiumtoxicitet har rapporterats hos patienter som får samtidig behandling med litium och ACE-hämmare. Detta beror på den natriumförlostande effekten hos dessa läkemedel. Med kinapril/hydroklortiazid kombinationsbehandling kan risken för litiumtoxicitet vara förhöjd. Accupro comp ska ges med försiktighet och litiumnivåerna i serum bör frekvent följas upp.

*Kortikosteroider, kortikotropin*

Intensifierad elektrolytbrist, i synnerhet hypokalemi, har observerats.

*Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare (COX-2-hämmare)*

Hos vissa patienter kan administrering av NSAID minska de diuretiska, natriuretiska och antihypertensiva effekterna hos loopdiuretika, kaliumsparande och tiaziddiuretika, samt minska den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare (inklusive kinapril). Därför ska patienterna noggrant observeras vid samtidig användning av kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid och NSAID för att fastställa om önskad effekt erhållits av kinapril/hydroklortiazid. Det finns också rapporter om att NSAID och ACE-hämmare utövar en additiv effekt på ökningen av kaliumkoncentrationen i serum. Hos patienter, som är äldre eller har blodvolymbrist (inklusive patienter som står på diuretika) eller vars njurfunktion är nedsatt, kan samtidig administrering med NSAID (inklusive selektiva COX-2-hämmare) och ACE-hämmare (inklusive kinapril) resultera i försämrad njurfunktion, (inklusive möjlig akut njursvikt). Dessa effekter är vanligen reversibla. Njurfunktionen ska regelbundet följas upp hos patienter som samtidigt får behandling med kinapril och NSAID.

*Andra läkemedel som orsakar angioödem*

Patienter som samtidigt under behandlingen med ACE-hämmare ges mTOR-hämmare (t.ex. temsirolimus) eller DPP-4-hämmare (t.ex. vildagliptin) kan löpa en högre risk för angioödem. Försiktighet ska iaktas då medicinering med mTOR-hämmare eller DPP-4-hämmare inleds hos patienter som får ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).



### Neutral endopeptidashämmare (NEP-hämmare)

Samtidig användning av kinapril och ett läkemedel som innehåller sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom samtidig användning av neprilysin (NEP) och ACE-hämmare kan öka risken för angioödem. Läkemedelsbehandling med sakubitril/valsartan kan insättas tidigast 36 timmar efter den sista kinapril-dosen. Kinaprilbehandlingen kan insättas tidigast 36 timmar efter att den sista dosen sakubitril/valsartan administrerats (se avsnitt 4.3 och 4.4). Samtidig användning av andra NEP-hämmare (t.ex. racekadotril) och kinapril kan även förhöja risken för angioödem (se avsnitt 4.4).

### *Allopurinol, cytostatika och immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid*

Samtidig administrering med ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni.

### *Alkohol, barbiturater och narkotika*

Ortostatisk hypotension kan eventuellt förstärkas.

### *Läkemedel som kan ge torsades de pointes*

På grund av eventuell risk för hypokalemi ska försiktighet iakttas när hydroklortiazid används tillsammans med läkemedel som t.ex. digitalisglykosider eller läkemedel som kan ge torsade de pointes.

### *Antacida*

Antacida kan minska biotillgängligheten hos kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid.

### *Diabetesläkemedel (orala diabetesläkemedel och insulin)*

ACE-hämmare kan öka insulinkänsligheten hos diabetespatienter och användningen av dem har associerats med hypoglykemi hos patienter som behandlas med orala antidiabetesmedel eller insulin. Sockerbalansen bör följas upp noggrant särskilt under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.4).

Tiazidinducerad hyperglykemi kan försämra sockerbalansen. Brist på kalium i serum ökar glukosintoleransen. Sockerbalansen ska följas upp och vid behov kompletteras med kaliumsupplement för att hålla kaliumkoncentrationen i serum på lämplig nivå. Diabetesmedicineringen ska ändras enligt behov (se avsnitt 4.4).

### *Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)*

Minskad respons på pressoraminer är möjlig men inte tillräcklig för att utesluta användning av dessa.

### *Resiner för anjonbyte*

Absorptionen av hydroklortiazid minskar i närvaro av resiner för anjonbyte, såsom kolestyramin och kolestipol. Hydroklortiazid binder till resiner och en enkeldos av kolestyramin minskar dess absorption från magtarmkanalen med 85 % och en enkeldos av kolestipol med 43 %.

### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)*

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotension, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1). Blodtryck, njurfunktion och elektrolytvärden ska noga följas upp om patienten får samtidig behandling med kinapril och andra läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteronsystemet.

