

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACCUZIDE® FORT 20mg/25mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

| | |
|----------------------|-------------------------------------|
| Kinapril hidroklorür | 21.664 mg (20 mg kinaprile eşdeğer) |
| Hidroklorotiyazid | 25.000 mg |

Yardımcı maddeler:

| | |
|-------------------|-----------|
| Laktoz monohidrat | 64.696 mg |
|-------------------|-----------|

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Pembe, yuvarlak, bikonveks.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Kombinasyon preparatının kullanılmasının gerekli olduğu esansiyel hipertansiyonda endikedir.

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan monoterapinin yetersiz olduğu durumlarda kombinasyon tedavisi uygulanmalıdır.

Sabit kombinasyonlar doz ayarlaması için uygun olmamakla birlikte, bileşiminde bulunan maddelerin idame dozları sabit kombinasyondakine eşit olduğu durumlarda kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon tedavisine etkin antihipertansif ilaçlar kullanarak düşük doz monoterapi ile başlanmalıdır. Monoterapinin etkili olmadığı durumlarda ACCUZIDE endikedir. ACCUZIDE' in başlangıç dozu 10 mg/6,25 mg' dır. Başlangıç dozunu takiben, bu doz 20 mg/12,5 mg'a ya da 20 mg/25 mg'a yükseltilebilir. Etkili tansiyon kontrolü genellikle 10 mg/6,25 mg ve 20 mg/12,5 mg ile sağlanır. ACCUZIDE' in günlük dozu sabahları bir tablettir. ACCUZIDE İLE KONTROL ALTINA ALINAMAYAN HASTALARDA ACCUZIDE DOZU YÜKSELTİLMEMELİDİR. Gereken durumlarda tedaviye ayrı ayrı ilaçlarla devam edilmelidir. Günlük doz 20 mg/25 mg' ı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

ACCUZIDE aç ya da tok kullanılabilir. Günlük doz bol su ile alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensleri <40 ml/dak olan hastalarda ACCUZIDE kullanımı tavsiye edilmez.

Pediyatrik popülasyon:

ACCUZIDE' in pediyatrik hastalardaki etkililik ve güvenliliği henüz belirlenmemiştir. Bu nedenle kullanımı tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kinapril dozunun azaltılması gerekli olabilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ACCUZIDE aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Kinapril hidroklorür, tiyazid ve olası çapraz reaksiyonlar nedeniyle sülfonamidlere ve ilacın bileşimindeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda
- Anürisi olanlarda (Hidroklorotiyazid içerdiği için)
- Daha önce uygulanmış anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE)-inhibitör tedavisine bağlı anjiyoödem hikayesi olanlarda
- Ağır böbrek yetmezliği olanlarda (serum kreatinini 1.8 mg/100ml'den yüksek ya da kreatinin klerensi 60 ml/dak.'dan az olanlar)
- Diyaliz hastalarında
- Renal arter stenozu olanlarda (bilateral veya tek böbrek varsa unilateral)
- Böbrek naklinden sonra
- Hemodinamik açıdan sorun yaratan aort veya mitral kapak stenozu ya da hipertrofik kardiyomyopatisi olanlarda
- Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda
- Primer hiperaldosteronizmi olanlarda
- Ağır karaciğer yetmezliği (hepatik prekoma/koma) ya da primer karaciğer hastalığı olanlarda
- Klinik açıdan önemli elektrolit denge bozukluğu olanlarda (hiperkalsemi, hiponatremi, hipokalemi)
- Çocuklarda (yeterli klinik deneyim olmadığından)
- Laktasyonda
- Gebe, gebe kalmayı planlayan veya uygun doğum kontrol yöntemleri kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir. Kinapril/hidroklorotiyazid gebe kalma yaşında olan kadınlara yalnızca, hastanın gebe kalma olasılığının büyük ölçüde olmaması ve hastanın fetüse olan zarar potansiyeli konusunda bilgilendirilmiş olması koşulu ile uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.6).
- Ventriküler akımında obstrüksiyon olanlarda
- Kalıtsal/idiyopatik anjiyoödemli olanlarda
- ADE inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (Glomerüler filtrasyon hızı - GFH < 60 ml/dak / 1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ACCUZIDE aort stenozu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Baş ve Boyunda Anjiyoödem:

Anjiyoödem, kinapril alan hastaların %0.1' inde bildirilmiştir. Larineal stridor veya yüz, dil veya glottiste anjiyoödem görüldüğü takdirde, kinapril/hidroklorotiyazid tedavisi derhal kesilmelidir; hasta, kabul görmüş tıbbi bakım yöntemlerine uygun şekilde tedavi edilmeli ve ödem yok olana dek sıkı gözetim altında tutulmalıdır. Şişmenin yüz ve dudaklarla sınırlı kaldığı durumlarda vaka genel olarak tedaviye gerek kalmadan düzelmektedir; semptomların iyileştirilmesinde antihistaminikler yararlı olabilmektedir. Larinksin de tutulum gösterdiği anjiyoödem durumu ölümcül olabilir. Dil, glottis veya larinksin hava yollarının tıkanmasına yol açmaları durumunda subkütan adrenalin (epinefrin) çözeltisi 1:1000 (0.3 ila 0.5 ml arası) de dahil olmak fakat bununla sınırlı kalmamak kaydıyla, uygun acil durum tedavisi derhal uygulanmalıdır.

ADE inhibitörü tedavisi alan siyah ırktan olan hastaların, siyah ırktan olmayan hastalara oranla daha yüksek bir anjiyoödem görülme sıklığına sahip oldukları bildirilmiştir. Ayrıca kontrollü klinik çalışmalarda, ADE inhibitörlerinin kan basıncı üzerindeki etkisinin siyah ırktan olan hastalarda, siyah ırktan olmayan hastalara oranla daha düşük olduğu da unutulmamalıdır. Kinapril tedavisi sırasında siyah ırktan olan ve siyah ırktan olmayan hastalarda anjiyoödem görülme sıklığı, kinaprilin hipertansiyon tedavisinde etkinliğini değerlendiren iki büyük, açık etiketli klinik çalışmada hesaplanmıştır. 1656 siyah ırktan olan ve 10583 siyah ırktan olmayan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, anjiyoödem kinapril tedavisiyle ilgisi olsun veya olmasın görülme sıklığı siyah ırktan olan hastalarda %0,3, siyah ırktan olmayanlarda ise %0,39' dur. Bir başka çalışmada (1443 siyah ırktan olan ve 9300 siyah ırktan olmayan hasta), anjiyoödem görülme sıklığı siyah ırktan olan hastalarda %0,55, siyah ırktan olmayanlarda ise %0,17 olarak gerçekleşmiştir.

