

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACUITEL 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kinapril hidroklorür 21.644 mg (20 mg kinaprile eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz 33.336 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı, yuvarlak, bir tarafı çentikli, diğer tarafında "20" baskısı bulunan film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon:

Kinapril hipertansiyon tedavisinde endikedir. Kinapril, hipertansiyon hastalarında monoterapi şeklinde veya diüretikler ile birlikte uygulamada etkilidir.

Konjestif Kalp Yetersizliği:

Kinapril bir diüretik ve/veya kalp glikozidi ile birlikte uygulandığında konjestif kalp yetersizliği tedavisinde etkilidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon:

Monoterapi: Kinaprilin diüretik almayan hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir defa 10 mg'dır. Klinik yanıtı göre, dozaj genelde tek bir doz olarak veya iki doza bölünerek de verilebilecek olan 20 veya 40 mg/gün'e çıkarılabilir (dozu iki katına çıkararak). Genel olarak, doz ayarlamaları dört haftalık zaman aralıklarıyla yapılmalıdır. Günde tek doz rejimiyle hastaların çoğunda uzun süreli kontrol sağlanmaktadır. Hastaların 80 mg/gün kinapril dozlarına kadar tedavi edildikleri olmuştur.

Birlikte Kullanılan Diüretikler: Bir diüretikle tedaviye devam etmek zorunda olan hastalarda kinaprilin başlangıç dozajı 2.5 mg'dır Daha sonrasında dozaj, optimal yanıt alana dek titre edilmelidir (yukarıda anlatıldığı gibi) (bkz. Bölüm 4.5)

Konjestif Kalp Yetersizliği:

Kinapril, diüretikler ve/veya kalp glikozidleri ile birlikte konjestif kalp yetersizliği tedavisinde endikedir. Konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda semptomatik hipertansiyon açısından yakından izlemek için tavsiye edilen başlangıç dozu 2.5 mg'dır.

Kinaprilin başlangıç dozu iyi tolere edildiği takdirde, hastalara günde 1 veya 2 defada verilen etkin doza (40 mg/gün'e kadar) çıkarılabilir. Hastalar genellikle 10-20 mg/gün dozda aldıkları diğer ilaçlarla birlikte etkin bir şekilde tedavi edilebilirler.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kinetik veriler, kinapril eliminasyonunun renal fonksiyon seviyesine bağlı olduğunu göstermektedir. Kinaprilin tavsiye edilen başlangıç dozu kreatinin klerensi 30 ml/dak'ın üzerinde olan hastalarda 5 mg, kreatinin klerensi 40 ml/dak'ın altında olan hastalarda ise 2.5 mg'dır. Başlangıç dozu iyi tolere edildiği takdirde kinapril ertesi gün günde iki defa verilebilir. Aşırı hipotansiyonun veya renal fonksiyonda önemli derecede bir bozulma olmadığı durumlarda doz, klinik ve hemodinamik yanıtla ilgili olarak haftalık zaman aralıklarıyla artırılabilir. Böbrek yetmezliği bulunan hastalardan elde edilen klinik ve farmakokinetik verilere dayanan tavsiye edilen başlangıç dozları şöyledir (bkz. Bölüm 4.4):

<u>Kreatinin Klerensi</u> (mL/dak)	<u>Tavsiye Edilen Maksimum Başlangıç Dozu</u> (mg)
>60	10
30-60	5
10-30	2.5
<10	*

* Bu hastalara spesifik doz önerilerinde bulunmak için şu anda yeterli deneyim mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

5 yaş ve üzeri hipertansif pediyatrik hastalarda kinapril kullanımıyla ilgili sınırlı klinik deneyim vardır (bkz. Bölüm 5.1). 5 yaş altındaki pediyatrik hastalarda kullanım ile ilgili klinik veri yoktur. Bu nedenle kinaprilin çocuklarda ve adölesanlarda kullanımı tavsiye edilmez.

