

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACCUZIDE® FORT 20 mg/25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kinapril hidroklorür	21,664 mg (20 mg kinaprile eşdeğer)
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)	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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

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. Kinapril/hidroklorotiyazidin 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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). 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. Tedavi uyumunun artmasına yardımcı olmak için doz daima günün yaklaşık aynı saatinde alınmalıdır.

Tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli veya bölünmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensleri <40 mL/dk. olan hastalarda ACCUZIDE kullanımı tavsiye edilmez.

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda ACCUZIDE dikkatli kullanılmalıdır. Hastalarda sarılık veya hepatik enzimlerinin seviyesinde açıkça artış görülmesi durumunda tedavinin durdurulması ve uygun bir medikal takip yapılması gerekmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda kinapril dozunun azaltılması gerekli olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ACCUZIDE aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Aktif maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerin herhangi birine veya sülfonamidden elde edilmiş ilaçlara 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/100 mL'den yüksek ya da kreatinin klerensi 60 mL/dk.'dan az olanlar),
- Hemodinamik açıdan sorun yaratan aort veya mitral kapak stenozu ya da hipertrofik kardiyomyopati gibi dinamik sol ventrikül çıkışında obstrüksiyonu olan hastalarda,
- Dekompanse kalp yetersizliği olanlarda,
- Çocuklarda (yeterli klinik deneyim olmadığından),
- Laktasyonda,
- Gebelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6),
- Kalıtsal/idiyopatik anjiyoödemli olanlarda,
- Diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (glomerüler filtrasyon hızı - GFH < 60 mL/dk. / 1,73 m²) olan hastalarda ACCUZIDE ile aliskiren ihtiva eden ürünlerin beraber kullanımı (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1),
- Anjiyoödem riskinde artış nedeniyle sakubitril/valsartan ile kombinasyon halinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda

hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

ACCUZIDE aort stenoza olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Hipotansiyon:

ACCUZIDE, genellikle monoterapi olarak kullanılan ilaçtan daha sık olmamak üzere semptomatik hipotansiyona neden olabilir. Semptomatik hipotansiyon kinapril ile tedavi edilen komplike olmayan hipertansif hastalarda nadiren görülür. Kinapril alan hipertansif hastalarda hipotansiyon; diüretik tedavi, tuzsuz diyet kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma nedeniyle sıvı azalması olan veya şiddetli renin-bağımlı hipertansiyonu olan hastalarda meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.5).

ACCUZIDE, diğer antihipertansif ajanlarla birlikte tedavi alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. ACCUZIDE'in tiyazid bileşeni diğer antihipertansif ilaçların, özellikle gangliyon veya periferik adrenerjik blokörlerin etkisini artırabilir. Tiyazid bileşeninin antihipertansif etkileri sempatektomi geçirmiş hastalarda artabilir.

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.

Böbrek yetersizliği ile ilişkili olan veya olmayan konjestif kalp yetmezliği 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 ölümle ilişkili olabilir. ACCUZIDE tedavisi yakın tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır. Hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ve dozaj artırıldığında yakından izlenmelidir.

Duyarlılık reaksiyonları:

Alerjik ya da bronşiyal astım öyküsü olan veya olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları (örn. Purpura, fotosensitivite, ürtiker, nekrotizan angitis, pnömoni ve pulmoner ödem dahil respiratuvar distres, anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir.

Kalp Yetmezliği ve Kalp Hastalıkları:

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).

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, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek Yetmezliği:

ACCUZIDE, böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliğinde tiyazidler azotemiye hızlandırabilir ve orta dereceli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi 10-20 mL/dk) tiyazidler genellikle etkisizdir ve tekrarlayan doz etkileri kümülatif olabilir.

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <10 mL/dk) olan hastalarda deneyim yetersizdir. ADE inhibitör tedavisinden önce, renal transplant hastalarında renal arter stenozu dışlanmalıdır.

