

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg tabletit:

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

10 mg tabletit:

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

20 mg tabletit:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

5 mg tabletti: Ruskea, soikea (9,7 x 4,5 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 5.

10 mg tabletti: Ruskea, kolmiomainen (9,7 x 9,5 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 10.

20 mg tabletti: Ruskea, pyöreä (halkaisija 8,9 mm), kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti, johon on merkitty vahvuus 20.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Essentiaalinen hypertensio.

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Annos sovitaan yksilöllisesti.

Essentiaalinen hypertensio

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

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

Munuaisten vajaatoiminta / iäkkäät potilaat (> 65 v):

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

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

Suosittelut aloitusannokset:

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	4.2.1.1 Suurin suositeltu aloitusannos (mg)
> 60	10
30–60	5
10–30	2,5
< 10	*

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

Kongestiivinen sydämen vajaatoiminta

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

Pediatriiset potilaat

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

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä kinapriilia potilaille, joilla on aorttastenoosi.

Yliherkkyysreaktiot

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

Oireinen hypotensio

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

Jos oireista hypotensiota ilmenee, potilas on asetettava makuuasentoon ja hänelle on annettava tarvittaessa fysiologista keittosuolaliuosta laskimoon. Ohimenevä, verenpainetta liiallisesti laskeva vaste ei ole vasta-aihe hoidon jatkamiselle. Tällöin olisi kuitenkin harkittava kinapriiliannoksen tai jonkun samanaikaisesti käytettävän diureetin annoksen pienentämistä.

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

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

Renini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

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

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

Heikentynyt munuaistoiminta

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

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

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

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

Joillakin kinapriililla hoidetuilla verenpainetauti- tai sydämen vajaatoimintapotilailla, joilla ei ole entuudestaan ollut ilmeistä munuaisverisuonten sairautta, veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuudet ovat suurentuneet (> 1,25 kertaiseksi normaaliin ylärajaan verrattuna), tavallisesti lievästi ja ohimenevästi. Näin on käynyt etenkin silloin, kun kinapriilia on annettu samanaikaisesti jonkin diureetin kanssa. Kinapriilia monoterapiana saaneista verenpainepotilaista 2 % on havaittu veren ureapitoisuuden ja 2 % seerumin kreatiniinipitoisuuden suurentumista. Kinapriili/hydroklooritiatsidi-yhdistelmähoitoa saaneista verenpainepotilaista suurentumista havaittiin vastaavasti 4 % ja 3 % potilaista. Arvojen suureneminen on todennäköisempää potilailla, joilla on jo entuudestaan munuaisten vajaatoiminta. Annostuksen pienentäminen ja/tai diureetin ja/tai kinapriilin käytön lopettaminen voi olla tarpeen.

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

Angioedeema

Angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen ACE:n estäjähoidon saaneilla potilailla. Jos kurkunpään stridorია tai kasvojen, kielen tai äänielimen (glottis) angioedeemaa ilmenee, hoito on keskeytettävä heti, potilasta on hoidettava asianmukaisesti ja seurattava tarkoin, kunnes turvotus häviää. Jos vain kasvot ja huulet ovat turvonneet, tila yleensä korjaantuu itsestään, ja oireita voidaan lievittää antihistamiineilla. Kurkunpään kohdistuva angioedeema voi johtaa kuolemaan. Jos angioedeema kohdistuu kieleen, äänielimeen tai kurkunpään ja todennäköisesti tukkii hengitystiet, potilaalle on annettava ensiapuhoitoa, johon kuuluu muun muassa ihon alle ruiskutettava adrenaliiniliuos 1:1000 (0,3–0,5 ml).

Angioedeeman riski ACE:n estäjähoidon aikana voi olla suurentunut potilailla, joilla on aiemmin ollut angioedeemaa, joka ei ole liittynyt ACE:n estäjähoidon (ks. kohta 4.3).

