

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

10 mg / 12,5 mg tabletter:

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

20 mg / 12,5 mg tabletter:

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Dosen anpassas individuellt.

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

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

Nedsatt njurfunktion:

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

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

Pediatrisk population

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

4.3 Kontraindikationer

- Andra och tredje graviditetstrimestern (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Angioödem som konstaterats i samband med tidigare behandling med angiotensinkonverterande enzymsämmare (ACE-hämmare).
- Ärftligt eller idiopatiskt angioneurotiskt ödem.
- Samtidig användning med läkemedel som innehåller sakubitril/valsartan på grund av ökad risk för angioödem.
- Hemodynamiskt signifikant utflödes hinder från vänster kammare.
- Anuri eller gravt nedsatt njurfunktion.
- Överkänslighet mot andra sulfonamidderivat.
- Samtidig användning av Accupro comp med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad om patienten har diabetes eller nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Överkänslighetsreaktioner

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

Symptomatisk hypotension

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hjärtsvikt/hjärtsjukdom

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

Akut respiratorisk toxicitet

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

Hosta

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

Njursjukdom

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

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

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Immunmedierade läkemedelsreaktioner/anafylaktoida reaktioner

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

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

Angioödem

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

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

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

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

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

Intestinalt angioödem

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

Etniska skillnader

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

Hemodialys och lipoprotein med låg densitet (LDL)-afeses

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

Rubbningar i serumelektrolytbalansen:

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

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

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

Tiazidbehandling bör avslutas innan tester utförs på bisköldkörtelfunktionen.

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

Andra metabola störningar

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

Hypokalemi

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

Hyperkalemi

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

Hyponatremi och inadekvat ADH-sekretion (SIADH)

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

Glukosämnesomsättning

Tiazidinducerad hyperglykemi kan försämra blodsockerbalansen och öka risken för att utveckla diabetes hos mottagliga patienter. Brist på kalium i serum ökar glukosintoleransen. Sockerbalansen ska följas upp och vid behov kompletteras med kaliumsupplement för att hålla kaliumkoncentrationen i serum på lämplig nivå. Diabetesmedicinerings ska ändras efter behov (se avsnitt 4.5). ACE-hämmare kan öka insulinkänsligheten hos diabetespatienter och användningen av dem har associerats med hypoglykemi hos patienter som behandlas med orala antidiabetesmedel eller insulinbehandling. Sockerbalansen bör noga följas upp särskilt under den första månadens behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Neutropeni/agranulocytos

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

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

Kirurgi/anestesi

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

Choroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

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

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

Icke-melanom hudcancer

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

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

Graviditet

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

Litium

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

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tetracyklin och andra läkemedel som interagerar med magnesium

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

Läkemedel som ökar kaliumkoncentrationen i serum

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

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

Digoxin

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

Andra diuretika

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

Andra antihypertensionmedel

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

Kirurgi/anestesi

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

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

Litium

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

Kortikosteroider, kortikotropin

Intensifierad elektrolytbrist, i synnerhet hypokalemi, har observerats.

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

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

Andra läkemedel som orsakar angioödem

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

Neutral endopeptidashämmare (NEP-hämmare)

Samtidig användning av kinapril och ett läkemedel som innehåller sakubitril/valsartan är kontraindicerad eftersom samtidig användning av neprilysin (NEP) och ACE-hämmare kan öka risken för angioödem. Läkemedelsbehandling med sakubitril/valsartan kan insättas tidigast 36 timmar efter den sista 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).

Allopurinol, cytostatika och immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid

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

Alkohol, barbiturater och narkotika

Ortostatisk hypotension kan eventuellt förstärkas.

Läkemedel som kan ge torsades de pointes

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

Antacida

Antacida kan minska biotillgängligheten hos kombinationsläkemedlet kinapril/hydroklortiazid.

Diabetesläkemedel (orala diabetesläkemedel och insulin)

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

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

Pressoraminer (t.ex. noradrenalin)

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

Resiner för anjonbyte

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

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

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

Samtidig användning av aliskiren och kinapril är kontraindicerad hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.3).

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

Övriga substanser

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

ACE-hämmare

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

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

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

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

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

Hydroklortiazid

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

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

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

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

Amning

Kinapril

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

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

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

Hydroklortiazid

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

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

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Fynd vid kliniska laboratorietester:

Serumelektrolyter: (se avsnitt 4.4).

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

Hematologiska tester: (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Läkemedelsbiverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

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

Se även produktresumén för Accupro-tabletterna.

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

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

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

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

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

Icke-melanom hudcancer

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Amning:

Efter en peroral singeldos på 20 mg kinapril hos sex ammande kvinnor var förhållandet bröstmjolk/plasma för kinapril 0,12. Kinapril påvisades inte i bröstmjolk 4 timmar efter dosintag. 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pfizer Oy
Datagränden 4
00330 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.11.1994

Datum för det senaste förnyandet: 25.02.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.3.2022