Geriyatrik popülasyon:

Tek başına yaş, kinaprilin etkinlik veya güvenliliğini etkiler gibi görünmemektedir. Bu yüzden, kinaprilin yaşlı hastalarda tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir defa verilecek 2.5 mg olup bu doz daha sonrasında optimal yanıtı alana dek titre edilebilir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Kinapril, bu preparatın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda; bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile yapılan önceki bir tedaviyle bağlantılı olarak gelişen anjiyoödem durumlarında; bilateral renal arter stenozu, primer hiperaldosteronizm, kazanılmış (idiopatik) ve kalıtsal anjiyoödem geçmişi olan hastalarda kontrendikedir. Diğer ADE inhibitörleri ile çapraz duyarlılığı değerlendirilmemiştir.

Gebelik ve laktasyonda kontrendikedir

Kinapril gebe, gebe kalmayı planlayan veya uygun doğum kontrol yöntemleri kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kontrendikedir. Kinapril 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).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Baş ve Boyunda Anjiyoödem:

Anjiyoödem, kinapril alan hastaların %0.1'inde bildirilmiştir. Yüz, dil veya glottiste laringeal stridor veya anjiyoödem görüldüğü takdirde, kinapril tedavisi derhal kesilmelidir; hasta kabul görmüş tıbbi bakım yöntemlerine uygun şekilde tedavi edilmeli ve şişme 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 ve larinkse hava yollarını tıkayacak şekilde müdahale 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.

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 az olduğu da unutulmamalıdır.

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 fasiyal anjiyoödem öyküsü bulunmayabilir ve C – 1 esteraz düzeyleri normaldir. Anjiyoödem tanısı, bilgisayarlı tomografi (BT görüntüleme) ve ultrason gibi tetkik 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, bir ADE inhibitörü ile birlikte tedavi uygulanması sırasında anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle ADE inhibitörü kullanan hastalarda bu yöntemden kaçınılmalıdır.

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

Hipotansiyon:

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.

Bir diüretik almakta olan hastalara kinapril başlandığında semptomatik hipotansiyon görülebilir. Diüretik alan hastalarda, kinaprile başlanmadan iki veya üç gün önce mümkünse diüretiğin kesilmesi önem taşımaktadır. Kan basıncı sadece kinapril ile kontrol edilemiyorsa, diüretik tedavisine devam edilmelidir. Diüretik tedavisini kesmek mümkün değilse, kinaprile düşük bir doz ile başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Aşırı hipotansiyon riski olan konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda kinapril tedavisi yakın tıbbi gözetim altında tavsiye edilen dozda başlatılmalıdır; bu hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ve kinapril dozu artırıldığında 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 kinapril veya birlikte alınan herhangi bir diüretik tedavisinin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleri komplike olmayan hipertansiyon hastalarında nadiren agranülositoz veya kemik iliği depresyonuna yol açmıştır ancak özellikle kollajen vasküler hastalığı olan böbrek yetmezliği hastalarında bu hastalıklara daha sık yol açmaktadır.

Kinapril tedavisi sırasında agranülositoz nadiren bildirilmiştir. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, kollajen vasküler hastalığı ve/veya böbrek hastalığı olan hastalarda akyuvar sayısı değerlendirilmelidir.

Fetal/Neonatal Morbidite ve Mortalite: Bkz. Bölüm 4.6

Böbrek Yetmezliği:

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe etmenin bir sonucu olarak, duyarlı hastalarda böbrek işlevlerinde değişiklikler meydana gelmesi beklenebilir. Şiddetli kalp yetersizliği olan ve böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine dayanan hastalarda, kinapril de dahil olmak üzere 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 <60 ml/dak olan hastalar daha düşük kinapril başlangıç dozuna ihtiyaç duyar (bkz. Bölüm 4.2). Bu hastalarda doz terapötik yanıtı bağlı olarak titre edilerek artırılmalıdır ve ilk çalışmalar kinaprilin böbrek fonksiyonlarındaki bozulmayı daha da ileri götürdüğüne işaret etmese de renal fonksiyonlar yakından takip edilmelidir.