Kinaprilatın (kinaprilin ana aktif metaboliti) yarılanma ömrü kreatinin klerensi azaldıkça uzar. Kreatinin klerensleri <60 mL/dk. olan hastalar ilacın daha düşük başlangıç dozuna ihtiyaç duyar (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalarda doz terapötik yanıtı bağı 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.

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.

Daha önceden renal 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. Kinapril monoterapi alan hipertansif hastaların sırasıyla %2 ve %2'sinde, kinapril/hidroklorotiyazid alan hipertansif hastaların sırasıyla %4 ve %3'ünde kan üre azotu ve serum kreatininde artışı gözlemlenmiştir. Önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda bu durumun gerçekleşme olasılığı daha fazladır. Diüretik ilacın ve/veya kinaprilin doz azaltımı ve/veya kesilmesi gerekebilir. Hipertansif hastanın değerlendirilmesi daima böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesini de içermelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer Yetmezliği:

Tiazid tedavisinden kaynaklanabilen sıvı ve elektrolit dengesinde küçük değişiklikler hepatik komaya yol açabileceğinden, hepatik fonksiyon bozukluğu olan veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda ACCUZIDE dikkatli kullanılmalıdır. İnsan ve hayvan çalışmalarında, kinapril, güçlü bir ADE inhibitörü olan kinaprilata (kinapril diasit, ana metabolit) hızla deesterize edilir. Kinaprilin metabolizması normalde hepatik esteraza bağlıdır. Alkolik siroz hastalarında kinaprilin deesterifikasyonu bozulduğundan kinaprilat konsantrasyonları azalır.

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık gibi başlayan ve fulminan hepatik nekrozuna (bazı vakalarda ölümcül olabilen) dönüşen bir sendromla ilişkilendirilmiştir. ADE inhibitörü ile tedavi görmekte olan hastalarda sarılık veya hepatik enzimlerinin seviyesinde açıkça artış görülmesi durumunda kinapril/hidroklorotiyazid tedavisinin durdurulması ve hastalara uygun bir medikal takip yapılması gerekmektedir.

İmmün aracılı ilaç etkileşimleri/Anafilaktik reaksiyonlar:

Desensitizasyon: Himenoptera zehri 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 çıkmıştır.

Tiyazidlerle Stevens-Johnson sendromu ve sistemik lupus eritematozusun alevlenmesi veya aktivasyonu bildirilmiştir.

Anjiyoödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir. Laringeal stridor veya yüz, dil veya glottiste anjiyoödem görüldüğü takdirde, ACCUZIDE 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 adrenalın (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.

Kinaprilin sakubitril/valsartan ile kombinasyonu, anjiyoödem riskinde artış nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kinapril tedavisinin son dozunun ardından 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisi başlatılmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin sonlandırılması halinde, sakubitril/valsartanın son dozunun ardından 36 saat geçene kadar kinapril tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Diğer nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörlerinin (örn. rasekadotril) ve ADE inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımı da anjiyoödem riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bu nedenle, kinapril kullanan hastalarda NEP inhibitörleriyle (örn. rasekadotril) tedavi başlatılmadan önce dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Kinapril ile birlikte mTOR (memelilerde rapamisin hedefi) inhibitörü (örn. temsirolimus) veya dipeptidil peptidaz-IV (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.

ADE inhibitörü tedavisi ile bağlantılı olmayan anjiyoödem hikayesi olan hastaların anjiyoödem riskleri bir ADE inhibitörü alırken artabilir (bkz. Bölüm 4.3).

İntestinal Anjiyoödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal ödem bildirilmiştir. Bu hastalarda abdominal ağrı, bulantı ve kusma ile birlikte veya bulantı veya kusma olmaksızın görülebilir. Bazı olguların geçmişinde yüz ile ilgili anjiyoödem öyküsü bulunmayabilir ve C-1 esterez 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.

Etnik Farklılıklar:

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.