Kinapril ile birlikte mTOR inhibitörü (örn. temsirolimus) veya DPP-IV inhibitörü (örn. vildagliptin) tedavisi alan hastalar anjiyoödem için artmış risk altında olabilirler. ADE inhibitörü kullanan bir hastada mTOR inhibitörü veya bir DPP-IV inhibitörüne başlarken dikkatli olunmalıdır.

İntestinal Anjiyoödem:

İntestinal anjiyoödem ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Bu hastalarda abdominal ağrı, bulantı veya kusma ile birlikte veya bulantı veya kusma olmaksızın görülebilir. Bazı olguların geçmişinde fasyal anjiyoödem öyküsü bulunmayabilir ve C-1 esteraz düzeyleri normaldir. Anjiyoödem tanısı, bilgisayarlı tomografi (BT görüntüleme) ve ultrason gibi tanı yöntemleri ile veya cerrahi müdahale sırasında konulmuştur ve semptomlar ADE inhibitörü tedavisinin kesilmesi ile geçmiştir. Karın ağrısı olan ve ADE inhibitörü kullanan hastaların ayırıcı tanısına intestinal anjiyoödem de dahil edilmelidir.

ADE inhibitörü tedavisi ile bağlantılı olmayan anjiyoödem hikayesi olan hastaların anjiyoödem riskleri bir ADE inhibitörü alırken artabilir.

Anafilaktik reaksiyonlar:

Desensitizasyon: Himenoptera zehiri ile desensitizasyon tedavisi sırasında ADE inhibitörleri alan hastalar hayatı tehdit edici boyutta anafilaktik reaksiyonlar geçirmişlerdir. Aynı hastalarda, bu reaksiyonlar ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde önlenmiş fakat kazara tekrar kullanım sırasında yeniden ortaya çıkmışlardır.

LDL aferezi: Dekstran-sülfat absorpsiyonlu düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi uygulanan hastalarda eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörü tedavisi uygulanması sırasında anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle ADE inhibitörü kullanan hastalarda bu yöntemden kaçınılmalıdır.

Hemodiyaliz: Klinik veriler, belirli yüksek geçirgenlikli membranlar (poliakrilonitril membranlar) kullanılarak hemodiyaliz uygulanan hastaların ADE inhibitörü tedavisiyle birlikte anafilaktik reaksiyonlar geçirme olasılıklarının bulunduğunu göstermiştir. Alternatif antihipertansif ilaçların kullanımı veya hemodiyaliz için alternatif membranların kullanımı vasıtasıyla bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Hipotansiyon:

Kinapril/hidroklorotiyazid, genellikle monoterapi olarak kullanılan ilaçtan daha sık olmamak üzere semptomatik hipotansiyona neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon kinapril ile tedavi edilen komplike olmayan hipertansif hastalarda nadiren görülmekle birlikte, tuzsuz rejim uygulayan veya diyaliz uygulanmakta olan, diüretiklerle tedavi edilmiş olan hastalar gibi tuz/hacim kaybı olan hastalarda ADE inhibisyon tedavisinin olası bir sonucu olarak meydana gelebilir.

Kinapril/hidroklorotiyazid, diğer antihipertansif ajanlarla birlikte tedavi alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Kinapril/hidroklorotiyazidin tiyazid bileşeni diğer antihipertansif ilaçların, özellikle gangliyon veya periferik adrenerjik blokerlerin etkisini artırabilir.

Tiyazid bileşenin antihipertansif etkileri sempatektomi geçirmiş hastalarda artabilir.

Böbrek yetersizliği ile ilişkili olan veya olmayan konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda, hipertansiyon için ADE inhibitörü tedavisi kan basıncında aşırı düşmeye neden olabilir. Bu durum bu tür hastalarda, oligüri, azotemi ile ve ender durumlarda akut böbrek yetmezliği ve ölüme ilişkili olabilir. Kinapril/hidroklorotiyazid tedavisi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır. Hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ve dozaj artırıldığında yakından izlenmelidir.

Semptomatik hipotansiyon meydana geldiği takdirde, hasta sırt üstü yatırılmalı ve gerekirse, intravenöz yoldan serum fizyolojik verilmelidir. Geçici bir hipotansif yanıt ileride verilecek dozlar için herhangi bir kontrendikasyon teşkil etmemektedir; ancak, bu olay gerçekleştiği takdirde ilacın dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleri komplike olmayan hipertansiyon hastalarında nadiren agranülositoz veya kemik iliği depresyonuna yol açmıştır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle kollajen vasküler hastalık da varsa agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna daha sık yol açmaktadır. Kinapril tedavisi sırasında agranülositoz nadiren bildirilmiştir. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, kollajen vasküler hastalığı ve/veya böbrek hastalığı olan kinapril tedavisi uygulanan hastalarda akyuvar sayısı periyodik olarak değerlendirilmelidir.

Sistemik Lupus Eritematozus:

Tiyazid diüretiklerinin sistemik lupus eritematozusu şiddetlendirdiği veya aktive ettiği rapor edilmiştir.

Fetal/Neonatal Morbidite ve Mortalite: bkz. Bölüm 4.6

Böbrek Yetmezliği:

Kinapril/hidroklorotiyazid, ağır böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Tiyazidler bu tür hastalarda azotemiye hızlandırabilir ve tekrarlayan doz etkileri kümülatif olabilir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe etmenin bir sonucu olarak, duyarlı hastalarda böbrek işlevlerinde değişiklikler meydana gelmesi beklenebilir. Şiddetli kalp yetmezliği olan ve böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedavi oligüri ve/veya ilerleyen azotemi ve nadiren de akut böbrek yetmezliği ve/veya ölüme yol açabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Kinaprilatın yarılanma ömrü kreatinin klerensi azaldıkça uzar. Kreatinin klerensleri <40 ml/dak olan hastalar ilacın daha düşük başlangıç dozuna ihtiyaç duyar (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalarda doz terapötik yanıtı bağlı olarak titre edilerek artırılmalı ve her ne kadar ilk çalışmalar ilacın böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı daha da ileri götürdüğüne işaret etmese de, renal fonksiyonlar yakından takip edilmelidir.

