

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 5 mg kinapriliä (kinaprilihydrokloridina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 38 mg.

10 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 10 mg kinapriliä (kinaprilihydrokloridina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 76 mg.

20 mg tabletit:

Yksi tabletti sisältää 20 mg kinapriliä (kinaprilihydrokloridina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 33 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg tabletti: Ruskea, soikea (9,7 x 4,5 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 5. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg tabletti: Ruskea, kolmiomainen (9,7 x 9,5 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 10. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

20 mg tabletti: Ruskea, pyöreä (halkaisija 8,9 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 20. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitaan yksilöllisesti.

Essentiaalinen hypertensio

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

Samanaikainen diureettihoido: Aluksi annetaan 5 mg verenpaineen alenemisasteen määrittämiseksi. Tämän jälkeen annos sovitaan edellä kuvatulla tavalla, niin että saadaan optimaalinen hoitovaste (ks. kohdat 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Munuaisten vajaatoiminta / iäkkäät potilaat (> 65 v):

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

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

Suosittelut aloitusannokset:

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

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aiemman angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjähoidon yhteydessä todettu angioedeema.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioneuroottinen edeema.
- Samanaikainen käyttö sakubitriilia/valsartaania sisältävän valmisteiden kanssa suurentuneen angioedeemariskin vuoksi.
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Kinapriilia ei saa antaa potilaille, joilla on hemodynaamisesti merkittävä vasemman sydänkammion ulosvirtauskanavan ahtauma.
- Accupro-valmisteiden käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä kinapriilia potilaille, joilla on aorttastenoosi.

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita (esim. purppura, valoherkkyys, urtikaria, nekrotisoiva vaskuliitti, hengitysvaikeus mukaan lukien pneumoniitti ja keuhkoedeema, anafylaktiset reaktiot) voi ilmaantua potilaille, joilla on ollut allergia tai astma tai joilla niitä ei aiemmin ole ollut.

Oireinen hypotensio

Oireista hypotensiota on vain harvoin todettu komplisoitumattomilta verenpainepotilailta. Hypotensiota ilmaantuu todennäköisemmin kinapriilia saaville hypertensiotilaille, joilla on veritilavuusvaje esim. diureettilääkityksen, vähäsuolaisen ruokavalion, dialyysihoidon, ripulin tai oksentelun vuoksi, tai joilla on vaikea reniinistä riippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

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 jonkun samanaikaisesti käytettävän diureetin annoksen pienentämistä.

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

Nämä varotoimet koskevat myös potilaita, joilla on iskeeminen sydänsairaus tai aivoverisuonisairaus, koska heillä liiallinen verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Renini-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.

Heikentynyt munuaistoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden munuaistoimintaa tulee seurata hoidon aikana tarpeen mukaan, vaikka suurimmalla osalla potilaista munuaisten toiminta ei muutu tai voi kohentua.

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

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.

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

Joillakin kinapriililla hoidetuilla verenpainetauti- tai sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla ei ole entuudestaan ollut ilmeistä munuaisverisuonten sairautta, veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat suurentuneet ($> 1,25$ kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna), tavallisesti lievästi ja ohimenevästi. Näin on käynyt etenkin silloin, kun kinapriilia on annettu samanaikaisesti jonkin diureetin kanssa. Kinapriilia monoterapiana saaneista verenpainepotilaista 2 % on havaittu veren ureapitoisuuden ja 2 % seerumin kreatiniinipitoisuuden suurentumista. Kinapriili/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.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 10 ml/min) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole riittävästi kokemusta, minkä vuoksi kinapriilihoitoa ei suositella näille potilaille.

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjähoidon saaneilla potilailla. Jos kurkunpään stridorია tai kasvojen, kielen tai ääninelimen (glottis) angioedeemaa ilmenee, hoito on keskeytettävä heti, potilasta on hoidettava asianmukaisesti ja seurattava tarkoin, kunnes turvotus häviää. Jos vain kasvot ja huulet ovat turvonneet, tila yleensä korjaantuu itsestään, ja oireita voidaan lievittää antihistamiineilla. Kurkunpään kohdistuva angioedeema voi johtaa kuolemaan. Jos angioedeema kohdistuu kieleen, äänielimeen tai kurkunpään ja todennäköisesti tukkii hengitystiet, potilaalle on annettava 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 estäjähoidon (ks. kohta 4.3).

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

Sakubitriliä/valsartaani-lääkityksen voi aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen kinapriiliannoksen jälkeen. Jos sakubitriliä/valsartaani-lääkitys lopetetaan, voidaan kinapriilihoito aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen sakubitriliä/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 potilaalla 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.

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjiin on vain harvoin yhdistetty agranulosytoosi ja luuydinsuppressio, kun on hoidettu potilaita, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Nämä haittavaikutukset on sen sijaan yhdistetty useammin potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoiminta, erityisesti jos heillä on lisäksi jokin verisuonten kollageenisairaus.