Hemodiyaliz ve düşük yoğunluklu lipoprotein aferezi:

Yüksek geçirgenliğe sahip poliakrilonitril ('AN69') membranlar kullanılarak hemodiyaliz uygulanan hastalara eş zamanlı ADE inhibitörü verildiğinde anafilaktik reaksiyonlar daha fazla görülmektedir. Bu kombinasyondan, alternatif antihipertansif ilaçlar ya da hemodiyaliz için alternatif membranlar kullanılarak kaçınılmalıdır. Dekstran-sülfat absorpsiyonlu düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) aferezi uygulanan hastalarda eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörü tedavisi uygulanması sırasında anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle ADE inhibitörü kullanan hastalarda bu yöntemden kaçınılmalıdır.

Sistemik Lupus Eritematozus:

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

Serum elektrolitlerinin düzensizliği:

ACCUZIDE kullanan hastalar tiyazide bağlı sıvı ve elektrolit dengesizliği klinik belirtileri açısından gözlenmelidir. Bu hastalarda serum elektrolitleri (özellikle sodyum ve potasyum) periyodik olarak izlenmelidir. Kinapril aldosteron üretimini azalttığından HCTZ ile kombinasyonu diüretikğin neden olduğu hipokalemiyi azaltabilir.

Kinapril ve hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerine ters etkileri, çoğu hastada hemen hemen birbirini dengeleyecek ve serum potasyumuna olan net bir etki görülmecektir. Bazı hastalarda etkilerden biri daha baskın olabilir ve kimi hastalara potasyum takviyesi uygulanması gerekebilir. Elektrolit dengesi bozukluğu ihtimalini izlemek için serum elektrolitlerin başlangıç ve periyodik tayinleri uygun aralıklarla yapılmalıdır.

Kalsiyum atılımı tiyazidlerle azalır. Uzun süre tiyazid 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 tiyazid kesilmelidir.

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

Diğer Metabolik Hastalıklar:

Tiyazid 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.

Hipokalemi:

Öte yandan, tiyazid diüretikleriyle 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 veya tiyazid diüretiklerinin indüklemesiyle hipokalemi riskini artırdığı bilinen diğer ilaçları alan hastalarda görülür (bkz. Bölüm 4.5).

Hiperkalemi:

Serum potasyum düzeyini yükselten ilaçların eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır. Hastalara, hekimlerine danışmadan potasyum takviyeleri ya da potasyum içeren tuz kullanmamaları söylenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Hiponatremi ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH):

Kinapril ve diğer ACE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması (SIADH) sendromu ve ardından hiponatremi gözlenmiştir. Yaşlılarda ve hiponatremi riski taşıyan diğer hastalarda serum sodyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Diyabet:

Tiyazidin indüklediği hiperglisemi kan şekeri kontrolünü bozabilir. Serumdaki potasyumun azalması glikoz intoleransını artırır. Uygun serum potasyum seviyelerini sağlamak ve diyabet ilaçlarını gerektiği şekilde ayarlamak için ihtiyaç duyulduğunda glisemik kontrol takip edilir ve potasyum takviyesi yapılır (bkz. Bölüm 4.5).

ADE inhibitörleri diyabet hastalarında insülin duyarlılığını artırabilir ve oral hipoglisemik ilaç ya da insülin kullanan hastalarda hipoglisemi ile ilişkili bulunmuştur. ADE inhibitörüne başlanmasının ardından ilk ayda glisemik kontrol yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleri komplike olmayan hipertansiyon hastalarında nadiren agranülositoz veya kemik iliği depresyonu ile ilişkili bulunmuştur. Böbrek yetmezliği hastalarında daha sık ortaya çıkabilen bu duruma özellikle ilişkili hastalığı olup eş zamanlı immünosupresif ilaç ya da nötropeni/agranülositoz ile ilişkili olabilecek diğer ilaçları kullanan hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Hastalara nötropeni belirtisi olabileceğinden herhangi bir enfeksiyon belirtisini (boğaz ağrısı, ateş gibi) hemen bildirmeleri söylenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Kinapril tedavisi sırasında agranülositoz nadiren bildirilmiştir. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, kolajen vasküler hastalığı ve/veya böbrek hastalığı olan ve kinapril kullanan hastalarda beyaz kan hücresi sayısı periyodik olarak izlenmelidir.