Daha önceden renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansiyon hastalarında veya kalp yetersizliği olan hastalarda, özellikle kinapril bir diüretik ile birlikte verildiğinde, kan üre nitrojeninde 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 ve/veya diüretiğin ve/veya kinaprilin kesilmesi gerekebilir.

Unilateral veya bilateral renal arter stenozu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, ADE inhibitörü tedavisi sonrası bazı hastalarda kan üre nitrojeninde 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:

Kinapril bir diüretikle birlikte kullanıldığında, sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler

hepatik komaya yol açabileceğinden karaciğer yetmezliği veya ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Kinaprilin kinaprilata metabolizması normalde hepatik esteraza bağlıdır. Kinaprilin deesterifikasyonunda zayıflama meydana geleceğinden alkolik siroz hastalarında kinaprilat konsantrasyonları azalma gösterir.

Hiperkalemi ve Potasyum Tutucu Diüretikler:

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, sadece kinapril ile tedavi gören hastaların serum potasyum seviyeleri yükselebilir. Birlikte uygulandığında, kinapril tiyazid diüretikleri kullanımı sonucu meydana gelen hipokalemiyi azaltabilir. Serum potasyumundaki yükselmelerin daha da artma riski nedeniyle, potasyum tutucu diüretikler ile yapılacak kombinasyon tedavisinin ihtiyatla başlatılması ve hastanın serum potasyum seviyelerinin yakından takip edilmesi tavsiye edilir (yukarıdaki Hipotansiyon başlığına ve bölüm 4.5'e bakınız).

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, kuru öksürük gözlenir, sürekli ve tedavinin kesilmesiyle birlikte geçmektedir. ADE inhibitörünün neden olduğu öksürük, öksürük ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Cerrahi/Anestezi:

ADE inhibitörleri kompanse edilebilir renin salgılanmasından sonraki anjiyotensin II oluşumunu bloke ettikleri için hastalara büyük cerrahi veya anestezi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Bu durum, hacim artışı ile düzeltililebilecek olan hipotansiyona yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı Maddeler:

ACUITEL laktoz içermektedir. 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

Tetrasiklin ve magnezyumla etkileşen diğer ilaçlar:

Tetrasiklinin kinapril ile birlikte uygulanması, tetrasiklin absorpsiyonunu %28 ila %37 oranında azaltmıştır. Absorpsiyondaki bu düşmenin nedeni kinapril formülü içinde bir eksojen olarak yer alan magnezyum karbonatın bulunmasıdır. Kinapril ve tetrasiklin birlikte reçete edildiğinde bu etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır.

Lityum:

Lityum ve ADE inhibitör tedavisini birlikte alan hastalarda, serum lityum seviyelerinde artış ve lityum toksisitesi semptomları bildirilmiştir. Bu ilaçlar birlikte alınırken dikkatli olunmalıdır ve ayrıca serum lityum seviyelerinin sık sık kontrol edilmesi önerilir. Aynı zamanda bir diüretik de kullanılıyorsa, bu da lityum toksisitesi riskini artırabilir.

Cerrahi /Anestezi:

Her ne kadar kinapril ile hipotansiyon yapan anestezi ajanları arasında etkileşim olduğuna dair bir bilgi olmasa da, ADE inhibitörleri kompansatuvar renin salgılanmasından sonraki 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.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar:

Bazı hastalarda, non-steroidal anti-inflamatuvar ajan kullanımı ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltabilir. Buna ek olarak, NSAİİ'lerin ve ADE inhibitörlerinin böbrek fonksiyonunu düşürürken serum potasyum seviyesi artışında aditif bir etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri prensipte geri dönüşümlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda görülür.

Allopurinol, sitostatik ve immunosupresan ilaçlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid:

ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımları lökopeni riskini arttırabilir.

Alkol, barbitüratlar ve narkotikler:

Ortostatik hipotansiyon riski ortaya çıkabilir.

Diğer antihipertansif ajanlar:

Additif bir etki veya karşılıklı etki artırma olabilir.