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

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

Potilailla, joille samanaikaisesti ACE:n estäjähoidon aikana annetaan mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjää (esim. temsirolimuusia) tai dipeptidyylipeptidaasi 4 (DPP-4) -estäjää (esim. vildagliptiiniä), saattaa olla suurentunut angioedeemariski. Varovaisuutta on noudatettava aloitettaessa mTOR:in estäjä- tai DPP-4-estäjä-lääkitys ACE:n estäjähoidon 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 estäjähoidon lopetettiin. Jos ACE:n estäjällä hoidetulle potilaalla ilmenee vatsakipua, erotusdiagnostiikassa on otettava huomioon suoliston angioedeeman mahdollisuus.

Etmiset erot

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

Neutropenia/agranulosytoosi

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

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

Siedätyshoito

Pistiäissiedätyksen aikana ACE:n estäjähoidon saaneille potilaille on ilmennyt hengenvaarallisia anafylaksiaa muistuttavia reaktioita. Reaktiot vältettiin, kun ACE:n estäjähoidon keskeytettiin tilapäisesti, mutta ne uusiutuivat, kun potilas altistui ACE:n estäjähoidolle tahattomasti uudestaan.

Hemodialyysi ja pienitiheksinen rasvaproteiini (LDL) -afereesi

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

Heikentynyt maksan toiminta

Varovaisuutta on noudatettava kinapriilin ja diureetin yhteiskäytössä, jos potilaan maksan toiminta on heikentynyt tai hänellä on etenevä maksasairaus, koska pienetkin neste- ja elektrolyyttitasapainon muutokset voivat nopeuttaa maksakooman kehittymistä. Kinapriilin metaboloituminen kinapriilaatiksi riippuu normaalisti maksan esteraaseista. Kinapriilaattipitoisuus on alhaisempi alkoholikirroosia sairastavien elimistössä, koska kinapriilin de-esterifikaatio on heillä heikentynyt.

ACE:n estäjiin on harvoissa tapauksissa yhdistetty oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee fulminanttiin maksanekroosiin, joka voi olla fataali. Jos potilaalle ACE:n estäjähoidon aikana ilmaantuu keltaisuutta tai selvästi kohonneita maksaentsyymiarvoja, kinapriilihoito tulee keskeyttää ja potilaan tilaa seurata huolellisesti.

Yskä

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

Kirurgia/anestesia

Kinapriili voi estää kompensatorisesta reniinin vapautumisesta johtuvan angiotensiini II:n muodostumisen, jos potilas joutuu suureen leikkaukseen tai tarvitsee anestesiaa hypotensiota aiheuttavilla lääkeaineilla. Jos hypotensiota ilmaantuu ja sen oletetaan johtuvan tästä mekanismista, sitä voidaan hoitaa verivolyyymia lisäämällä (ks. kohta 4.5).

Hyperkalemia

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

Hyponatremia ja antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)

Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH) ja siitä johtuvaa hyponatremiaa on todettu muutamilla potilailla, joita on hoidettu muilla ACE:n estäjillä. Iäkkäiden ja muiden hyponatremiariskin omaavien potilaiden seerumin natriumpitoisuutta suositellaan seurattavaksi säännöllisesti.

Diabetespotilaat

ACE:n estäjät voivat voimistaa diabetespotilaiden insuliiniherkkyyttä, ja niiden käyttöön on liittynyt hypoglykemiaa lääkittäessä diabetespotilaita, jotka saavat suun kautta annettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinihoitoa. Sokeritasapainoa on seurattava huolellisesti kuukauden ajan, kun ACE:n estäjähoido aloitetaan (ks. kohta 4.5).

Raskaus

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

Laktoosi

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Tetrasykliini ja muut lääkeaineet, joilla on yhteisvaikutuksia magnesiumin kanssa

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

Samanaikainen diureettihoito

Verenpaine voi toisinaan laskea liikaa kinapriilihoidon aloittamisen jälkeen hoidettaessa potilaita, jotka saavat myös diureetteja (erityisesti jos diureettihoito on aloitettu vasta äskettäin). Kinapriilin aloitusannoksen jälkeiset verenpainetta liikaa alentavat vaikutukset voidaan minimoida keskeyttämällä diureetin käyttö pariiksi päiväksi ennen kinapriilihoidon aloittamista. Jos diureettihoitoa ei voida keskeyttää, kinapriilin aloitusannosta on pienennettävä. Jos diureettihoitoa jatketaan, potilasta on tarkkailtava kahden tunnin ajan kinapriilin aloitusannoksen jälkeen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Seerumin kaliumpitoisuutta lisäävät aineet