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.

Koroidal Efüzyon, Akut Miyopi ve İkincil Dar Açılı Glokom

Hidroklorotiyazid gibi sülfonamid veya sülfonamid türevi olan ilaçlar, görme alanı bozukluğu ile koroidal efüzyon, 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 ilacın 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.

Gebelik:

ADE inhibitörleri gebelik sırasında başlanmamalıdır. Sürekli ADE inhibitörü tedavisi zorunlu olmadığı sürece, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip olan alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmesi gerekmektedir. Gebelik

saptandığında, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve eğer uygunsa, alternatif tedavi başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Lityum:

Genel olarak lityum, diüretiklerle beraber kullanılmamalıdır. Diüretikler lityumun böbrek klerensini azaltır ve yüksek lityum toksisitesi riskine sebep olur (bkz. Bölüm 4.5).

Her tablet 64,696 mg laktoz monohidrat içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz 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:

ACCUZIDE potasyumun üriner atılımını artırma eğiliminde olan bir tiyazid diüretigi içerir fakat aynı zamanda aldosteron seviyelerini düşürerek potasyumu koruma eğiliminde olan bir ADE inhibitörü de içerir. Artmış serum potasyumu ile sonuçlanabileceğinden ötürü potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum takviyesinin veya serum potasyum seviyelerini artırdığı bilinen diğer ilaçların rutin olarak eklenmesi tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.4). Yaşlı veya bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda bir ADE inhibitörünün sulfametoksazol/ trimetoprim ile birlikte verilmesi, trimetoprimden ötürü olduğu düşünülen ciddi hiperkalemi ile ilişkilendirilmiştir. Kinapril/ hidroklorotiyazid ve trimetoprim içeren ürünler bu sebeple birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır ve uygun serum potasyum için izlenmelidir.

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 nitratlar veya vazodilatörler gibi diğer antihipertansif ilaçlarla birlikte kullanılması, antihipertansif etkisinde aditif etkiye veya güçlenmesine sebep olabilir.

Cerrahi/anestezi:

Her ne kadar ACCUZIDE ile hipotansiyon yapan anestetik ajanlar 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 anestetikler ve anestetikler azaltılmış dozlarda uygulanmalıdır. Tiyazidler tübokülarine 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. ACCUZIDE ile lityum toksisitesi riski artabilir. ACCUZIDE alırken dikkatli olunmalıdır ve ayrıca serum lityum seviyelerinin sık sık kontrol edilmesi önerilir.

Kortikosteroidler, ACTH:

Yoğunlaştırılmış elektrolit tükenmesi, özellikle hipokalemi gözlenmiştir.

Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ'ler):

Yaşlı hastalarda, su kaybı olan hastalarda (diüretik tedavisi alırken) ya da böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda, selektif siklooksijenaz-2 (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.

Anjiyoödeme neden olduğu bilinen diğer ilaçlar:

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.

NEP inhibitörleri:

Neprilisin (NEP) ve ADE'nin eşzamanlı inhibisyonu anjiyoödem riskinde artışa neden olabildiğinden, kinapril ve sakubitril/valsartanın eşzamanlı kullanımı kontrendikedir. Kinapril tedavisinin son dozunun ardından 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisi başlatılmamalıdır. Sakubitril/valsartanın son dozunun ardından 36 saat geçene kadar kinapril tedavisi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Diğer NEP inhibitörlerinin (örn. rasekadotril) ve kinaprilin eşzamanlı kullanımı da anjiyoödem riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Allopurinol, sitotoksikler, immunosupresifler, sistemik kortikosteroidler, prokainamid:
ADE inhibitörleri ile birlikte uygulanması, lökopeni riskinin artmasına neden olabilir.