Daha önceden renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle kinapril bir diüretik ile birlikte verildiğinde, kan üre azotunda ve serum kreatininde, genelde minör ve geçici olmak üzere, normalin 1,25 katının üzerinde artışlar meydana gelmiştir (bu artış monoterapi gören hipertansiyon hastalarının %4'ünde, kalp yetersizliği olan hastaların %3'ünde görülmüştür). Önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda bu durumun gerçekleşme olasılığı daha fazladır. Doz azaltımı gerekebilir. Hipertansif hastanın değerlendirilmesi daima böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesini de içermelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Unilateral veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, ADE inhibitörü tedavisi sonrası bazı hastalarda kan üre azotunda ve serum kreatininde artışlar gözlenmiştir. Bu artışlar neredeyse her zaman ADE inhibitörü ve/veya diüretik tedavisinin kesilmesiyle geri döndürülebilmiştir. Söz konusu hastalarda renal fonksiyonlar tedavinin ilk birkaç haftası boyunca izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda kinapril/hidroklorotiyazid kullanımı sıvı ve elektrolit dengesinde küçük değişikliklere yol açacağından dikkatli olunmalıdır. Kinaprilin kinaprilata metabolizması normalde hepatik esteraza bağlıdır. Kinaprilin deesterifikasyonunda zayıflama meydana geleceğinden alkolik siroz hastalarında kinaprilat konsantrasyonları azalma gösterir.

Serum elektrolitlerinin düzensizliği:

Elektrolit dengesizliği ihtimalini saptamak için serum elektrolit değerlendirmesi uygun aralıklarla yapılmalıdır. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, sadece kinapril ile tedavi gören hastaların serum potasyum seviyeleri yükselebilir. Klinik çalışmalarda, kinapril alan hastaların yaklaşık %2'inde hiperkalemi (serum potasyumu $\geq 5,8$ mmol/L) görülmüştür. Çoğu vakanın, yükselmiş serum potasyum düzeyleri istisnai değerlerde olup tedaviye devam edilmesine rağmen iyileşmiştir. Hastaların %0,1'inden daha azı hiperkalemiye bağlı olarak tedaviyi bırakmıştır. Hiperkalemi gelişme risk faktörleri böbrek yetmezliği, diyabet ve potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri ve/veya potasyum içeren tuz yerine geçen maddelerin birlikte kullanımını içerir. Diüretik içeren kinapril/hidroklorotiyazid tedavisine potasyum tutucu diüretik ilave edilmesi önerilmez.

Öte yandan, tiyazid diüretiklerle tedavi hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz ile ilişkilendirilmiştir. Bu bozukluklar bazen aşağıdakilerden biri veya birkaçı ile belli olur: ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, sersemlik, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi, bulantı, konfüzyon, nöbet ve kusma. Hipokalemi, kalbin dijitalin toksik etkilerine yanıtını da hassaslaştırır veya artırır. Hipokalemi riski en fazla karaciğer sirozu olan hastalarda, hızlı diürezi olan hastalarda, oral olarak yetersiz elektrolit alan hastalarda ve eşzamanlı olarak kortikosteroidler veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi alan hastalarda görülür.

Kinapril ve hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine ters etkileri, çoğu hastada hemen hemen birbirini dengeleyecek ve serum potasyumuna olan net bir etki görülmeyecektir. Diğer hastalarda, bir etki veya diğeri daha baskın olabilir. Elektrolit dengesizliği ihtimalini izlemek için serum elektrolitlerin başlangıç ve periyodik tayinleri uygun aralıklarla yapılmalıdır.

Tiyazid tedavisine sekonder klorür eksikliği genellikle hafiftir ve ancak olağanüstü durumlarda (karaciğer hastalığı veya böbrek hastalığında) spesifik tedavi gerektirir.

Dilüsyonel hiponatremi, ödemli hastalarda sıcak havada olabilir; hayatı tehdit eden hiponatreminin olduğu nadir durumlar haricinde tuz alımından ziyade su kısıtlaması uygun tedavidir. Tuz azalmasında tedavi seçeneği uygun bir replasmandır.

Kalsiyum atılımı tiazidlerle azalır. Uzun süre tiazid tedavisi gören bir kaç hastada, paratiroid bezde patolojik değişiklikler ile birlikte hiperkalsemi ve hipofosfatemi saptanmıştır. Hiperparatiroidin daha ciddi komplikasyonları (renal litiyazis, kemik rezorpsiyonu ve peptik ülser) görülmemiştir.

Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiazid kesilmelidir.

Tiazidler magnezyumun üriner atılımını artırır ve hipomagnezemi oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5).

Diğer Metabolik Bozukluklar:

Tiazid diüretikleri glukoz toleransını azaltmaya ve serum kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeylerini yükseltmeye eğilimlidir. Bu etkiler genellikle önemsizdir, ancak hassasiyet gösteren hastalarda gut veya belirgin diyabeti hızlandırabilir.

Hipoglisemi ve Diyabet:

ADE inhibitörleri insülin veya oral hipoglisemik ajan alan diyabet hastalarında hipoglisemiye yol açmıştır; diyabet hastalarının daha yakından izlenmesi gerekebilir.

Öksürük:

Kinapril de dahil olmak üzere ADE inhibitörlerinin kullanımında öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük non-produktiftir, sürekli ve tedavinin kesilmesiyle birlikte geçmektedir. ADE inhibitörünün neden olduğu öksürük, öksürük ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Cerrahi/Anestezi:

ADE inhibitörleri kompensatuvar renin salgılanmasına sekonder olarak gelişen anjiyotensin II oluşumunu bloke ettikleri için hastalara büyük cerrahi veya anestezi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu durum, hacim artışı ile düzeltilebilecek olan hipotansiyona yol açabilir.

Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS' ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ADE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFH < 60 ml/dak / 1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Kinapril/hidroklortiyazid ve renin anjiyotensin sistemini etkileyen diğer ajanları alan hastalarda kan basıncı, renal fonksiyon ve elektrolitler yakından izlenmelidir.

Akut Miyopi ve İkincil Dar Açılı Glokom

Bir sülfonamid olan hidroklortiyazid, akut geçici miyopi ve akut dar açılı glokom ile sonuçlanabilecek idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomları düşük görüş keskinliği veya oküler ağrıdır; ve tipik olarak ilaca başlanmasını takiben saatler ila haftalar içinde görülür. Tedavi edilmeyen akut dar açılı glokom, kalıcı görüş kaybına yol açabilir. Birincil tedavi; en kısa zamanda hidroklortiyazid kullanımına son verilmesidir. Göz içi basınç kontrol edilmediğinde hızlı medikal veya cerrahi müdahalelerin düşünülmesi gerekebilir. Sülfonamid veya penisilin alerjisi öyküsü, akut dar açılı glokom gelişimi için risk faktörleri olabilir.

Her tablet 64.696 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tetrasiklinler ve magnezyumla etkileşen diğer ilaçlar:
Tetrasiklinin kinapril ile birlikte verilmesi tetrasiklin emilimini %28 ila %37 arasında azaltmıştır. Bu azalma kinapril formülasyonunda bulunan magnezyum karbonat nedeniyle gerçekleşmektedir. Kinapril/hidroklorotiyazidin tetrasiklin ya da magnezyumla etkileşen diğer ilaçlarla beraber kullanımı düşünüldüğünde bu etkileşim dikkate alınmalıdır.

Serum potasyumu artıran maddeler:

Kinapril, aldosteron seviyelerini düşürebilen bir ADE inhibitörü olup, bu da sonuçta potasyum tutulmasına neden olabilir. Bu yüzden, kinaprilin potasyum tutucu diüretikler (örneğin: spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum katkıları veya potasyum içeren tuz yerine geçen maddeler ile birlikte tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalı ve serum potasyumu uygun şekilde gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). ACCUZIDE diüretik içerdiği için ilave bir potasyum tutucu diüretik kullanımı tavsiye edilmez.

Diğer diüretikler:

ACCUZIDE içerisinde diüretik bulunmaktadır. Diğer diüretikler ile birlikte kullanılması bu etkinin artmasına neden olabilmektedir. Ayrıca diüretik kullanan hastalarda, özellikle hacim ve/veya tuz düzeyi azalmış ya da ADE inhibitör dozu artırılmış olanlarda, tedavinin başlangıcında aşırı oranda kan basıncının azalması gerçekleşebilir.

Diğer antihipertansif ilaçlar:

ACCUZIDE' in antihipertansif etkisinde aditif etkiye veya güçlenmesine sebep olabilir.

Cerrahi/anestezi:

Her ne kadar ACCUZIDE ile hipotansiyon yapan anestezi ajanları arasında etkileşim olduğuna dair bir bilgi olmasa da, ADE inhibitörleri kompansatuvar renin salgılanmasına sekonder anjiyotensin II oluşumunu bloke ettikleri için hastalara büyük cerrahi operasyon veya anestezi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu durum, hacim artışı ile düzeltilebilecek olan hipotansiyona yol açabilir.

Tiyazidler, noradrenaline karşı arteriyel yanıtı azaltabilirler. Acil cerrahi durumlarında, ön anestezi ve anestezi azaltılmış dozlarda uygulanmalıdır. Tiyazidler tübokürarına karşı yanıtı artırabilirler.

Lityum:

Genel olarak lityum, diüretiklerle beraber kullanılmamalıdır. Diüretikler lityumun böbrek klerensini azaltır ve yüksek lityum toksisitesi riskine sebep olur. Lityum ve ADE inhibitör tedavisini birlikte alan hastalarda, bu maddelerin sodyum kaybettirici etkisine bağlı serum lityum seviyelerinde artış ve lityum toksisitesi semptomları bildirilmiştir. Kinapril/hidroklorotiyazid ile lityum toksisitesi riski artabilir. Kinapril/hidroklorotiyazid alırken dikkatli olunmalıdır ve ayrıca serum lityum seviyelerinin sık sık kontrol edilmesi önerilir.

Potasyum kaybına yol açan diüretikler (furosemid gibi), kortikosteroidler, ACTH, karbenoksolon, amfoterisin B, penisilin G, salisilatlar ve laksatif alışkanlığı: Hidroklorotiyazide bağlı potasyum ve/veya magnezyum kaybında artış. Şiddetli elektrolit kaybına, özellikle hipokalemiye sebep olabilir.

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ' ler):

Yaşlı hastalarda, su kaybı olan hastalarda (diüretik tedavisi alırken) ya da böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda, selektif COX-2 inhibitörleri de dahil NSAİİ' lerin, kinapril dahil ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı olası akut renal yetmezliğini içeren renal fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşümlüdür. NSAİİ ve kinapril alan hastalarda renal fonksiyon periyodik olarak izlenmelidir. NSAİİ' ler, kinapril de dahil ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir.

Bazı hastalarda, NSAİİ kullanımı, loop, potasyum tutucu ve tiyazid diüretiklerin diüretik, natriüretik ve antihipertansif etkilerinde azalmaya neden olabilir. Bundan dolayı ACCUZIDE ve NSAİİ' lerin birlikte kullanıldığı hastalar ACCUZIDE' in istenilen etkisinin oluşup oluşmadığının belirlenmesi için yakın olarak takip edilmelidir. Buna ilave olarak NSAİİ ve ADE inhibitörlerinin serum potasyumunun artması yönünde aditif bir etki gösterirken, böbrek fonksiyonları azalabilmektedir. Bu etkileri prensipte geri dönüşümlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda görülür.

Allopurinol, sitotistikler, immunosupresifler, sistemik kortikosteroidler, prokainamid:
Lökopeni yapabilir.

Alkol, barbitüratlar veya narkotikler:

Alkolün etkisinin güçlenmesine sebep olabilir. Ortostatik hipotansiyon riski ortaya çıkabilir.

