

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

10 mg / 12,5 mg tabletit:

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

20 mg / 12,5 mg tabletit:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitetaan yksilöllisesti.

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

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

Potilaille, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja jotka tarvitsevat samanaikaista diureettilääkitystä, suositellaan ensisijaisesti loop-diureettien käyttöä yhdessä kinapriilin kanssa. Accupro comp -tabletteja ei tulisi antaa potilaille, joilla on voimakkaasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Pediatriset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Yliherkkyysreaktiot

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

Oireinen hypotensio

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

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

Jos oireista hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava makuuasentoon ja hänelle on annettava tarvittaessa fysiologista keittosuolaliuosta laskimoon. Ohimenevä, verenpainetta liiallisesti laskeva

vaste ei ole vasta-aihe hoidon jatkamiselle. Tällöin olisi kuitenkin harkittava kinapriiliannoksen tai muun samanaikaisesti käytettävän diureetin annoksen pienentämistä.

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Sydämen vajaatoiminta/sydänsairaus

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

Akuutti hengitystietoksisuus

Erittäin harvinaisissa tapauksissa hydroklooritiatsidin käytön jälkeen on ilmoitettu vaikeasta akuutista hengitystietoksisuudesta, akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) mukaan luettuna. Keuhkoedeema kehittyy tyypillisesti minuuttien tai tuntien kuluessa hydroklooritiatsidin ottamisesta. Oireita ovat hengenahdistus, kuume, keuhkojen toiminnan heikkeneminen ja hypotensio. Jos akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää epäillään, Accupro comp -tablettien käyttö on lopetettava ja on annettava asianmukaista hoitoa. Hydroklooritiatsidia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä hydroklooritiatsidin ottamisen jälkeen.

Yskä

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

Munuaissairaus

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

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

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

Kinapriilaatin puoliintumisaika pitenee, kun kreatiniinipuhdistuma pienenee. Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min, kinapriilin aloitusannosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Näitä potilaita hoidettaessa annostusta on suurennettava hoitovasteen perusteella ja munuaistoimintaa on seurattava tarkoin, vaikka alkuperäiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että kinapriili heikentäisi munuaisten toimintaa entisestään.

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

Joillakin kinapriililla hoidetuilla verenpainetauti- tai sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla ei ole entuudestaan ollut ilmeistä munuaisverisuonten sairautta, veren urea- ja seerumin kreatiinipitoisuudet 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 kreatiinipitoisuuden 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.

Heikentynyt maksan toiminta

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteella potilaita, joiden maksan toiminta on heikentynyt tai joilla on etenevä maksasairaus, koska tiatsidihoidon mahdollisesti aiheuttamat pienet neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat edistää maksakooman kehittymistä. Kinapriili muuttuu nopeasti de-esterifikaation myötä kinapriilaatiksi (kinapriilidihappo, päämetaboliitti), joka on osoittautunut voimakkaaksi angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjäksi sekä eläinkokeissa että kliinisissä tutkimuksissa. 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, kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoito on keskeytettävä ja potilaan tilaa on seurattava huolellisesti.

Immuunivälitteiset lääkereaktiot/anafylaktoidiset reaktiot

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

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

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjähoidoa 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 estäjähoitoon (ks. kohta 4.3).

Kinapriilin käyttö samanaikaisesti sakubitriilia/valsartaania sisältävän lääkevalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeemariskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Sakubitriili/valsartaani-lääkityksen voi aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen kinapriiliannoksen jälkeen. Jos sakubitriili/valsartaani-lääkitys lopetetaan, voidaan kinapriilihoito aloittaa aikaisintaan 36 tunnin kuluttua viimeisen sakubitriili/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-estäjälääkitys ACE:n estäjähoitoa saavalle potilaalle (ks. kohta 4.5).

Suoliston angioedeema

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

Etniset erot

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

Hemodialyysi ja pienitiheyksinen 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 verenpainelääkettä tai toisenlaista hemodialyysikalvoa. Samanlaisia reaktioita on ilmoitettu tulleen potilaille, jotka saavat samanaikaisesti ACE:n estäjien kanssa LDL-afereesihoitoa dekstraanisulfaatilla. Tätä menetelmää ei siis pidä käyttää potilaille, joita hoidetaan ACE:n estäjillä.

Seerumin elektrolyyttihäiriöt

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

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

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

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

Tiatsidien käyttö tulee keskeyttää ennen lisäkilpirauhasen toimintakokeita.

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

Muut metaboliset häiriöt

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

Hypokalemia

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

Hyperkalemia

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

Hyponatremia ja antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

Joillakin 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.

Glukoosiaineenvaihdunta

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

Neutropenia/agranulosytoosi

ACE:n estäjiin on vain harvoin yhdistetty agranulosytoosi ja luuydinsuppressio, kun on hoidettu potilaita, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Nämä haittavaikutukset on sen sijaan yhdistetty useammin potilaisiin, joilla on munuaisten vajaatoiminta, erityisesti jos heillä on lisäksi jokin muu sairaus ja tähän liittyvä immunosuppressiivinen tai muu samanaikainen lääkitys, joka voi aiheuttaa neutropeniaa/agranulosytoosia. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan infektioiden oireista (esim. kurkkukivusta, kuumeesta) viipymättä, sillä ne voivat olla merkkejä neutropeniasta (ks. kohta 4.5).