Alkol, barbitüratlar veya narkotikler:

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

Torsades de pointes ile ilişkili ilaçlar/Dijital glikozidleri:

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

Antiasitler:

ACCUZIDE'in biyoyararlanımını azaltabilirler.

Antidiyabetik ilaçlar (Oral hipoglisemik ajanlar ve insülin):

Diyabetik hastalarda ADE inhibitörleri insülin hassasiyetini artırabilir ve bunlar oral antidiyabetik ajanlar veya insülinle tedavi edilen hastalarda hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir. Glisemik kontrol, özellikle bir ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında, yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Antidiyabetik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Tiyazidin indüklediği hiperglisemi kan şekeri kontrolünü bozabilir. Serumdaki potasyumun azalması glikoz intoleransını artırır. Uygun serum potasyum seviyelerini sağlamak ve diyabet ilaçlarını gerektiği şekilde ayarlamak için ihtiyaç duyulduğunda glisemik kontrol takip edilir ve potasyum takviyesi yapılır (bkz. Bölüm 4.4).

Presör aminler (norepinefrin gibi):

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

Anyon değiştirici reçineler:

Kolestiramin ve kolestipol gibi anyon değiştirici reçinelerin varlığında hidroklorotiyazidin emilimi bozulur. Bu reçinelerin tek dozluk kullanımları hidroklorotiyazidi bağlar ve gastrointestinal kanaldan hidroklorotiyazidin emilimini sırasıyla %85 ve %43'e kadar azaltır.

Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Digoksin:

Tiyazidin indüklediği elektrolit bozukluğu (Hipokalemi, hipomagnezemi) digoksin toksisitesi riskini artırır ve bu durum ölümcül aritmik olaylara yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Gut ilaçları (allopurinol, ürikozürik, ksantin oksidaz inhibitörleri):

Tiyazidin indüklediği hiperürisemi, allopurinol ve probenesit ile gutun kontrolünü bozabilir. Hidroklorotiyazid ve allopurinolün birlikte verilmesi, allopurinole olan hipersensitivite reaksiyonlarının sıklığını artırabilir.

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.

Aliskiren:

ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFH < 60 mL/dk. / 1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Kas gevşeticiler (kürar benzeri):

Hidroklorotiyazide bağlı olarak kas gevşetici etkinin güçlenmesi ve uzaması görülebilir.

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: D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kinapril/hidroklorotiyazid'in cenine ciddi şekilde zarar verebilecek, hatta ölüme neden olabilecek olası etkileri nedeniyle çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Kinapril/hidroklorotiyazid'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ACCUZIDE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

ADE-inhibitörleri:

ADE inhibitörlerinin gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kaldıktan sonra teratojenite riski ile ilişkili epidemiyolojik kanıtlar kesin değildir. Ancak küçük bir risk artışı göz ardı edilemez. Sürekli ADE inhibitörü tedavisi zorunlu olmadığı sürece, gebelik planlayan hastaların gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip olan alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmesi gerekmektedir. Gebelik saptandığında, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve eğer uygunsa, alternatif tedavi başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalmanın insan fötotoksitesini (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidramnios, kafatası kemikleşmesinde geri kalma) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) arttırdığı bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). ADE inhibitörüne maruz kalma, gebeliğin ikinci trimesterinden beri meydana gelmişse böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason kontrolü önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörü kullanan bebekler hipotansiyon yönünden yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid:

Özellikle ilk trimesterde olmak üzere, gebelik sırasında hidroklorotiyazid ile sınırlı deneyim bulunmaktadır. Hayvan çalışmaları yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentayı geçmektedir. Hidroklorotiyazid'in farmakolojik etki mekanizmasına bağlı olarak ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı fetoplental perfüzyonu bozabilmekte ve sarılık, elektrolit dengesinde bozulma ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere neden olabilmektedir.