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

Siedätyshoito

Pistiäissiedätyksen 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 ACE:n estäjähoidolle tahattomasti uudestaan.

Hemodialyysi ja pienitheyksinen rasvaproteiini (LDL) -afereesi

Potilaille, joiden hemodialyysissa käytetään hyvin läpäiseviä dialyysikalvoja (kuten polyakryylinitriilikalvoja ”AN69”) ja jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjiä, ilmenee hyvin todennäköisesti anafylaksiaa muistuttavia reaktioita. Tällaista yhdistelmää tulee siis välttää joko käyttämällä jotain muuta 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.

Heikentynyt maksan toiminta

Varovaisuutta on noudatettava kinapriilin ja diureetin yhteiskäytössä, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on etenevä maksasairaus, koska pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat nopeuttaa maksakooman kehittymistä. Kinapriilin metaboloituminen kinapriilaatiksi riippuu normaalisti maksan esteraaseista. Kinapriilaattipitoisuus on alhaisempi alkoholikirroosia 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 maksaentsyymiarvoja, kinapriilihoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa seurata huolellisesti.

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.

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 verivolyymia lisäämällä (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemia

Kinapriilihoito voi suurentaa seerumin kaliumpitoisuutta. Yhdistelmähoito kaliumia säästävien diureettien tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta suurentavien lääkeaineiden kanssa on aloitettava varovasti ja potilaan seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin, koska seerumin kaliumpitoisuus saattaa suurentua entisestään (ks. edellä kohta *Oireinen hypotensio* ja kohta 4.5). Kinapriilin ja tiatsididiureettien samanaikaisessa annossa kinapriili voi vähentää tiatsididiureettien aiheuttamaa hypokalemiaa.

Hyponatremia ja antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

Joillakin kinapriilia 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 seuranta.

Diabetespotilaat

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).

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. 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 on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tetrasykliini ja muut lääkeaineet, joilla on yhteisvaikutuksia magnesiumin kanssa

Koska valmiste sisältää magnesiumkarbonaattia, sen on osoitettu vähentävän samanaikaisesti annetun tetrasykliinin imeytymistä 28–37 % terveiltä vapaaehtoisilta. Tämä yhteisvaikutus on huomioitava määrättäessä kinapriilia ja tetrasykliiniä samanaikaisesti.

Samanaikainen diureettihoito

Verenpaine voi toisinaan laskea liikaa kinapriilihoidon aloittamisen jälkeen hoidettaessa potilaita, jotka saavat myös diureetteja (erityisesti jos diureettihoito on aloitettu vasta äskettäin). Kinapriilin

aloitusannoksen jälkeiset verenpainetta liikaa alentavat vaikutukset voidaan minimoida keskeyttämällä diureetin käyttö pariksi päiväksi ennen kinapriilihoidon aloittamista. Jos diureettihoitoa ei voida keskeyttää, kinapriilin aloitusannosta on pienennettävä. Jos diureettihoitoa jatketaan, potilasta on tarkkailtava kahden tunnin ajan kinapriilin aloitusannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kaliumpitoisuutta lisäävät aineet

Kinapriili on ACE:n estäjä, joka voi pienentää aldosteronipitoisuutta, mikä vuorostaan voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden lievää nousua. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos samanaikaisesti käytetään kaliumia säästäviä diureetteja, kaliumlisävalmisteita, kaliumsuoloja tai muita seerumin kaliumpitoisuutta suurentavia lääkkeitä, ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).

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

Kirurgia/anestesia

Vaikka tutkimuksissa ei ole todettu yhteisvaikutusta kinapriilin ja hypotensiota aiheuttavien anesteettien välillä, varovaisuutta on noudatettava potilaan joutuessa suureen leikkaukseen tai tarvittaessa 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).

Litium

Seerumin litiumpitoisuuden nousua ja litiummyrkytyksen oireita on havaittu samanaikaisen litiumin ja ACE:n estäjän käytön yhteydessä. Tämä johtuu näiden lääkkeiden natriumia poistavasta vaikutuksesta. Litiumia ja kinapriilia tulisi käyttää varoen yhdessä ja seerumin litiumpitoisuutta on seurattava usein. Litiummyrkytyksen riski voi kasvaa, jos samanaikaisesti käytetään myös diureettia.

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

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää ACE:n estäjien (kinapriili mukaan lukien) verenpainetta laskevaa vaikutusta joiltakin potilailta. NSAID-lääkkeillä ja ACE:n estäjillä on lisäksi kuvattu olevan additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden kasvuun.

Potilailla, jotka ovat ikäkkäitä, 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 lääkkeet, joiden tiedetään aiheuttavan angioedeemaa

Potilailla, joille samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa 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 estäjähoitoa saavalle potilaalle (ks. kohta 4.4).

Neutraaliendopeptidaasin estäjät (NEP-estäjät)

Kinapriilin käyttö samanaikaisesti sakubitrili/valsartaania sisältävän lääkevalmisteiden kanssa on vasta-aiheista, koska samanaikainen neutraaliendopeptidaasin (NEP) ja ACE:n esto saattaa suurentaa angioedeemariskiä. Sakubitrili/valsartaani-lääkitys voidaan aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen kinapriiliannoksen 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).