Samtidig användning av aliskiren och kinapril är kontraindicerad hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (se avsnitt 4.3).

Giktläkemedel (allopurinol, medel för utsöndring av urinsyra, xantinoxidashämmare): Tiazidinducerad hyperurikemi kan försämra behandlingssvaret på allopurinol och probenecid. Samtidig administrering av hydroklortiazid och allopurinol kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.

### *Övriga substanser*

Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska interaktioner observerades när kinapril användes samtidigt med propranolol, hydroklortiazid eller cimetidin.

Den antikoagulerande effekten av en enkeldos warfarin (baserat på protrombintid) förändrades inte signifikant under kinapril-behandlingen (två gånger/dag).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

#### *ACE-hämmare*

Användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Användning av ACE-hämmare är kontraindicerad under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Epidemiologiska studieresultat tyder på att exponering för ACE-hämmare under graviditetens första trimester ökar risken för missbildningar hos fostret. Resultaten är dock inte entydiga men en något ökad risk kan inte uteslutas. Om en kvinna som behandlas med ACE-hämmare planerar graviditet ska hon byta till ett annat blodtryckssänkande läkemedel som är säkert såvida inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses vara avgörande.

Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas genast och vid behov bör en annan medicinering påbörjas.

Det är känt att exponering för ACE-hämmare under andra och tredje trimestern av graviditeten kan vara skadlig för fostrets utveckling (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal utveckling (njursvikt, hypotension, hyperkalemi). (se avsnitt 5.3).

Om fostret har exponerats för ACE-hämmare under graviditetens andra och tredje trimester, rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle. Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare ska följas upp noggrant med avseende på hypotension (se avsnitt 4.3 och 4.4)

#### *Hydroklortiazid*

Erfarenheten av användning av hydroklortiazid under graviditet är begränsad, framför allt under första trimestern. Data från djurstudier är otillräckliga.

Hydroklortiazid passerar placentan. På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen för hydroklortiazid kan användningen av det under andra och tredje trimestern försvaga den fetoplacentära perfusionen och orsaka fetala och neonatala biverkningar såsom ikterus, elektrolyttrubbningar eller trombocytopeni.

Hydroklortiazid ska inte användas vid graviditetsödem, graviditetshypertension eller havandeskapsförgiftning på grund av risken för minskad plasmavolym och försämrad placentagenomblödning utan att sjukdomsförloppet påverkas positivt.

Hydroklortiazid ska inte användas för behandling av essentiell hypertension under graviditeten förutom vid sällsynta situationer då ingen annan behandling finns att tillgå.

### Amning

#### *Kinapril*

Begränsade farmakokinetiska data visar på mycket låga koncentrationer i modersmjölk (se avsnitt 5.2). Trots att dessa koncentrationer förefaller vara kliniskt irrelevanta, rekommenderas inte användning av Accupro comp vid amning av prematura barn eller under de första veckorna efter

förlossningen, på grund av en teoretisk risk för kardiovaskulära och renala effekter samt bristande klinisk erfarenhet.

I fall med äldre spädbarn kan användning av Accupro comp hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och barnet följs upp med avseende på biverkningar.

#### Hydroklortiazid

Hydroklortiazid utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Tiazider som ges i höga doser kan orsaka kraftig diures och därmed hämma mjölkproduktionen.

Användning av Accupro comp under amning rekommenderas inte. Om Accupro comp används under amning ska lägsta möjliga dos eftersträvas.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kinapril kan, speciellt vid inledningen av behandling, ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### 4.8 Biverkningar

I följande tabell listas de biverkningar som observerats och rapporterats med kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid enligt frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Bronkit, övre luftvägsinfektion, faryngit#, rinit#
	Mindre vanliga	Virusinfektion, urinvägsinfektion, sinusit
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Agranulocytos###, hemolytisk anemi#∞, neutropeni###, trombocytopeni#, eosinofili#
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktoid reaktion#
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi###, gikt#, hyperurikemi#, hyponatremi
	Mindre vanliga	Nedsatt glukostolerans
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia#
	Mindre vanliga	Förvirring#, depression#, oro#
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Svindel#, huvudvärk#, somnolens#
	Mindre vanliga	Övergående ischemiska attacker#, synkopé#, parestesier#, dysgeusi#
	Sällsynta	Balansstörningar
	Ingen känd frekvens	Stroke#
Ögon	Mindre vanliga	Amblyopi#
	Mycket sällsynta	Dimsyn#
	Ingen känd frekvens	Choroidal effusion, akut myopi, akut trångvinkelglaukom
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo#, tinnitus#
Hjärtat	Vanliga	Angina pectoris###, takykardi#, hjärtklappning#
	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt#
	Ingen känd frekvens	Arytmier
Blodkärl	Vanliga	Vasodilatation#
	Mindre vanliga	hypotension#
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension#
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Hosta#
	Mindre vanliga	Dyspné#, tort svalg
	Sällsynta	Eosinofil pneumoni###, övre luftvägsobstruktion