Hidroklorotiyazid, hastalığın seyrinde yararlı bir etkisi olmaksızın azalmış plazma hacmi ve plasental hipoperfüzyon nedeniyle gestasyonel ödem, gestasyonel hipertansiyon veya preeklampside kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid, başka hiçbir tedavinin kullanılmadığı nadir durumlar haricinde gebe kadınlarda esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Kinapril:

Sınırlı farmakokinetik veri anne sütünde çok düşük konsantrasyonlar göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2). Her ne kadar bu konsantrasyonlar klinik olarak anlamlı değil gibi görünse de emzirme sırasında ACCUZIDE kullanımı erken doğan bebekler ve doğumdan sonra ilk birkaç hafta için kardiyovasküler ve böbrek etkilerinin varsayımsal riski nedeniyle ve yeterli klinik deneyim olmadığından önerilmemektedir.

Daha büyük bir bebek söz konusu olduğunda, emziren kadınlarda ACCUZIDE kullanımı, eğer bu tedavi anne için gerekliyse düşünülebilmekte ve çocuk herhangi bir yan etki için gözlemlenmektedir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid küçük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Tiyazidler yüksek dozlarda yoğun diürece neden olarak süt üretimini durdurabilmektedir. Emzirme döneminde ACCUZIDE kullanımı önerilmemektedir. Eğer ACCUZIDE emzirme döneminde kullanılırsa, doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kinapril 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).

ACCUZIDE kullanımı ile yaygın olmayan sıklıkta ereksiyon bozukluğu gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Makine veya motorlu araç kullanma yeteneği, özellikle kinapril/hidroklorotiyazid tedavisinin başlangıcında zarar görebilir. Kinaprilin 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 kinapril veya hidroklorotiyazid ile rapor edilenlerle sınırlı olmuştur. Kontrollü çalışmalarda, kinapril 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'sinde 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 $\geq 1\%$ '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
Farenjit	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 $\leq 1,0\%$ '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 ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ile $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) açısından aşağıda listelenmiştir:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın : Bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit[#], rinit[#]

Yaygın olmayan : Viral enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit

İyi huylu, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil)

Bilinmiyor : Melanom dışı cilt kanseri^S (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Agranülositoz^{##}, hemolitik anemi^{#β}, nötropeni^{##}, trombositopeni[#], eozinofili[#]

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon[#]

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor : Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hiperkalemi^{##}, gut[#], hiperürisemi[#], hiponatremi

Yaygın olmayan : Bozulmuş glukoz toleransı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : İnsomnia[#]

Yaygın olmayan : Konfüzyonel durum[#], depresyon[#], sinirlilik[#]

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi[#], baş ağrısı[#], somnolans[#]

Yaygın olmayan : Geçici iskemik atak[#], senkop[#], parestezi[#], disguzi[#]

Seyrek : Denge bozukluğu

Bilinmiyor : Serebrovasküler olay[#]

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan : Ambliyopi[#]

Çok seyrek : Görmede bulanıklık[#]

Bilinmiyor : Akut miyopi[#], akut dar açılı glokom[#], koroidal efüzyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan : Vertigo[#], kulak çınlaması[#]

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Anjina pektoris^{##}, taşikardi[#], palpitasyon[#]

Yaygın olmayan : Miyokard enfarktüsü[#]

Bilinmiyor : Aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın : Vazodilatasyon[#]

Yaygın olmayan : Hipotansiyon[#]

Bilinmiyor : Ortostatik hipotansiyon[#]

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın : Öksürük[#]

Yaygın olmayan : Dispne[#], boğaz kuruluğu

Seyrek : Eozinofilik pnömoni^{##}, anjiyoödem ile üst solunum yollarının tıkanması (ölümcül olabilir)[#]

Bilinmiyor : Bronkospazm[#]

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın : Kusma[#], diyare[#], dispepsi[#], karın ağrısı[#], bulantı[#]

Yaygın olmayan : Şişkinlik[#], ağız kuruluğu[#]