Torsades de pointes ile ilişkili ilaçlar/Digitalis glikozidleri:

Olası potasyum eksikliğine bağlı olarak, hidroklorotiyazid, torsades de pointes ile ilişkili ilaçlar ve digitalis glikozidleri birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır

Antiasitler:

ACCUZIDE' in biyoyararlanımını azaltabilirler.

Oral antidiyabetikler ve insülin:

Hidroklorotiyazidden dolayı etkinin zayıflamasına sebep olabilir. Antidiyabetik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Aliskiren:

ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFH < 60 ml/dak / 1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

mTOR veya DPP-IV'ü inhibe eden ajanlar:

Kinapril ile birlikte mTOR inhibitörü (örn. temsirolimus) veya DPP-IV inhibitörü (örn. vildagliptin) tedavisi alan hastalar anjiyoödem için artmış risk altında olabilirler. ADE inhibitörü kullanan bir hastada mTOR inhibitörü veya bir DPP-IV inhibitörüne başlarken dikkatli olunmalıdır.

Presör aminler (norepinefrin gibi):

Presör aminlerin kullanımını engelleyecek kadar olmamakla beraber, presör aminlere yanıtı azaltabilir.

Anyon değiştirici reçine, kolestiramin veya kolestipol:

Hidroklorotiyazidin emilimi azalabilir. Tek dozluk kullanımları hidroklorotiyazidi bağlar ve gastrointestinal kanaldan emilimini sırasıyla %85 ve %43' e kadar azaltır.

Kas gevşeticiler (kürar benzeri):

Hidroklorotiyazide bağlı olarak kas gevşetici etkinin güçlenmesi ve uzaması görülebilir.

Metildopa:

İzole vakalarda hidroklorotiyazide karşı antikör oluşması nedeniyle hemoliz görülebilir.

Nöroleptik ilaçlar, imipramin:

Kinaprilin antihipertansif etkisinde güçlenme yapabilir.

Diğer Ajanlar:

Kinapril, propranolol, hidroklorotiyazid veya simetidin ile birlikte uygulandığında, klinik açıdan önemli herhangi bir farmakokinetik etkileşim meydana gelmemiştir.

Tek doz varfarinin antikoagülan etkisi (protrombin süresi ile ölçülen), günde iki defa birlikte alınan kinaprille önemli bir değişikliğe uğramamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/böbrek yetmezliği:

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri konusunda karaciğer/böbrek yetmezliği olan hastalar için spesifik olarak veri mevcut değildir (Böbrek yetmezliğinde kullanımı için bölüm 4.2 ' ye bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri konusunda pediyatrik hastalar için spesifik olarak veri mevcut değildir (Pediyatrik hastalarda kullanımı tavsiye edilmez. Ayrıntılı bilgi için bölüm 4.2' ye bakınız).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için **C**, ikinci ve üçüncü trimesteri için **D**'dir.

Kinapril/hidroklorotiyazid gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitörleri gebe kadınlara uygulandığında, fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteye sebep olur. ACCUZIDE alan bir kadın gebe kaldığında ilacın kullanımına son verilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebelikte ADE inhibitörlerine maruz kalan yenidoğanda, kardiyovasküler ve santral sinir sistemi malformasyonu gelişmesi açısından yüksek risklidirler. Annenin ADE inhibitörü kullanımı ile hipotansiyon, prematüre, renal sistem bozuklukları (böbrek yetmezliği), kafatası hipoplazisi, oligohidramniyoz, uzuv kontraktürleri, kafa-yüz deformiteleri, hipoplastik akciğer gelişimi, intrauterin gelişme geriliği, PDA (patent ductus arteriosus), fetal ölüm ve/veya yenidoğan ölümleri bildirilmiştir. Hastalar ve doktorlar, oligohidramniyozun, fetüsün dönüşümsüz hasara uğramadan ortaya çıkmayacağını unutmamalıdır.

Rahim içinde ADE inhibitörlerine maruz kalan infantlar hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmelidirler. Eğer oligüri gelişirse, tedavi kan basıncını ve renal perfüzyonu desteklemek yönünde olmalıdır.

Tiazidler plasental bariyeri geçer ve kord kanında tespit edilir. Fetüsa teratojenik olmayan etkileri; fetal veya yenidoğan sarılığı, trombositopeni ve yetişkinde görülen diğer olası tüm yan etkileri kapsar.

Laktasyon dönemi

Laktasyonda kontrendikedir.

Kinapriline de dahil olduğu ADE-inhibitörleri insan sütüne geçer. Yenidoğandaki potansiyel ciddi reaksiyonlar sebebi ile ilacın kesilmesi veya emzirmeye ara verilmesi kararı ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kinapriline ile ilişkili:

100 mg/kg/gün'e (maksimum günlük insan dozunun 60 katı) kadar uygulanan dozlarda sıçanların fertilitesi veya üremesi üzerinde herhangi bir advers etki meydana gelmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Makine veya motorlu araç kullanma yeteneği, özellikle kinapriline/hidroklorotiyazid tedavisinin başlangıcında zarar görebilir. Kinapriline araç ve makine kullanımı üzerinde etkilerine dair bir çalışma yoktur. Bazen sersemlik veya yorgunluk yapabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

ACCUZIDE kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda güvenlilik açısından 1571 hasta üzerinde değerlendirilmiştir. ACCUZIDE ile yapılan klinik çalışmalarda, kombinasyona özgü advers etki gözlenmemiştir. Oluşan advers etkiler, daha önce kinapriline veya hidroklorotiyazid ile rapor edilenlerle sınırlı olmuştur. Kontrollü çalışmalarda, kinapriline ve hidroklorotiyazidin herhangi bir kombinasyonunu alan hastaların en az %1'inde en sık rapor edilen advers etkiler baş ağrısı (%6,7), sersemlik (%4,8), öksürük (%3,2) ve yorgunluktur (%2,9). Karakteristik olarak, öksürüğün non-produktif ve sürekli olduğu ve tedavinin kesilmesiyle sona erdiği kaydedilmelidir. Advers etkiler genelde hafif ve geçici olmuştur ve yaş, cinsiyet, ırk veya tedavi süresiyle yan etkiler arasında ilişki bulunmamıştır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, Anjiyoödem ve Hipotansiyon). Advers etkilere bağlı tedavinin kesilmesi hastaların yaklaşık %2'inde gerekmiştir. Tedavinin kesilmesi için en yaygın neden baş ağrısı (%0,5), daha sonra öksürük ve bulantı ve/veya kusma (%0,2) olmuştur.