		orsakad av angioödem (som kan vara fatal)#
	Mycket sällsynta	Akut andnödssyndrom (se avsnitt 4.4)
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm#
<b>Magtarmkanalen</b>	Vanliga	Kräkningar#, diarré#, dyspepsi#, buksmärta#, illamående#
	Mindre vanliga	Flatulens#, muntorrhet#
	Sällsynta	Förstoppning, glossit
	Mycket sällsynta	Ileus#, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Pankreatit#
<b>Lever och gallvägar</b>	Ingen känd frekvens	Hepatit#, kolestatisk ikterus#
<b>Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (även cystor och polyper)</b>	Ingen känd frekvens	Icke-melanom hudcancer (basalcellscancer och skivepitelcancer)
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mindre vanliga	Alopeci#, ljuskänslighetsreaktion#, pruritus#, utslag#, angioödem##, ökad transpiration##
	Sällsynta	Hudförändringar i kombination med feber, muskel- och ledvärk (myalgi, artralgi, artrit), kärlinflammation (vaskulit), psoriasisliknande dermatit#
	Mycket sällsynta	Urtikaria#
	Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys#, erythema multiforme#, exfoliativ dermatit#, pemfigus#, purpura, Stevens-Johnsons syndrom#, psoriasis*, försämrad psoriasis
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Vanliga	Ryggvärk#, myalgi#
	Mindre vanliga	Artralgi#
	Ingen känd frekvens	Systemisk lupus erytematosus
<b>Njurar och urinvägar</b>	Mindre vanliga	Njurdysfunktion#, proteinuri
	Ingen känd frekvens	Tubulointerstitie ll nefrit
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion#
<b>Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället</b>	Vanliga	Trötthet#, asteni#, bröstsmärta#
	Mindre vanliga	Generaliserat ödem##, feber#, perifert ödem#
	Ingen känd frekvens	Serosit
<b>Undersökningar</b>	Vanliga	Ökat serumkreatinin#, ökat blodureakväve#*
	Ingen känd frekvens	Ökade nivåer av kolesterol# och triglycerider#, minskade värden av hematokriter#, förhöjt värde av leverenzymmer och blodbilirubin, ökade nivåer av antinukleära antikroppar, ökad hastighet av sedimentering för röda blodkroppar.

\* Ökningen är vanligare hos patienter som får samtidig behandling med diuretika än hos dem som får kinapril i monoterapi. De observerade ökningarna går ofta tillbaka efter avslutad behandling.

# Biverkning som hänför sig till kinapril, frekvenser har observerats vid kinaprilhydroklortiazid kombinationsbehandling.

## Biverkningar som hänför sig till kinapril, frekvenser som observerats vid behandling med kinapril, biverkningarna hänför sig inte till kinapril/hydroklortiazid kombinationsbehandling

∞ Hos patienter med kongenital G-6-PDH-brist har enstaka fall av hemolytisk anemi# rapporterats.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Icke-melanom hudcancer: Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan HCTZ och NMSC (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Fynd vid kliniska laborietester:

Serumelektrolyter: (se avsnitt 4.4).

Serumurinsyra, glukos, magnesium, paratyreoideafunktionen och kalcium: (se avsnitt 4.4).

Hematologiska tester: (se avsnitt 4.4).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedelsbiverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Data saknas om överdosering av kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid hos människa.

En överdos av kinapril orsakar troligtvis ett kraftigt blodtrycksfall som i allmänhet behandlas med intravenös infusion av koksaltlösning.

Överdoser av hydroklortiazid orsakar sannolikt symptom på elektrolyttömning (hypokalemi, hypokloremi, hyponatremi) samt dehydrering till följd av kraftig diures. Om digitalis också har administrerats kan hypokalemi framhäva hjärtarytmier.

Ingen specifik information om behandling av överdosering av kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid finns tillgänglig.

Hemodialys och peritoneal dialys har liten effekt på elimineringen av kinapril och kinaprilat. Behandling av överdos bör vara symptomatisk och understödande i enlighet med fastställd medicinsk praxis

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

**Farmakoterapeutisk grupp:** ACE-hämmare och diuretika, **ATC-kod:** C09BA06

Accupro comp är en fast kombination av ACE-hämmaren (kinaprilhydroklorid) och ett diuretikum (hydroklortiazid). Samtidig administrering av kinapril och hydroklortiazid ger större sänkning av blodtrycket än de båda substanserna givna var för sig.