Seyrek : Konstipasyon, glossit

Çok seyrek : İleus[#], ince bağırsak anjiyoödemi

Bilinmiyor : Pankreatit[#]

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor : Hepatit[#], kolestatik sarılık[#]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan	: Alopesi [#] , fotosensitivite reaksiyonu [#] , pruritus [#] , döküntü [#] , anjiyoödem ^{##} , aşırı terleme ^{##}
Seyrek	: Ateşle ilgili olabilecek deri hastalıkları, kas ve eklem ağrıları (miyalji, artralji, artrit), vaskülit, dermatitis psoriyazis [#]
Çok seyrek	: Ürtiker [#]
Bilinmiyor	: Toksik epidermal nekroliz [#] , eritema multiforma [#] , ekfoliyatif dermatit [#] , pemfigus [#] , purpura, Stevens-Johnson sendromu [#] , sedef hastalığı, şiddetli sedef hastalığı

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın	: Sırt ağrısı [#] , miyalji [#]
Yaygın olmayan	: Artralji [#]
Bilinmiyor	: Sistemik lupus eritematozus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan	: Böbrek disfonksiyonu [#] , proteinüri
Bilinmiyor	: Tubulointersüsyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan	: Ereksiyon bozukluğu [#]
----------------	------------------------------------

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın	: Yorgunluk [#] , asteni [#] , göğüs ağrısı [#]
Yaygın olmayan	: Genel ödem ^{##} , ateş [#] , periferik ödem [#]
Bilinmiyor	: Serozit

Araştırmalar:

Yaygın	: Serum kreatininde artış [#] , kan üresinde artış ^{#*}
Bilinmiyor	: Kan kolesterolünde artış [#] , kan trigliseritlerinde artış [#] , hematokritte azalma [#] , karaciğer enzimlerinde artış, kan bilirubin düzeyinde artış, antinükleer antikor artışı [#] , kırmızı kan hücresi sedimantasyon oranında artış

* Bu artışlar; kinapril ile birlikte diüretik tedavisi alan hastalarda, kinapril monoterapisi alan hastalara göre daha fazla meydana gelebilir. Gözlenen bu artışlar, devam eden tedavi süresince genellikle normale döner.

[#] Kinapril bileşeni ile ilişkili advers reaksiyonlar, kinapril/hidroklorotiyazid kullanımında gözlenen sıklıklar.

^{##} Kinapril bileşeni ile ilişkili advers reaksiyonlar, kinapril kullanımında gözlenen sıklıklar, kinapril/hidroklorotiyazid kullanımı ile ilişkili olmayan advers reaksiyonlar.

^β Konjenital G-6-PDH eksikliği olan hastalarda münferit hemolitik anemi[#] vakaları rapor edilmiştir.

[§]Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

Klinik Laboratuvar Test Bulguları:

Serum elektrolitleri: bkz. Bölüm 4.4

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

Hematoloji: bkz. Bölüm 4.4

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

ACCUZIDE doz aşımı ile ilgili insan verisi mevcut değildir. Kinapril/hidroklorotiyazidin fare ve sıçanlarda LD₅₀ değeri 1063/664 ila 4640/2896 mg/kg 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 dijital 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: Kinapril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA06

Kinapril hızla deesterifikasyona uğrayarak, güçlü bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan kinaprilata (kinapril diasit, ana metabolit) dönüşür.

Kinapril ve hidroklorotiyazid tamamlayıcı olmakla birlikte farklı mekanizmalarla kan basıncını düşürür. Diüretik tedavi ile kan basıncı ve kan hacmi düşerek hipotansif etkiyi azaltma eğilimindeki anjiyotensin II düzeyinde artışa yol açar. Kinapril anjiyotensin II düzeyindeki bu artışı engeller. Kinapril ve hidroklorotiyazid antihipertansif etkileri aditifdir.