Kontrollü klinik çalışmalarda ACCUZIDE ile tedavi edilen hastaların ≥ 1 'inde görülen advers etkiler aşağıdadır (N=943).

Kontrollü Çalışmalardaki Hasta Yüzdesi

| | ACCUZIDE N = 943 | Plasebo N = 100 |
|-----------------------|---------------------|--------------------|
| Baş ağrısı | 6.7 | 30.0 |
| Sersemlik | 4.8 | 4.0 |
| Öksürük | 3.2 | 2.0 |
| Yorgunluk | 2.9 | 3.0 |
| Miyalji | 2.4 | 5.0 |
| Viral enfeksiyon | 1.9 | 4.0 |
| Rinit | 2.0 | 3.0 |
| Bulantı ve/veya kusma | 1.8 | 6.0 |
| Abdominal Ağrı | 1.7 | 4.0 |
| Sırt ağrısı | 1.5 | 2.0 |

| | | |
|------------------------------|-----|-----|
| Diyare | 1.4 | 1.0 |
| Üst solunum yolu enfeksiyonu | 1.3 | 4.0 |
| İnsomnia | 1.2 | 2.0 |
| Somnolans | 1.2 | 0.0 |
| Bronşit | 1.2 | 1.0 |
| Dispepsi | 1.2 | 2.0 |
| Asteni | 1.1 | 1.0 |
| Faranjit | 1.1 | 2.0 |
| Vazodilatasyon | 1.0 | 1.0 |
| Vertigo | 1.0 | 2.0 |
| Göğüs ağrısı | 1.0 | 2.0 |

Kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda kinapril ve hidroklorotiyazid ile birlikte tedavi edilen hastaların %0.5' i ile ≤%1.0' ında meydana gelen ve tedaviyle ilgisi muhtemel, kesin veya belirsiz klinik advers etkiler, klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimlerde rastlanan klinik olarak anlamlı olaylar sistem organ sınıfı ve sıklık gruplandırma (çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Viral enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Agranülositoz, hemolitik anemi, nötropeni, trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Tiyazidler sebebi ile diyabet hastalarında insülin ihtiyacı değişebilir ve gizli diyabet oluşabilir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: İnsomnia

Yaygın olmayan: Konfüzyon, depresyon, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan: Parestezi, geçici iskemik ataklar

Seyrek: Denge bozukluğu

Bilinmiyor: Serebral hemoraji

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Ambliyopi

Çok seyrek: Görmede bulanıklık

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Miyokard enfarktüsü

Yaygın olmayan: Anjina pektoris, palpasyonlar, taşikardi

Bilinmiyor: Aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Vazodilatasyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, senkop

Bilinmiyor: Postüral hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Bronşit, öksürük, farenjit, rinit, üst solunum yolu enfeksiyonu

Yaygın olmayan: Dispne, sinüzit

Seyrek: Eozinofilik pnömoni, anjiyonörotik ödem

Bilinmiyor: Bronkospazm

Bazı bireysel vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonörotik ödem ölümcül havayolu girişimlerine sebep olmuştur.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, diyare, dispepsi, bulantı, kusma

Yaygın olmayan: Ağız veya boğazda kuruluk, flatulans, tat almada değişiklik

Seyrek: Konstipasyon, glossit

Çok seyrek: İleus, intestinal anjiyoödem

Bilinmiyor: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit, kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, fotosensitivite reaksiyonu, anjiyoödem, terleme artışı, pruritus, döküntü

Seyrek: Ateşle ilgili olabilecek deri değişiklikleri, kas ve eklem ağrıları (miyalji, artralji, artrit), vaskülit, psoriyazis benzeri döküntü

Çok seyrek: Ürtiker

Bilinmiyor: Epidermal nekroliz, eritema multiforma, ekfoliyatif dermatit, pemfigus, purpura, Stevens-Johnson sendromu, eozinofili ve/veya artmış ANA titreleri, artmış ESR

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı, miyalji, hiperürisemi. Bazı hastalarda gut atağı tiyazid kullanımı ile tetiklenebilir.

Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonu, böbrek disfonksiyonu, proteinüri

Bilinmiyor: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Göğüs ağrısı, yorgunluk, asteni

Yaygın olmayan: Ateş, genel ödem, periferal ödem

Araştırmalar:

Yaygın: Serum kreatininde, kan üre nitrojeninde artış

Bilinmiyor: Tiyazid diüretik ile tedavide kolesterol ve trigliserid seviyelerinde yükselme görülebilir.

Hematokrit ve trombosit seviyelerinde azalma, serum bilirübin ve karaciğer enzimlerinde artma görülmüştür.

Konjenital G-6-PDH eksikliği olan hastalarda münferit hemolitik anemi vakaları rapor edilmiştir.

Klinik Laboratuvar Test Bulguları:

Serum elektrolitleri: bkz. Bölüm 4.4

Kreatinin ve Kan Üre Nitrojeni: Serum kreatininde ve kan üre nitrojeninde artışlar (normalin üst limitinin >1.25 katı) ACCUZIDE ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %3' ü ve %4' ünde gözlenmiştir.

Serum ürik asit, glukoz, magnezyum, kolesterol, trigliserid, PBI, paratiroid hormon fonksiyon testleri ve kalsiyum: bkz. Bölüm 4.4

Hematoloji: bkz. Bölüm 4.4

Not

Yukarıda belirtilen laboratuvar incelemeleri ACCUZIDE tedavisine başlamadan önce yapılmalı ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Özellikle tedavinin başlangıç döneminde ve yüksek riskli hastalarda (böbrek yetmezliği, kollajen doku hastalığı olanlar, immünsüpresan ilaçlar, sitostatik ilaçlar, allopurinol, prokainamid, digital, glukokortikosteroid, laksatif kullananlar ve yaşlı hastalar) serum elektrolitleri, serum kreatinin düzeyi, kan şekeri ve kan sayımları daha sık aralıklarla kontrol edilmelidir.