Kulta

Nitritoidisia reaktioita (jonka oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on ilmoitettu esiintyneen harvoilla, samanaikaisesti pistoskultahoitoa (esim. natriumaurotiomalaattia) ja ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla.

Allopurinoli, sytostaattiset ja immunosuppressiiviset aineet, systeemiset kortikosteroidit ja prokainamidi

Samanaikainen anto ACE:n estäjien kanssa voi lisätä leukopenian vaaraa (ks. kohta 4.4).

Alkoholi, barbituraatit ja huumaavat aineet

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Muut verenpainelääkkeet

Vaikutus voi olla additiivinen tai potensoiva.

Muut lääkeaineet

Kun atorvastatiinia (10 mg) annettiin toistuvasti kinapriilin (80 mg) kanssa, atorvastatiinin vakaan tilan farmakokineettisissä arvoissa havaittiin muutoksia, jotka eivät olleet merkitseviä.

Antasidit

Antasidit voivat vähentää kinapriilin 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 hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4.4).

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

Kliinissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, 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 ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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 pettaa 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).

Imetys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä etenkin kinapriilihoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

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

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin havaitut haittavaikutukset olivat päänsärky (7,2 %), heitehuimaus (5,5 %), yskä (3,9 %), uupumus (3,5 %), rimiitti (3,2 %), pahoinvointi ja/tai oksentelu (2,8 %) ja myalgia (2,2 %).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys	Tuntematon	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia, hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Melko harvinainen	Sekavuustila, masennus, hermostuneisuus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky, tuntoharhat

	Melko harvinainen	Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, uneliaisuus
	Harvinainen	Tasapainohäiriö, pyörtyminen
	Tunteeton	Aivohalvaus
Silmät	Melko harvinainen	Heikkonäköisyys
	Hyvin harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Kiertohuimaus, tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
	Melko harvinainen	Vasodilataatio
	Tunteeton	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus, yskä
	Melko harvinainen	Nielun kuivuminen
	Harvinainen	Eosinofiilinen pneumonia
	Tunteeton	Bronkospasmi. Yksittäistapauksissa angioedeeman aiheuttama ylempien hengitysteiden obstruktio (joka voi olla fataali).
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Ilmavaivat, suun kuivuminen
	Harvinainen	Glossiitti, ummetus, makuaistin muutokset
	Hyvin harvinainen	Ileus, ohutsuolen angioedeema
	Tunteeton	Pankreatiitti*
Maksa ja sappi	Tunteeton	Hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Angioedeema, ihottuma, kutina, hikoilun lisääntyminen
	Harvinainen	Urtikaria, erythema multiforme, pemfigus
	Hyvin harvinainen	Psoriaasin kaltainen ihomuutos
	Tunteeton	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, eksfoliativinen dermatiitti, alopesia, valoherkkyys. Iho-oireisiin voi liittyä kuumetta, lihaskipua (myalgia, artralgia, artriitti), verisuonitulehdus (vaskuliitti), seroosien kudosten tulehdus ja tietyt laboratorioarvojen muutokset (eosinofilia, leukosytoosi ja/tai suurentuneet tumavasta-aineet, laskon suureneminen), psoriaasi*, psoriaasin paheneminen
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Yleinen	Selkäkipu, myalgia
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinainen	Munuaisten toiminnan heikkeneminen, proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus, astenia, rintakipu
	Melko harvinainen	Yleistynyt edeema, kuume, perifeerinen edeema
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiniini- ja ureapitoisuuksien lisääntyminen**
	Tunteeton	Hemoglobiinipitoisuuden väheneminen,

		hematokriitin väheneminen, hematokriitin ja valkosolujen määrän väheneminen sekä maksaentsyymi- ja veren bilirubiinipitoisuuksien nousu. Yksittäisiä tapauksia hemolyyttistä anemiamia on ilmoitettu potilailta, joilla on synnynnäinen G6PD-puutos.
Infektiot	Yleinen	Nielutulehdus, riniitti
	Melko harvinainen	Bronkiitti, ylempien hengitysteiden infektio, virtsatietulehdus, sinusiitti

* Haimatulehdusta on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla, joissain tapauksissa se on ollut fataali.

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

*** Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH) ja siitä johtuvaa hyponatremiaa on todettu muutamilla potilailla, joita on hoidettu muilla ACE:n estäjillä (ks. kohta 4.4).

Muiden ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu vaskuliittia ja gynekomastiaa, eikä niiden mahdollista luokkavaikutusta voida poissulkea.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kinapriilin oraalinen LD50-arvo hiirillä ja rotilla on 1440–4280 mg/kg.

Kinapriilin yliannostuksen hoidosta ei ole saatavana spesifistä tietoa.

Kinapriilin yliannostus aiheuttaa todennäköisimmin voimakkaan verenpaineen laskun, joka hoidetaan tavallisesti lisäämällä potilaan intravaskulaarista tilavuutta.

Yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja peruselintoimintoja tukevaa yleisesti hyväksytyjen hoitokäytäntöjen mukaan.

Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät juurikaan vaikuta kinapriilin ja kinapriilaatin eliminaatioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

Kinaprilaatti alentaa verenpainetta myös silloin, kun potilaan plasman reniinipitoisuus on pieni tai normaali. Kinaprilaatti alentaa verenpainetta sekä istuma- että pystyasennossa. Verenpainetta alentava vaikutus alkaa tunnin kuluessa valmisteen ottamisesta ja enimmäisvaikutus saavutetaan 2–4 tunnin kuluttua. Vaikutus kestää 24 tuntia suositusannoksia käytettäessä. Jotkut potilaat saattavat kuitenkin tarvita jopa 2 viikon hoidon, ennen kuin saavutetaan tehokas verenpaineen lasku. Vaikutus säilyy pitkäaikaishoidossa ilmantoleranssin kehittymistä.

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

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

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.

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

Pediatriiset potilaat

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 112 lapselle ja nuorelle, joilla oli kohonnut verenpaine tai normaalisti korkea verenpaine, annettiin 8 viikon ajan (2 viikkoa kaksoissokkoutetusti + 6 viikon jatkohoito) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg kinapriliannoksia, ei saavutettu ensisijaista tavoitetta diastolisen verenpaineen laskua 2 viikon hoidon jälkeen. Systolisessa verenpaineessa (toissijainen tehotavoite) todettiin vain viikon 2 kohdalla tilastollisesti merkitsevä lineaarinen annoksesta riippuva vaste, lumelääkeryhmän ja 20 mg kinapriliia saavan ryhmän välinen ero oli merkitsevä.

Kinapriilin pitkäaikaisvaikutuksia kasvuun, murrosikään ja yleiseen kehitykseen ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

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

Dialyysi ei vaikuta merkittävästi kinapriilin tai kinapriilaatin eliminaatioon.

Imetys:

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

Pediatriiset potilaat

Kinapriilin farmakokineetiikkaa on tutkittu lapsilla kerta-annostutkimuksessa, jossa 24 lapselle (ikä 2,5 kuukautta - 6,8 vuotta) annettiin kinapriliia 0,2 mg/kg, ja tutkimuksessa, jossa kinapriliia annettiin 0,016–0,468 mg/kg toistuvasti 38 lapselle (ikä 5–16 vuotta, paino keskimäärin 66–98 kg). Kinaprili muuttui nopeasti kinapriilaatiksi kuten aikuisilla. Kinapriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin yleensä 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja sen puoliintumisaika oli 2,3 tuntia. Vastasyntyneillä ja pikkulapsilla systeeminen altistus 0,2 mg/kg kerta-annoksen jälkeen vastasi aikuisilla 10 mg kerta-annoksen jälkeen havaittua altistusta. Koulukäisillä ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa kinapriliia annettiin toistuvasti, kinapriilaatin AUC- ja C_{max} -arvojen havaittiin suurenevan lineaarisesti kinapriliannosta (mg/kg) nostettaessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti

Magnesiumsubkarbonaatti, raskas
Liivate
Krospovidoni
Hydroksipropyyliselluloosa
Hypromellose
Makrogoli
Kandelilavaha
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

28 ja 98 tablettia läpipainopakkauksissa (polyamidi/alumiini/PVC).
100 tablettia muovipurkissa (HDPE).

Kaikkia pakkauskokoja 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 NUMEROT

5 mg: 10770
10 mg: 10771
20 mg: 10772

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.8.1992
Vuimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.3.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

ACCUPRO 5 mg tablett, filmdragerad
ACCUPRO 10 mg tablett, filmdragerad
ACCUPRO 20 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 5 mg kinapril (som kinaprilhydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 38 mg.

10 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 10 mg kinapril (som kinaprilhydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 76 mg.

20 mg tabletter:

Varje tablett innehåller 20 mg kinapril (som kinaprilhydroklorid).
Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat 33 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

5 mg tablett: Brun, oval (9,7 x 4,5 mm), filmdragerad tablett med brytskåra, märkt med styrka 5. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tablett: Brun, triangulär (9,7 x 9,5 mm), filmdragerad tablett med brytskåra, märkt med styrka 10. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

20 mg tablett: Brun, rund (diameter 8,9 mm), filmdragerad tablett med brytskåra, märkt med styrka 20. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Essentiell hypertension.

Kongestiv hjärtsvikt, om tillståndet inte kan kontrolleras med behandling med digitalis och/eller diuretika.

Rekommendation: Vid hypertension och hjärtsvikt, förknippade med nedsatt njurfunktion, rekommenderas att behandling inleds på sjukhus.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosen anpassas individuellt.

Essentiell hypertension.

