

## 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. LÄKEMEDELSFORM

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 behandlings svar. 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.

#### *Pediatrik 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 graviditestrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Kinapril 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 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas då kinapril 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 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 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 kinaprildosen eller dosen av något samtidigt diuretikum övervägas.

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

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.

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 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 kinapril dosen. Om sakubitril/valsartan-behandling 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 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 magsmärter 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 polyakrylnitrimembran "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 insättas 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***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. Denna interaktion bör beaktas vid samtidig förskrivning av kinapril och tetracyklin.

*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 studierresultat 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 iakttas 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 %).

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

<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	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).
<b>Magtarmkanalen</b>	Vanliga	Kräkningar, diarré, dyspepsi, buksmärta, illamående
	Mindre vanliga	Flatulens, muntorrhet
	Sällsynta	Glossit, förstoppning, smakförändringar
	Mycket sällsynta	Ileus, intestinalt angioödem
	Ingen känd frekvens	Pankreatit*
<b>Lever och gallvägar</b>	Ingen känd frekvens	Hepatit, kolestatisk ikterus
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	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 laboratorievärderna (eosinofili, leukocytos och/eller ökning i antinukleära antikroppar, ökad sänka), psoriasis*, försämrad psoriasis
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Vanliga	Ryggvärk, myalgi
<b>Njurar och urinvägar</b>	Mindre vanliga	Njurdysfunktion, proteinuri
<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
<b>Undersökningar</b>	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.
<b>Infektioner och infestationer</b>	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](http://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.

#### *Pediatrik 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 ( $< 5 \mu\text{g/l}$ ) vid någon tidpunkt. Det är beräknat att ett ammande barn kan få i sig cirka 1,6 % av moderns viktanpassade dos av kinapril.

*Pediatrik 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  $C_{\text{max}}$  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  
Hydroxipropylcellulosa  
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