ACCUZIDE tedavisi sırasında ateş, lenfadenopati, ve/veya boğazda enflamasyon meydana gelirse hemen lökosit sayımı yapılmalıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kinapril/hidroklorotiyazid doz aşımı ile ilgili insan verisi mevcut değildir. Kinapril/hidroklorotiyazidin fare ve sıçanlardaki LD₅₀ değeri 1063/664 ila 4640/2896 aralığındadır.

Kinapril monoterapisinde en belirgin klinik aşırı doz semptomu hipotansiyondur ve genel olarak intravenöz serum fizyolojik ile tedavi edilir.

Hidroklorotiyazid monoterapisinde en yaygın aşırı doz semptomları aşırı diürez sonucu ortaya çıkan elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve dehidratasyon kaynaklıdır. Eğer digitalis de kullanılırsa hipokalemi kardiyak aritmiyi kuvvetlendirir.

Kinapril/hidroklorotiyazid doz aşımı tedavisi ile ilgili spesifik bir bilgi bulunmamaktadır. Hemodiyalizin ve peritoniyal diyalizin kinapril ve kinaprilatın eliminasyonunda ufak bir etkisi vardır.

Tedavi, uygulanan medikal bakımla tutarlı olmak üzere semptomatik ve destekleyicidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri / diüretikler
ATC kodu: C09BA06

Bir ADE inhibitörü olan kinapril ve bir diüretik olan hidroklorotiyazid, hipertansiyonda ayrı ayrı ve kombinasyon şeklinde kullanılmaktadır. Her ikisinin de hipotansif etkileri aditifdir. Klinik araştırmalarda, kinapril ve hidroklorotiyazidin beraber kullanımı, kan basıncını her iki ajanın ayrı kullanımından daha fazla düşürmüştür.

Diüretik etkisinin bir sonucu olarak hidroklorotiyazid; plazma renin aktivitesini (PRA) artırır, aldosteron salınımını artırır, serum potasyum seviyesini düşürür ve idrarla atılan potasyum miktarını artırır. Kinapril verilmesi renin-anjiyotensin-aldosteron yolunu inhibe ederek hidroklorotiyazidle ilişkilendirilen potasyum azalmasını hafifletir.

Etki mekanizması

Kinapril:

Kinapril, karaciğerde hidroliz sonucu ADE inhibitörü olan kinaprilata dönüşür. ADE, anjiyotensin I' i vazoaktif bir madde olan anjiyotensin II' ye dönüştüren bir peptidildipeptidazdır.

ADE inhibisyonu, vazokonstriksiyona yol açan anjiyotensin II' nin dokular ve plazmadaki yapımını azaltarak aldosteron salgılanmasını azaltır ve böylece serum potasyum konsantrasyonunun yükselmesine yol açar. Anjiyotensin II' nin renin salgılanması üzerindeki negatif etkisi ortadan kalktığı için plazma renin aktivitesi artar. ADE aynı zamanda vazodilatör olan bradikinin de metabolize eder. Bu mekanizma ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisine katkıda bulunuyor olabilir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid bir benzotiyadiaziddir. Tiyazidler böbrekleri doğrudan etkileyerek sodyum ve klorür ile birlikte su atılımını artırır. Distal tubulusların ilk bölümleri, ana etki bölgesidir. Potasyum ve magnezyum atılımı artar, kalsiyum atılımı azalır.

Hidroklorotiyazid, az miktarda bikarbonat atılımına yol açar ve atılan klorür miktarı sodyumdan daha fazladır. Hidroklorotiyazid tedavisi sırasında metabolik asidoz meydana gelebilir.

Hidroklorotiyazid proksimal tubuluslardan aktif olarak atılır. Metabolik asidoz veya metabolik alkalozda diüretik etkisi azalmaz.

Hidroklorotiyazidin antihipertansif etki mekanizmasında, sodyum dengesinin değişmesi, ekstrasellüler su ve plazma hacminin azalması, renal vasküler direncin değişmesi ve noradrenalin ile anjiyotensin II' ye karşı reaktivite azalmasının rolü tartışılmaktadır.

Klinik etkiler

Kinapril:

Kinapril, hipertansiyonlu hastalarda hem ayakta hem de yatarken ölçülen kan basıncında düşme sağlar ve kalp hızında dengeleyici yükselmeye neden olmaz. Hemodinamik araştırmalarda, kinapril, periferik arter direncinde belirgin bir azalmaya neden olur. Renal kan akımında ve glomerül filtrasyon hızında genellikle klinik açıdan önemli bir değişiklik olmaz. Hastaların çoğunluğunda antihipertansif etki, oral yoldan verilmesinden yaklaşık 1 saat sonra ortaya çıkmaya başlar ve en yüksek etki 2-4 saat sonra görülür. Herhangi bir kinapril dozunun en güçlü hipotansif etkisi tedavinin 3-4. haftalarından sonra ortaya çıkar. Önerilen dozlarda

uzun süre kullanıldığında antihipertansif etkisi azalmaz. Tedavinin aniden kesilmesi, kan basıncında hızlı ve aşırı yükselmeye (rebound etki) yol açmaz.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid oral yoldan verildikten sonra iki saat içinde böbreklerden elektrolit ve su atılımı başlar, en yüksek değere 3-6. saatlerde ulaşılır ve etki 6-12 saat devam eder. Antihipertansif etkisi 3-4 gün sonra başlar ve tedavi kesildikten sonra yaklaşık 1 hafta daha devam eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Kinapril:

Emilim:

Oral yoldan verilmesinden sonra 1 saat içinde en yüksek kinapril konsantrasyonuna ulaşılır. Kinapril ve metabolitlerinin idrardan eldelerine göre, emilim yaklaşık %60' dır. Yemeklerle birlikte alınması kinaprilin emilimini etkilemez. Pik plazma kinaprilat konsantrasyonları oral kinapril dozu sonrası yaklaşık 2 saat sonra gözlenir.

Dağılım:

Kinapril ve kinaprilat proteinlere yaklaşık %97 oranında bağlanır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar kinaprilin ve metabolitlerinin kan-beyin bariyerini geçmediğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Kinapril emildikten sonra hızla ve tama yakın olarak aktif ana metaboliti olan kinaprilata dönüşür. Ayrıca, önemsiz miktarda ve farmakolojik olarak aktif olmayan metabolitleri de meydana gelir. Aktif metabolit olan kinaprilatın en yüksek plazma düzeyine, kinaprilin oral yoldan alınmasından yaklaşık 2-3 saat sonra ulaşılır.