Monoterapi: Rekommenderad initialdos är 10 mg en gång dagligen. Dosen kan efter detta justeras enligt behandlingssvar. Vanlig underhållsdos är 20 mg dagligen. Daglig dos på 40 mg ska inte överskridas. Accupro kan tas antingen som engångsdos eller uppdelat på två doser. De flesta patienter kan behandlas med en daglig dos.

Samtidig behandling med diuretika: I början ges 5 mg för att bestämma graden av blodtryckssänkning. Efter detta anpassas dosen på ovan beskrivet sätt så att optimalt behandlingssvar erhålls (se avsnitten 4.3, 4.4, 4.5 och 5.1).

Nedsatt njurfunktion / äldre patienter (> 65 år):

Se avsnitt 4.4. Enligt farmakokinetiska uppgifter är eliminationen av kinapril beroende av nivån på njurfunktionen. Som initialdos rekommenderas 5 mg kinapril till patienter vars kreatininclearance är över 30 ml/min och 2,5 mg kinapril till patienter vars kreatininclearance är under 30 ml/min. Om initialdosen tolereras väl kan kinapril ges från följande dag två gånger dagligen. Om hypotensionen inte är svår och njurfunktionen inte märkbart försvagats kan dosen ökas med en veckas mellanrum enligt kliniskt och hemodynamiskt svar.

Initialdosen Accupro ska minskas då patienter som har nedsatt njurfunktion behandlas, för då kreatininclearance försämras förlängs kinaprilats halveringstid. Detta ska även beaktas vid behandling av äldre patienter, emedan njurfunktionen försämras vanligen med åldern.

Rekommenderade initialdoser:

Kreatininclearance (ml/min)	Högsta rekommenderad initialdos (mg)
> 60	10
30–60	5
10–30	2,5
< 10	*

*Det finns än så länge inte tillräcklig erfarenhet för att ge dessa patienter specifika dosrekommendationer.

Kongestiv hjärtsvikt

I början ges en 2,5 mg dos varefter det observeras om patienten uppvisar symptom som tyder på hypotension. Vid samtidigt behandling med diuretika och/eller hjärtglykosider kan dosen vid behov ökas till 40 mg dagligen och ges antingen som en engångsdos eller uppdelad på två doser. Effektivt behandlingsresultat uppnås vanligen med en dos på 20–40 mg dagligen, kombinerat med annan behandling.

Pediatrisk population

På grundval av tillgängliga uppgifter som beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 kan rekommendationer om dosering inte ges.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Angioödem som konstaterats i samband med tidigare behandling med angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioneurotiskt ödem.

- Samtidig användning med läkemedel som innehåller sakubitril/valsartan på grund av ökad risk för angioödem.
- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kinaprill får inte ges till patienter som har en hemodynamiskt signifikant obstruktion av vänsterkammerutflödet.
- Samtidig användning av Accupro med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad om patienten har diabetes eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas då kinaprill 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 med eller utan anamnes på allergi eller astma.

Symptomatisk hypotension

Symptomatisk hypotension har observerats endast sällan hos patienter med okomplicerat blodtryck. Hypotension förekommer sannolikast hos hypertensionspatienter som får kinaprill 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 och 4.8).

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 minskning av kinaprilldosen eller dosen av något samtidigt diuretikum övervägas.

Om patienten har kronisk hjärtsvikt och därmed risk för grav hypotension ska kinaprillbehandlingen inledas med rekommenderad dos under noggrann medicinsk övervakning. Patienten ska följas noga upp under de två första behandlingsveckorna och alltid då kinaprilldosen ökas.

Dessa försiktighetsåtgärder gäller även patienter som har ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom då ett kraftigt blodtrycksfall hos dem kan orsaka hjärtinfarkt eller stroke.

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.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen hos patienter med njursvikt ska följas upp under behandlingen enligt behov fastän njurfunktionen hos största delen av patienterna inte förändras eller kan förbättras.

Kinaprillats halveringstid förlängs då kreatininclearance minskar. Om patientens kreatininclearance är < 60 ml/min ska den initiala dosen kinaprill 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 kinaprill försämrar njurfunktionen ytterligare.

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.

I kliniska studier där deltagande blodtryckspatienter hade artärstenos i ena eller båda njurarna, konstaterades hos några patienter förhöjd ureakoncentrationen 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 har 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 respektive 4 % och 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.

Det finns inte tillräcklig erfarenhet av behandling av patienter med svår njursvikt (kreatininclearance < 10 ml/min.), varför kinaprilbehandling inte rekommenderas för dessa patienter.

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 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 sakubitri/valsartan är kontraindicerad på grund av den förhöjda risken för angioödem (se avsnitt 4.3).

Läkemedelsbehandling med sakubitri/valsartan kan insättas tidigast efter 36 timmar efter den sista kinapri-dosen. Om sakubitri/valsartan-behandling sätts ut kan kinaprilbehandling inledas tidigast efter 36 timmar efter att den sista dosen sakubitri/valsartan administrerats (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig användning av andra 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 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 medicinering 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 utsattes. 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.