Agranulosytoosia on ilmoitettu vain harvoin kinapriilihoidon aikana. Kuten muidenkin ACE:n estäjien käytön yhteydessä, valkosolunmäärien säännöllistä seuranta on harkittava niiden potilaiden osalta, joilla on verisuonten kollageenisairaus ja/tai munuaissairaus.

Kirurgia/anestesia

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

Suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja sekundaarinen ahdaskulmaglaukooma

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

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

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

Raskaus

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

Litium

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

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*Tetrasykliini ja muut lääkeaineet, joilla on yhteisvaikutuksia magnesiumin kanssa*

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

Seerumin kaliumpitoisuutta lisäävät aineet

Accupro comp -tabletit sisältävät tiatsididiureettia, joka lisää kaliumin erittymistä virtsaan, sekä ACE:n estäjää, joka säästää kaliumia pienentämällä aldosteronipitoisuutta. Kaliumia säästävän diureetin, kaliumlisävalmisteiden tai muiden seerumin kaliumpitoisuutta suurentavien lääkeaineiden rutiininomaista lisäämistä hoitoon ei suositella, sillä se voi aiheuttaa seerumin kaliumpitoisuuden nousua (ks. kohta 4.4).

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

Digoksiini

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

Muut diureetit

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

Muut verenpainelääkkeet

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

Kirurgia/anestesia

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

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

Litium

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

Kortikosteroidit, kortikotropiini

Voimistunutta elektrolyyttivajetta, erityisesti hypokalemiaa, on havaittu.

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

Tulehduskipulääkkeet voivat vähentää loop-diureettien, kaliumia säästävien diureettien ja tiatsididiureettien diureettisia, natriureettisia ja verenpainetta laskevia vaikutuksia sekä vähentää ACE:n estäjien (kinapriili mukaan lukien) verenpainetta laskevaa vaikutusta joiltakin potilailta. Potilasta on seurattava tarkoin kinapriili-/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen ja tulehduskipulääkkeiden samanaikaisen käytön aikana, jotta voidaan todeta, onko haluttu kinapriili/hydroklooritiatsidivaikutus saavutettu. Tulehduskipulääkkeillä ja ACE:n estäjillä on lisäksi kuvattu olevan additiivinen vaikutus seerumin kaliumpitoisuuden kasvuun. Potilailla, jotka ovat iäkkäitä, joilla on veritilavuusvaje (mukaan lukien ne, joilla on diureettilääkitys) tai joiden munuaistoiminta on heikentynyt, samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (COX-2-estäjät mukaan lukien) ja ACE:n estäjien käyttö (kinapriili mukaan lukien) saattaa heikentää munuaisten toimintaa (mahdollinen munuaisten akuutti vajaatoiminta mukaan lukien). Nämä vaikutukset ovat yleensä ohimeneviä. Samanaikaista kinapriili- ja tulehduskipulääkehoitoa saavien potilaiden munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti.

Muut lääkeaineet, joiden tiedetään aiheuttavan angioedeemaa

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

Neutraaliendopeptidaasin estäjät (NEP-estäjät)

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

Allopurinoli, sytostaattiset ja immunosuppressiiviset aineet, systeemiset kortikosteroidit ja prokainamidi

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

Alkoholi, barbituraatit ja huumaavat aineet

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Kääntyvien kärkien takykardiaa (Torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet

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

Antasidit

Antasidit voivat vähentää kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen biologista hyötyosuutta.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat diabeteslääkkeet ja insuliini)

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

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

Pressoriamiinit (esim. adrenaliini)

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

Anioninvaihtohartsit

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

Aliskireeniä ei saa antaa samanaikaisesti kinapriilin kanssa potilaille, joilla on diabetes tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73m²) (ks. kohta 4.3).

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

Muut aineet

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjät

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

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

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

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

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

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

Imetys

Kinapriili

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

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

Hydroklooritiatsidi

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokyky ja koneidenkäyttökyky voi heikentyä etenkin kinapriilihoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Kinapriiliin liittyvä haittavaikutus, esiintymistiheys havaittu kinapriilihoitoon yhteydessä, haittavaikutus ei liity kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitoon

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

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

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

Kliiniset laboratoriolöydökset:

Seerumin elektrolyytit: (ks. kohta 4.4).

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

Hematologiset testit: (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon 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

Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoja.

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

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

Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmävalmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole saatavana spesifistä tietoa.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

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

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

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

Ei-melanoomatyypinen ihosyöpä

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imetys:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

In vitro kinapriili osoitti heikkoa genotoksista aktiivisuutta, jonka biologinen merkittävyys katsotaan vähäiseksi. *In vivo* -tutkimuksissa ei havaittu genotoksisia vaikutuksia. Pitkäaikaistutkimuksissa ei kinapriilin ole todettu aiheuttavan karsinogeenista riskiä ihmiselle. Yhdistelmävalmisteen (kinapriili/hydroklooritiatsidi) genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

Kaikkia 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 NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.11.1994
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.2.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.3.2022