På grund av dess diuretiska effekt ökar hydroklortiazid plasmats reninaktivitet och aldosteronsekretion och minskar kaliumkoncentrationen i serum. Kinapril hämmar renin-angiotensinsystemet och förhindrar den kaliumförlust som är förenad med hydroklortiazid.

Se även produktresumén för Accupro-tabletterna.

I två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] och VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) undersöktes den samtidiga användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET-studien genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär och cerebrovaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. I VA NEPHRON-D-studien hade patienterna typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati. Dessa studier har inte visat någon signifikant gynnsam inverkan på renala eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotension observerades jämfört med monoterapi.

Beaktande de liknande farmakodynamiska egenskaperna hos andra ACE-hämmare och angiotensin-II-receptorblockerare är dessa resultat även tillämpliga på dem.

ACE-hämmare och angiotensin-II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

I ALTITUDE-studien (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) testades den uppnådda nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin-II-receptorblockerare hos patienter med både typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom eller kardiovaskulär sjukdom, eller vardera. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för biverkningar. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och biverkningar och allvarliga biverkningar (hyperkalemi, hypotension och nedsatt njurfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### *Icke-melanom hudcancer*

Baserat på tillgängliga uppgifter från epidemiologiska studier har ett kumulativt dosberoende samband setts mellan hydroklortiazid och icke-melanom hudcancer. I en studie ingick en population som bestod av 71 533 fall av basalcellscancer och 8 629 fall av skivepitelcancer och de matchades mot 1 430 833 respektive 172 462 populationskontroller. Hög användning av hydroklortiazid ( $\geq 50\ 000$  mg kumulativt) associerades med en justerad oddskvot på 1,29 (95 % KI: 1,23–1,35) för basalcellscancer och 3,98 (95 % KI: 3,68–4,31) för skivepitelcancer. Ett tydligt kumulativt dos-respons samband sågs för både basalcellscancer och skivepitelcancer. En annan studie visade på ett möjligt samband mellan läppcancer (skivepitelcancer) och exponering för hydroklortiazid: 633 fall av läppcancer matchades med 63 067 patienters populationskontroller med hjälp av en riskinställd provtagningsstrategi. Ett kumulativt dos-responsförhållande påvisades med en justerad oddskvot på 2,1 (95 % KI: 1,7–2,6) som steg till en oddskvot på 3,9 (3,0–4,9) för hög användning (~25 000 mg) och en oddskvot på 7,7 (5,7–10,5) för den högsta kumulativa dosen (~100 000 mg) (se även avsnitt 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Samtidigt intag av kinapril och hydroklortiazid förändrar inte deras farmakokinetik. Se även produktresumén för Accupro-tabletterna.

### *Amning:*

Efter en peroral singeldos på 20 mg kinapril hos sex ammande kvinnor var förhållandet bröstmjolk/plasma för kinapril 0,12. Kinapril påvisades inte i bröstmjolk 4 timmar efter dosintag. Kinaprilkoncentrationer i bröstmjolk var inte mätbara ( $< 5\ \mu\text{g/l}$ ) vid någon tidpunkt. Det är beräknat att ett ammande barn kan få i sig cirka 1,6 % av moderns viktanpassade dos av kinapril.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Kinapril uppvisade en svag genotoxisk aktivitet *in vitro*, vilken bedöms vara av liten biologisk signifikans. Inga genotoxiska effekter sågs i utförda *in vivo* studier. I långtidsstudier har kinapril avseende karcinogenicitet inte visat några särskilda risker för människa.

Inga studier rörande genotoxicitet och karcinogenicitet för kombinationsläkemedlet (kinapril/hydroklortiazid) har utförts.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat  
Magnesiumsubkarbonat (tungt)  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Krospovidon  
Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Hydroxipropylcellulosa  
Makrogol 400  
Järnoxid röd (E 172)  
Järnoxid gul (E 172)  
Candelillavax

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 C.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

*Accupro comp 10 mg / 12,5 mg*: 30 och 100 tabl. i blisterförpackningar (PA/aluminium/PVC)  
*Accupro comp 20 mg / 12,5 mg*: 100 tabl. i blisterförpackningar (PA/aluminium/PVC)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy  
Datagränden 4  
00330 Helsingfors

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

*Accupro comp 10 mg / 12,5 mg*: 11619  
*Accupro comp 20 mg / 12,5 mg*: 11620

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 28.11.1994

Datum för det senaste förnyandet: 25.02.2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

10.3.2022