Neutropeni/agranulocytos

Agranulocytos och benmärgssuppression har endast i enstaka fall förknippats med ACE-hämmare då patienter med okomplicerad hypertension har behandlats. Dessa biverkningar har däremot oftare förknippats med patienter som har njursvikt, särskilt om de dessutom har någon vaskulär kollagensjukdom.

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

Toleransbehandling

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 behandling med ACE-hämmare.

Hemodialys och lipoprotein med låg densitet (LDL)-aferes

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-aferesbehandling med dextransulfat. Denna metod ska alltså inte användas på patienter som behandlas med ACE-hämmare.

Nedsatt leverfunktion

Samtidig användning av kinapril och diuretikum ska användas med försiktighet om patientens leverfunktion är nedsatt eller om det finns en progressiv leversjukdom, eftersom även små förändringar i vätske- och elektrolytbalansen kan påskynda utvecklingen av leverkoma. 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 kinaprilbehandlingen avbrytas och patientens tillstånd noga följas upp.

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.

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 (se avsnitt 4.5).

Hyperkalemi

Kinapril kan förhöja kaliumkoncentrationen i serum. Kombinationsbehandling med kaliumsparande diuretika eller andra läkemedel som ökar kaliumkoncentrationen i serum, ska sättas med försiktighet och patientens kaliumkoncentration i serum ska noga följas upp då kaliumkoncentrationen i serum kan ytterligare öka (se ovan avsnitt *Symptomatisk hypotension* och avsnitt 4.5). Vid samtidig administrering av kinapril och tiaziddiuretika kan kinapril minska hypokalemi som orsakas av tiaziddiuretika.

Hyponatremi och inadekvat ADH-sekretion (SIADH)

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

Diabetespatienter

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).

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).

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*Tetracyclin och andra läkemedel som interagerar med magnesium*

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

Samtidig behandling med diuretika

En överdriven sänkning av blodtrycket kan ibland förekomma efter insättningen av kinaprilbehandlingen vid behandling av patienter som även får diuretika (särskilt om diuretikabehandlingen har insatts alldeles nyligen). De kraftigt blodtryckssänkande effekterna efter initialdosen kinapril kan minimeras genom att användningen av diuretika avbryts för ett par dagar före insättningen av kinaprilbehandlingen. Om diuretikabehandlingen inte kan avbrytas ska initialdosen kinapril minskas. Om diuretikabehandlingen fortsätter ska patienten övervakas under 2 timmar efter insättande av initialdosen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Läkemedel som ökar kaliumkoncentrationen i serum

Kinapril är en ACE-hämmare som kan minska aldosteronkoncentrationen som i sin tur kan orsaka en svag ökning av kaliumkoncentrationen i serum. Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av kaliumsparande diuretika, kaliumsupplement, kaliumsalter eller andra läkemedel som är kända

för att höja nivåerna av kaliumkoncentrationen i serum och kaliumkoncentrationen i serum ska nogra följas upp (se avsnitt 4.4).

Hos patienter som är äldre eller har nedsatt njurfunktion har samtidigt administrering av en ACE-hämmare och sulfametoxazol/trimetoprim associerats med allvarlig hyperkalemi som anses bero på trimetoprim. Vid samtidig administrering av produkter innehållande kinapril och trimetoprim ska därför försiktighet iaktas och kaliumkoncentrationen i serum följas upp enligt behov.

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).

Litium

Höjning av litiumkoncentrationen i serum och symptom på litiumtoxicitet har rapporterats hos patienter som får samtidig behandling med litium och ACE-hämmare. Detta på grund av den natriumförlorande effekten hos dessa läkemedel. Litium och kinapril ska användas med försiktighet tillsammans och litiumkoncentrationen i serum ska följas upp ofta. Risken för litiumtoxicitet kan öka om ett diuretikum används samtidigt.

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

Hos vissa patienter kan administrering av NSAID minska den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare (inklusive kinapril). 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 neutral endopeptidas- (NEP) och ACE-hämmare kan öka risken för angioödem. Läkemedelsbehandling med sakubitril/valsartan kan insättas tidigast 36 timmar efter den sista kinaprildosen. 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).

Guld

Sällsynta fall av nitritoida reaktioner (symptomen inkluderar rodnad, illamående, kräkning och hypotension) har rapporterats förekomma hos patienter som samtidigt får behandling med injektionsguld (t.ex. natriumaurotiomalat) och ACE-hämmare.

Allopurinol, cytostatika och immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid

Samtidig administrering med ACE-hämmare kan leda till ökad risk för leukopeni (se avsnitt 4.4).

Alkohol, barbiturater och narkotika

Örtostatisk hypotension kan eventuellt förstärkas.

Andra antihypertensiva medel

Effekten kan vara additiv eller förstärkande.

Övriga läkemedel

Efter upprepad administrering av atorvastatin (10 mg) med kinapril (80 mg) observerades icke-signifikativa förändringar i steady state-farmakokinetiken för atorvastatin.

Antacida

Antacida kan minska biotillgängligheten hos kinapril.

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 (se avsnitt 4.4).