Kontrollü klinik çalışmalarda ADE inhibitörlerinin kan basıncına olan etkisinin siyah ırkta siyah olmayanlara göre daha az olduğu fakat bu farkın diüretik eklendiğinde ortadan kalktığı bildirildiği belirtilmelidir.

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokörüyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokörü tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 - 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 - 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir.

Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 - 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~ 25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 - 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~ 100.000 mg) 7,7'ye (5,7-10,5) yükselmektedir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kinapril:

Emilim:

Oral yoldan verilmesinden sonra 1 saat içinde en yüksek kinapril konsantrasyonuna ulaşılır. Kinapril ve metabolitlerinin idrarda tespit edilen miktarına dayanarak, emilimi yaklaşık %60'dır. Yemeklerle birlikte alınması kinaprilin emilimini etkilemez. Pik plazma kinaprilat konsantrasyonları oral kinapril dozu sonrası yaklaşık 2 saat sonra gözlenir.

Dağılım:

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar kinaprilin ve metabolitlerinin kan-beyin bariyerini geçmediğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Kinapril emildikten sonra kinapril deesterifikasyon ile majör aktif metaboliti kinaprilat ve minör inaktif metabolitlerine 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 saat sonra ulaşılır.

Kreatinin klerensi 40 mL/dk'nın altında bulunan böbrek yetmezliği olan hastalarda pik ve taban kinaprilat konsantrasyonu artar, en yüksek plazma düzeyine daha geç ulaşır, eliminasyon yarılanma süresi uzar ve kararlı duruma ulaşma süresi gecikebilir.

Eliminasyon:

Kinapril yaklaşık 1 saatlik yarılanma ömrüne sahiptir. Kinaprilat temel olarak böbrekler aracılığıyla atılır; tekrarlayan oral dozlardan sonra etkili akümülyasyon yarılanma ömrü yaklaşık 7 saattir.

Kinaprilat eliminasyonu yaşlı hastalarda (>65 yaş) da uzar ve yaşlılarda sıklıkla ortaya çıkan böbrek fonksiyonlarında azalma ile korelyasyon gösterir (Bkz. Bölüm 4.2).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hidroklorotiyazid ile ilişkili:

Emilim:

Oral uygulama sonrası, diürez 2 saat içerisinde başlar, 4 saat civarında tepe seviyesine ulaşır ve 6- 12 saat boyunca sürer.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid plasentayı geçer fakat kan beyin bariyerini geçmez.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid değişmeden böbrekler yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Hidroklorotiyazid böbreklerden değişmeden atılır. Plazma seviyeleri 24 saat boyunca gözlemlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 4 ile 15 saat arasında değiştiği gözlemlenmiştir. Oral dozun en az %61'i 24 saat içerisinde değişmeden elimine edilir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Kreatinin klerensi 40mL/dk'nın altında bulunan böbrek yetmezliği olan hastalarda pik ve taban kinaprilat konsantrasyonu artar, en yüksek plazma düzeyine daha geç ulaşır, eliminasyon yarılanma süresi uzar ve kararlı duruma ulaşma süresi gecikebilir.

Yaşlılarda:

Yaşlı hastalar kinaprilat için genç hastadakilere göre 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 olabileceği de göz ardı edilemez.

Laktasyon:

6 emziren kadında 20 mg tek bir oral kinapril sonrası, kinapril için M/P (süt plazma oranı) 0,12'dir. Dozdan 4 saat sonra sütte kinapril saptanmamıştır. Kinapril süt seviyeleri tüm zaman

noktalarında tespit edilemezdir (<5 µg/L). Anne sütüyle beslenen bir bebeğin, anne kilosuna ayarlı kinapril dozunun yaklaşık %1,6'sını alabileceği tahmin edilmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 karsinojen 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 kromozomal 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 (sığır kaynaklı)

Magnezyum karbonat (E504i)

Povidon K 25

Krospovidon

Magnezyum stearat (E572)

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 PFE İlaçları A.Ş.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

Levent 199 Blok No: 199 İç Kapı No: 106

Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

118/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 24.02.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