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

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

Kirurgia/anestesia

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

Litium

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

Tulehduskipuläkkeet (NSAID-läkkeet) mukaan lukien selektiiviset syklo-oksigenaasi-2:n (COX-2) estäjät

Tulehduskipuläkkeet voivat vähentää ACE:n estäjien (kinapriili mukaan lukien) verenpainetta laskevaa vaikutusta joiltakin potilailta. NSAID-läkkeillä 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 tulehduskipuläkkeiden (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 tulehduskipuläkkehoitoa saavien potilaiden munuaisten toimintaa tulee seurata säännöllisesti.

Muut lääkeaineet, joiden tiedetään aiheuttavan angioedeemaa

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

Neutraaliendopeptidaasin estäjät (NEP-estäjät)

Kinapriilin käyttö samanaikaisesti sakubitriili/valsartaania sisältävän lääkevalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska samanaikainen neutraaliendopeptidaasin (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).

Kulta

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

Allopurinoli, sytostaattiset ja immunosuppressiiviset aineet, systeemiset kortikosteroidit ja prokainamidi

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

Alkoholi, barbituraatit ja huumaavat aineet

Ortostaattinen hypotensio voi voimistua.

Muut verenpainelääkkeet

Vaikutus voi olla additiivinen tai potensoiva.

Muut lääkeaineet

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

Antasidit

Antasidit voivat vähentää kinapriilin biologista hyötyosuutta.

Diabeteslääkkeet (suun kautta otettavat diabeteslääkkeet ja insuliini)

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

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto

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

tarkasti, jos potilas käyttää kinapriilin kanssa samanaikaisesti muita reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavia 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).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4).

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

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

Imetys

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

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky voi heikentyä etenkin kinapriilihoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavassa taulukossa on esitetty Accupro-tablettien haittavaikutukset elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 arviointiin).

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Tuntematon	Agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia, neutropenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Tuntematon	Anafylaktoidinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalemia
	Tuntematon	Hyponatremia*** (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Melko harvinainen	Sekavuustila, masennus, hermostuneisuus
Hermosto	Yleinen	Heitehuimaus, päänsärky, tuntoharhat
	Melko harvinainen	Ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, uneliaisuus
	Harvinainen	Tasapainohäiriö, pyörtäminen
	Tuntematon	Aivohalvaus
Silmät	Melko harvinainen	Heikkonäköisyys
	Hyvin harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Kiertohuimaus, tinnitus
Sydän	Melko harvinainen	Sydäninfarkti, angina pectoris, takykardia, sydämentykytys
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
	Melko harvinainen	Vasodilataatio
	Tuntematon	Ortostaattinen hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Hengenahdistus, yskä
	Melko harvinainen	Nielun kuivuminen
	Harvinainen	Eosinofiilinen pneumonia
	Tuntematon	Bronkospasmi. Yksittäistapauksissa angioedeeman aiheuttama ylempien hengitysteiden obstruktio (joka voi olla fataali).
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Ilmavaivat, suun kuivuminen
	Harvinainen	Glossiitti, ummetus, makuaistin muutokset
	Hyvin harvinainen	Ileus, ohutsuolen angioedeema
	Tuntematon	Pankreatiitti*
Maksa ja sappi	Tuntematon	Hepatiitti, kolestaattinen keltaisuus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Angioedeema, ihottuma, kutina, hikoilun lisääntyminen
	Harvinainen	Urtikaria, erythema multiforme, pemfigus
	Hyvin harvinainen	Psoriaasin kaltainen ihomuutos