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).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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)

Amning

Kinapril utsöndras i små mängder i modersmjölk och försiktighet ska iakttagas då Accupro förskrivs till ammande mödrar.

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 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 hos en ammande moder övervägas om behandlingen är nödvändig för modern och det ammande barnet följs upp med avseende på biverkningar.

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 biverkningar för Accupro efter organklass och 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).

I kontrollerade kliniska prövningar har de vanligast förekommande biverkningarna varit huvudvärk (7,2 %), svindel (5,5 %), hosta (3,9 %), trötthet (3,5 %), rinit (3,2 %), illamående och/eller kräkningar (2,8 %) och myalgi (2,2 %).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Ingen känd frekvens	Agranulocytos, hemolytisk anemi, neutropeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktoid reaktion
Endokrina systemet	Ingen känd frekvens	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperkalemi, hyponatremi
Psykiska störningar	Vanliga	Insomnia
	Mindre vanliga	Förvirring, depression, oro
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Svindel, huvudvärk, parestesi
	Mindre vanliga	Övergående ischemiska attacker, sömnhet
	Sällsynta	Balansstörningar, synkopé
	Ingen känd frekvens	Stroke
Ögon	Mindre vanliga	Amblyopi
	Mycket sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo, tinnitus
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt, angina pectoris, takykardi, hjärtklappning
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
	Mindre vanliga	Kärlutvidgning
	Ingen känd frekvens	Ortostatisk hypotension

Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Vanliga	Dyspné, hosta
	Mindre vanliga	Torrt svalg
	Sällsynta	Eosinofil pneumoni
	Ingen känd frekvens	Bronkospasm I enstaka fall övre luftvägsobstruktion orsakad av angioödem (som kan vara fatal).
Magtarmkanalen	Vanliga	Kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta, illamående
	Mindre vanliga	Flatulens, muntorrhet
	Sällsynta	Glossit, förstoppning, smakerändringar
	Mycket sällsynta	Ileus, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Pankreatit*
Lever och gallvägar	Ingen känd frekvens	Hepatit, kolestatisk ikterus
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Angioödem, hudutslag, klåda, ökad transpiration
	Sällsynta	Urtikaria, erythema multiforme, pemfigus
	Mycket sällsynta	Psoriasisliknande dermatit
	Ingen känd frekvens	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, exfoliativ dermatit, alopeci, ljuskänslighet. Hudsymptomen kan innefatta feber, muskel- och ledvärk (myalgi, artralgi, artrit), kärlinflammation (vaskulit), inflammation i serösa vävnader och vissa förändringar i laboratorievärdena (eosinofili, leukocytos och/eller ökning i antinukleära antikroppar, ökad sänka), psoriasis*, försämrad psoriasis
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Ryggvärk, myalgi
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Njurdysfunktion, proteinuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Erektill dysfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, asteni, bröstsmärta
	Mindre vanliga	Generaliserat ödem, feber, perifert ödem
Undersökningar	Vanliga	Ökade nivåer av kreatinin och urea i blod**
	Ingen känd frekvens	Minskad hemoglobinkoncentration, minskade värden av hematokrit och minskat antal vita blodkroppar samt förhöjda värden leverenzymerna och blodbilirubin. Hos patienter med kongenital G-6-PDH-brist har enstaka fall av hemolytisk anemi rapporterats.
Infektioner och infestationer	Vanliga	Faryngit, rinit
	Mindre vanliga	Bronkit, övre luftvägsinfektion, urinvägsinfektion, sinusit

* Pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, som i vissa fall varit fatala.

** 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.

*** Abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) och därav förekommande hyponatremi har konstaterats hos några patienter som har behandlats med andra ACE-hämmare (se avsnitt 4.4)..

Vaskulit och gynekomasti har rapporterats med andra ACE-hämmare och en möjlig klasseffekt kan inte uteslutas.

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedelsbiverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det orala LD50-värdet för kinapril hos mus och råttor är 1 440–4 280 mg/kg.

Ingen specifik information om behandling av överdosering av kinapril finns tillgänglig.

En överdos av kinapril orsakar troligtvis ett kraftigt blodtrycksfall som i allmänhet behandlas med en ökning av patientens intravaskulära blodvolym.

Behandling av överdos bör vara symptomatisk och understödande i enlighet med fastställd medicinsk praxis.

Hemodialys och peritoneal dialys har liten effekt på elimineringen av kinapril och kinaprilat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, **ATC-kod:** C09AA06

Accupro innehåller kinaprilhydroklorid. Efter absorption hydrolyseras kinapril till kinaprilat (aktiv metabolit) som är en effektiv och långverkande hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE) i plasma och vävnad. ACE katalyserar omvandlingen av angiotensin I till angiotensin II som har en stark vasokonstriktiv egenskap.