Antiasitler:

Kinaprilin biyoyararlanımını azaltabilirler

Antidiyabetik ilaçlar (oral hipoglisemik ajanlar ve insülin):

Antidiyabetik ilacın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Diğer Ajanlar:

Kinapril, propranolol, hidroklorotiyazid, digoksin 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 kinapril ile önemli bir değişikliğe uğramamıştır.

Atorvastatinin birden fazla 10 mg'lık dozlarının 80 mg kinapril ile birlikte verilmesi atorvastatinin kararlı durum farmakokinetik parametrelerinde önemli bir değişikliğe yol açmamıştır.

Birlikte Diüretik Tedavisi:

Diğer ADE inhibitörlerinde de olduğu gibi, diüretik alan, özellikle de diüretik tedavisine yakın zamanda başlamış olan hastalar, kinapril ile tedaviye başladıktan sonra kan basıncında zaman zaman aşırı bir düşme yaşayabilirler. Kinaprilin ilk dozu sonrasındaki hipotansif etkiler, tedaviye başlamadan birkaç gün önce diüretik tedavisini kesmekle veya tuz alımını artırarak en aza indirilebilir. Diüretiğe son vermek mümkün değilse, kinaprilin başlangıç dozu azaltılmalıdır. Bir diüretiğe devam edilen hastalarda, kinaprilin ilk dozu sonrasındaki iki saat boyunca tıbbi gözetim sağlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.2).

Serum Potasyumunu 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).

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, sadece kinapril kullanan hastalarda da potasyum seviyeleri yükselebilir. Kinapril tiyazid diüretikleriyle birlikte kullanıldığında, bu ilaç grubunun ortaya çıkardığı hipokalemiyi azaltabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: İlk trimesterde C, ikinci ve üçüncü trimesterde D.

Kinapril gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Gebe kadınlara verildiği takdirde, ADE inhibitörleri fetal ve neonatal morbiditeye veya mortaliteye yol açabilirler. Bir kadın kinapril alırken gebe kaldığı takdirde ilacın kullanımına son verilmelidir. Kinapril kullanan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebelikte ADE inhibitörlerine maruz kalan yenidoğanda kardiyovasküler sistem ve santral sinir sistemi gelişiminde bozukluk riski artabilir. Ayrıca annenin ADE inhibitörü kullanımına bağlı olarak prematüre doğum, hipotansiyon, böbrek hastalıkları (böbrek yetmezliği dahil), kafatası hipoplazisi, oligohidramniyoz, ekstremitelerde kontraktür, kraniyofasiyal deformasyonlar, hipoplastik akciğer gelişimi, rahim içi büyüme gerilikleri, PDA (patent ductus arteriosus), fetal ölüm ve/veya yenidoğan ölümleri bildirilmiştir. Hastalar ve doktorlar, oligohidramniyozun, fetüs geri döndürülemez şekilde zarar görmeden önce ortaya çıkmayabileceğini de bilmelidirler. Bu advers etkilerin ilk üç ay ile sınırlı maruz kalmaların sonucu olup olmadığı bilinmemekle birlikte, embriyoları ve fetüsleri sadece ilk trimesterde maruz kalmış anneler de bu şekilde bilgilendirilmelidir. Bununla birlikte, bir kadın ADE inhibitörü alırken gebe kaldığı takdirde, ilaç mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir.

Babanın kullanımı ile rahim içinde ADE inhibitörlerine maruz kalmış olabilen bebekler hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakın takibe alınmalıdır. Oligüri meydana geldiği takdirde, kan basıncı ve renal perfüzyona dikkat edilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Laktasyonda kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

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.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Makine veya motorlu araç kullanma yeteneği, özellikle kinapril 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

Cok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek

($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kontrollü klinik çalışmalarda bir diüretik ile birlikte veya diüretik olmaksızın kinapril ile tedavi edilen 3203 hastanın %1'i veya daha fazlasında meydana gelen advers etkiler aşağıda gösterilmiştir. Advers etkilerin 65 yaş ve üstü 655 hastadan oluşan alt gruptaki meydana gelme oranı karşılaştırma amaçlı olarak verilmiştir. Kontrollü klinik çalışmalarda hipotansiyon için kinaprille tedavi edilen 2005 hastadan oluşan bir alt grup da sunulmuştur.