Eliminasyon:

Kinapril yaklaşık 1 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir. Kinaprilat temel olarak böbrekler aracılığıyla atılır; tekrarlayan oral dozlardan sonra etkili akümülyasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saat ve ADE' den disosiyasyon yarılanma ömrü yaklaşık 26 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Emilim:

Oral yoldan alınan hidroklorotiyazidin %50-80' i yaklaşık 1 – 2.5 saatte emilir. 12.5, 25 ve 50 mg hidroklorotiyazidin oral yoldan alınmasından sonra, sırasıyla en yüksek plazma konsantrasyonu olan 70 ng/ml' ye 1.5-4 saat, 142 ng/ml' ye 2-5 saat, 260 mg/ml' ye 2-4 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid, plazma proteinlerine %65 oranında bağlanır. Sanal dağılım hacmi 0.5 l/kg arasındadır.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid değişmeden böbrekler yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazidin %95' inden büyük bir oranı böbreklerden değişmeden atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensi dakikada 60 ml' ye kadar azalmış böbrek yetmezliği olan hastalarda, kinapril ve kinaprilat plazma düzeyi eğrisinin normal olduğu görülmüştür. Kreatinin klerensi 60 ml/dak' nın altında ise, kinaprilat düzeyi yükselir, en yüksek plazma düzeyine daha geç ulaşır ve eliminasyon yarılanma süresi de uzar.

Hidroklorotiyazidin böbrek yetmezliğinde atılımı yavaşlar ve yarılanma süresi uzar. Hidroklorotiyazidin böbreklerden atılımı, kreatinin klerensi ile yakından bağlantılıdır.

Karaciğer sirozu, hidroklorotiyazidin farmakokinetik özelliklerinde önemli bir değişikliğe yol açmaz.

Yaşlılarda:

Yaşlı hastalar kinaprilat için genç hastadakilerden daha yüksek eğri altı alanı (EAA) ve pik seviyeleri göstermiştir; bu da yaşın kendisinden çok böbrek fonksiyonlarındaki düşme ile ilişkili görünmüştür. Klinik çalışmalarda ACCUZIDE alan hastaların toplamının %15' i 65 veya daha üstü iken, %1.5' i 75 veya daha üstü idi. Bu hastalarla daha genç hastalar arasında etkililik veya güvenilirlik bakımından genel olarak fark gözlenmemiştir. Ne var ki, bazı yaşlı bireylerde daha yüksek bir hassasiyetin var olduğu da göz ardı edilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

ACCUZIDE ile hayvanlarda karsinogenesis, mutajenesis ve fertilité çalışmaları yapılmamıştır.

Kinapril hidroklorür fareler ve sıçanlarda 104 hafta boyunca sırasıyla günde 75 ve 100 mg/kg (maksimum insan dozunun sırasıyla 50 ve 60 katı) dozunda kullanıldığında karsinogen bir etki göstermemiştir. Metabolik aktivasyon uygulanan veya uygulanmayan Ames bakteri deneyinde ne kinapril ne de kinaprilat mutajen etki göstermiştir. Kinapril ayrıca şu genetik toksikoloji çalışmalarında da negatif çıkmıştır: in vitro memeli hücre nokta mutasyonu, kültürlenmiş memeli hücrelerinde kardeş kromatid değişimi, fareler üzerinde yapılan mikronükleus deneyi, V79 akciğer hücreleri ile in vitro kromozom aberasyonu ve sıçan kemik iliği ile yapılan in vivo sitogenetik çalışma. 100 mg/kg/gün' e (maksimum günlük insan dozunun 60 katı) kadar uygulanan dozlarda sıçanların fertilitesi veya üremesi üzerinde herhangi bir advers etki meydana gelmemiştir.

Sıçanlarda günde 150 mg/kg kinapril dozlarında maternal toksisite gözlenmesine rağmen, günde 300 mg/kg (maksimum insan dozunun 180 katı) kadar yüksek dozlarda herhangi bir fetotoksik veya teratojen etkiler gözlenmemiştir. Kinapril tavşanlarda teratojenik değildir; ancak diğer ADE inhibitörlerinde de olduğu gibi, bazı tavşanlarda maternal toksisite ve embriyotoksik etkiler 0.5 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün kadar düşük dozlarda kullanıldığında ortaya çıkmıştır. Sıçanlarda gebeliğin geç safhalarında ve laktasyon döneminde 25 mg/kg/gün veya daha yüksek dozunda kullanıldığında yavrularda büyüme geriliği ortaya çıkmıştır.

Hidroklorotiyazid, TA98 ve TA100 zincirleri kullanarak 5 mg/plak maksimum konsantrasyonda in vitro Ames mikrobiyal mutajen testinde mutajenik olmamıştır. Hidroklorotiyazid ile tedavi edilen hastalardan alınan idrar numunelerinde, Ames testinde mutajenik aktivite saptanmamıştır. Hidroklorotiyazid Çin hamster over hücrelerinde kardeş kromatid değişimine sebep olmuştur, ancak metabolik aktivasyon ile veya metabolik

aktivasyonsuz kromozal düzensizliği indüklememiştir. Hidroklorotiyazid yüksek konsantrasyonlarda fare lenfoma hücrelerinde mutasyonları indüklemiştir. Hücre bölünmesi sırasında eş kromozomların bölünmemesi ve çaprazlaşma (homolog kromozomlar arasında karşılıklı parça değişimi) olaylarını indükleyebilen ilaç sayısı *Aspergillus nidulans* kullanılarak ölçülmüştür. Hidroklorotiyazid dahil çok sayıda ilaç; hücre bölünmesi sırasında eş kromozomların bölünmemesi olayını indükler.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum karbonat, ağır
Povidon K 25
Krospovidon
Magnezyum stearat
Opadry pink OY-S-6937
Kandelila Balmumu

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Poliamid/Alüminyum/PVC blister.
30 tabletlik ambalajlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer İlaçları Ltd.Şti.
Muallim Naci Cad. No:55
34347 Ortaköy/İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Fax.: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

118/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