Kinaprils verkningsmekanism är ännu inte helt klarlagd. Den antihypertensiva effekten antas i huvudsak bero på hämning av renin-angiotensin-aldosteronsystemet, vilket ökar plasma reninaktivitet och minskar plasmakoncentrationerna av angiotensin II och aldosteron. En annan mekanism som kan bidra till effektiviteten är bradykinininducerad vasodilatation. I kliniska prövningar har kinapril visat sig vara lipidneutralt och har inga negativa effekter på glukosbalansen.

Kinaprilat sänker blodtrycket även då patientens reninkoncentration i plasma är liten eller normal. Kinaprilat sänker blodtrycket både i sittande och stående position. Den antihypertensiva effekten börjar inom en timme efter att produkten tagits och maximalt svar uppnås efter 2–4 timmar. Då rekommenderade doser används upprätthålls effekten i 24 timmar. Vissa patienter kan dock kräva till och med 2 veckors behandling innan en effektiv blodtryckssänkning uppnås. Effekten kvarstår vid långtidsbehandlingen utan utveckling av tolerans.

Njurarnas blodflöde och glomerulär filtrering är vanligtvis oförändrade och njurarnas blodkärlsmotstånd minskar.

Hos patienter med hjärtsvikt minskar kinapril perifert vasculärt motståndet och sänker medelartärtrycket, det systoliska och diastoliska blodtrycket, det lungartära kiltrycket och ökar hjärtminutvolymen.

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.

Vid behov kan Accupro användas i kombination med andra blodtryckssänkande medel. Samtidig behandling med tiaziddiuretika och/eller betablockerare ökar Accupros antihypertensiva effekt.

Pediatrisk population

I en randomiserad klinisk prövning där 112 barn och ungdomar med förhöjt blodtryck eller normalt högt blodtryck fick kinapril i doser på 2,5 mg, 5 mg, 10 mg och 20 mg i 8 veckor (2 veckor dubbelblindade + 6 veckor uppföljningsbehandling) uppnåddes inte det primära målet att efter 2 veckors behandling sänka det diastoliska blodtrycket.

I det systoliska blodtrycket (sekundärt effektmått) konstaterades endast vid 2 veckor ett statistiskt signifikant linjärt dosberoende svar, med en signifikant skillnad mellan placebo-gruppen och den grupp som fick kinapril 20 mg.

Kinaprils långtidseffekt på tillväxt, pubertet och allmänna utveckling har inte undersökts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Kinapril absorberas till 60 %. Samtidigt intag av föda påverkar inte absorption men mycket fettrika livsmedel kan dock försämra absorptionen. Efter peroralt intag omvandlas 38 % av dosen kinapril till den aktiva huvudmetaboliten kinaprilat. Efter peroralt intag av Accupro uppnås maximal kinaprilatkoncentration i plasma efter 2 timmar. Det är till 97 % bundet till plasmaproteiner.

Kinaprilats halveringstid är 3 timmar vid upprepad dosering. Steady state uppnås inom 2–3 dygn.

Kinaprilat utsöndras huvudsakligen oförändrat via njurarna. Clearance är 220 ml/min.

Halveringstiden för kinaprilat kan förlängas och dess koncentrationen i plasma kan öka om patienten har nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Dialys påverkar inte signifikant elimineringen av kinapril eller kinaprilat.

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. Kinaprilatkoncentrationer i bröstmjolk var inte mätbara (< 5 µg/l) vid någon tidpunkt. Det är beräknat att ett ammande barn kan få i sig cirka 1,6 % av moderns viktanpassade dos av kinapril.

Pediatrisk population

Kinaprils farmakokinetik har studerats hos pediatrika patienter i en singeldosstudie, där 24 barn (ålder 2,5 månader–6,8 år) fick kinapril 0,2 mg/kg, och i en studie där kinapril 0,016–0,468 mg/kg gavs upprepade gånger till 38 barn (ålder 5–16 år, vikt i medeltal 66–98 kg). Såsom hos vuxna konverterades kinapril snabbt till kinaprilat. Maximal koncentration kinaprilat i plasma uppnåddes i allmänhet inom 1–2 timmar efter dosering och dess halveringstid var 2,3 timmar. Hos nyfödda och spädbarn var den systemiska exponeringen efter en singeldos på 0,2 mg/kg liknande den hos vuxna efter en singeldos på 10 mg. I en studie med barn i skolåldern och ungdomar där kinapril administrerades upprepade gånger ökade kinaprilats AUC och C_{\max} lineärt då dosen kinapril (mg/kg) höjdes.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidsstudier har kinapril avseende karcinogenicitet och genotoxicitet inte visat några särskilda risker för människa. Kinapril kan skada fostret och öka sjukligheten och dödligheten hos fostret och den nyfödda (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat
Magnesiumsubkarbonat, tungt
Gelatin
Krospovidon
Hydroxietylcellulosa
Hypromellos
Makrogol
Candelillavax
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, röd (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

28 och 98 tabletter i blisterförpackningar (polyamid/aluminium/PVC).
100 tabletter i plastburk (HDPE).

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

5 mg: 10770
10 mg: 10771
20 mg: 10772

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.08.1992
Datum för det senaste förnyandet: 06.03.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.3.2022