	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, eksfoliativinen dermatiitti, alopesia, valoherkkyys. Iho-oireisiin voi liittyä kuumetta, lihas- tai nivelkipua (myalgia, artralgia, artriitti), verisuonitulehdus (vaskuliitti), seroosien kudosten tulehdus ja tietyt laboratorioarvojen muutokset (eosinofilia, leukosytoosi ja/tai suurentuneet tumavasta-aineet, laskon suureneminen)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Selkäkipu, myalgia
Munuaiset ja virtsatie	Melko harvinainen	Munuaisten toiminnan heikkeneminen, proteinuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Erektiohäiriö
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Uupumus, astenia, rintakipu
	Melko harvinainen	Yleistynyt edeema, kuume, perifeerinen edeema
Tutkimukset	Yleinen	Veren kreatiniini- ja ureapitoisuuksien lisääntyminen**
	Tuntematon	Hemoglobiinipitoisuuden väheneminen, hematokriitin väheneminen, hematokriitin ja valkosolujen määrän väheneminen sekä maksaentsyymi- ja veren bilirubiinipitoisuuksien nousu. Yksittäisiä tapauksia hemolyyttistä anemiamia on ilmoitettu potilailta, joilla on synnynnäinen G6PD-puutos.
Infektiot	Yleinen	Nielutulehdus, riniitti
	Melko harvinainen	Bronkiitti, ylempien hengitysteiden infektio, virtsatie-tulehdus, sinusiitti

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

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

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

Kinapriilin yliannostuksen hoidosta ei ole saatavana spesifistä tietoa.

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

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

Hemodialyysi ja peritoneaalidialyysi eivät juurikaan vaikuta kinapriilin ja kinapriilaatin eliminaatioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

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

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

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

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

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

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyyppin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyyppin 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 tyyppin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

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

Pediatriset potilaat

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa 112 lapselle ja nuorelle, joilla oli kohonnut verenpaine tai normaalisti korkea verenpaine, annettiin 8 viikon ajan (2 viikkoa kaksoissokkoutetusti + 6 viikon jatkohoito) 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ja 20 mg kinapriiliannoksia, ei saavutettu ensisijaista tavoitetta diastolisen verenpaineen laskua 2 viikon hoidon jälkeen.

Systolisessa verenpaineessa (toissijainen tehotavoite) todettiin vain viikon 2 kohdalla tilastollisesti merkitsevä lineaarinen annoksesta riippuva vaste, lumelääkeryhmän ja 20 mg kinapriilia saavan ryhmän välinen ero oli merkitsevä.

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

5.2 Farmakokineetiikka

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

Kinapriilaatin puoliintumisaika saattaa pidentyä ja sen pitoisuus plasmassa suurentua, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.2).

Dialyysi ei vaikuta merkittävästi kinapriilin tai kinapriilaatin eliminaatioon.

Imetys:

Suun kautta annetun 20 mg:n 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 mittausajankohtina. On arvioitu että rintaruokittu imeväinen voisi saada n. 1,6 % äidin painoon suhteutetusta kinapriiliannoksesta.

Pediatriset potilaat

Kinapriilin farmakokinetiikkaa on tutkittu lapsilla kerta-annostutkimuksessa, jossa 24 lapselle (ikä 2,5 kuukautta - 6,8 vuotta) annettiin kinapriilia 0,2 mg/kg, ja tutkimuksessa, jossa kinapriilia annettiin 0,016–0,468 mg/kg toistuvasti 38 lapselle (ikä 5–16 vuotta, paino keskimäärin 66–98 kg).

Kinapriili muuttui nopeasti kinapriilaatiksi kuten aikuisilla. Kinapriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutettiin yleensä 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja sen puoliintumisaika oli 2,3 tuntia. Vastasyntyneillä ja pikkulapsilla systeeminen altistus 0,2 mg/kg kerta-annoksen jälkeen vastasi aikuisilla 10 mg kerta-annoksen jälkeen havaittua altistusta. Kouluikäisillä ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa kinapriilia annettiin toistuvasti, kinapriilaatin AUC- ja C_{max}-arvojen havaittiin suurenevan lineaarisesti kinapriiliannosta (mg/kg) nostettaessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti
Magnesiumsubkarbonaatti, raskas
Liivate
Krospovidoni
Hydroksipropyyliselluloosa
Hypromelloosi
Makrogoli
Kandelillavaha
Titaanidioksidi (E 171)
Rautaoksidi, punainen (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pfizer Oy
Tietokuja 4
00330 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.8.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.3.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.8.2017