Karakteristik olarak, öksürüğün kuru ve sürekli olduğu ve tedavinin kesilmesiyle sona erdiği unutulmamalıdır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, kinapril ile tedavi edilen hasta grubunda yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma oranı %5.3 olmuştur.

Advers etkiler genelde hafif ve geçici olmuştur. Kontrollü çalışmalarda en sık rastlanan klinik advers reaksiyonlar:

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: insomnia

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi, parestezi

Kardiyak bozukluklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Çok yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit

Yaygın: Öksürük, rinit, dispne, farenjit,

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın: Bulantı ve/veya kusma, diyare, abdominal ağrı, dispepsi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın: Miyalji, sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, göğüs ağrısı

Kontrollü veya kontrolsüz çalışmalarda kinapril (diüretik ile birlikte veya değil) ile tedavi gören hastaların %0.5'i ila $< \%1.0$ 'ında (belirtildiği durumlar hariç) meydana gelen ve tedaviyle ilgisi muhtemel, büyük olasılıkla veya kesin veya belirsiz klinik advers etkiler ve klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası deneyimlerde daha az sıklıkta rastlanan olaylar şunlardır:

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Hemolitik anemi, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Depresyon, sinirlilik, konfüzyon

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Somnolans, vertigo, serebral hemoraji, denge bozukluğu, senkop, tat almada değişiklik, geçici iskemik ataklar

Göz bozuklukları

Yaygın olmayan: Göz tembelliği, görmede bulanıklık

Hepato-bilier Bozukluklar

Seyrek: Hepatit

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Anjina pektoris, palpasyonlar, taşikardi

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Vazodilatasyon, postüral hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Bronşit, bronkospazm, dispne

Bireysel vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonörotik ödem ölümcül havayolu (bkz. Bölüm 4.4) obstrüksiyonuna yol açmıştır.

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Ağız veya boğazda kuruluk, gaza bağlı mide-bağırsakta şişkinlik, pankreatit, kabızlık, dil iltihabı, ileus, intestinal anjiyoödem

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Terleme artışı, pruritus, döküntü, alopesi, ekfoliyatif dermatit, pemfigus, fotosensitivite reaksiyonu, eritema multiforma, epidermal nekroliz, psoriyazis benzeri döküntü, Stevens-Johnson Sendromu, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Artralji

Böbrek ve idrar bozuklukları

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonu

Genito-üriner sistem bozuklukları

Yaygın olmayan: İmpotans

Konjenital ve kahtımsal/genetik bozukluklar

Yaygın olmayan: Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.6

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın olmayan: Ödem (periferik ve genel)

Araştırmalar:

Kanda üre ve plazma kreatinin seviyesinde artma, hematokrit, trombosit ve lökosit seviyelerinde düşme, serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinde artma görülmüştür. Konjenital G-6-PDH eksikliği olan hastalarda münferit hemolitik anemi vakaları rapor edilmiştir.

Nadir Olaylar:

Kinapril alan hastalarda anjiyoödem (%0.1) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4). Kinapril ile ender görülsede, diğer ADE inhibitörleri ile eozinofilik pnömoni ve hepatit bildirilmiştir.

Klinik Laboratuvar Test Bulguları:

Agranülostitoz ve nötropeni kinapril uygulaması ile nadiren rapor edilmiş olup kinaprille olan neden-sonuç ilişkisi kesin değildir. (Bkz. Bölüm 4.4)

Hiperkalemi: Bkz. Bölüm 4.4

Kreatinin ve Kan Üre Nitrojeni: Serum kreatinin ve kan üre nitrojeninde artışlar (normalin üst limitinin >1.25 katı) sadece kinapril ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %2'si ve %2'sinde gözlenmiştir. Artışların, birlikte diüretik tedavisi alan hastalarda meydana gelme olasılığı, sadece kinapril alan hastalardakine kıyasla daha yüksektir. Bu artışlar çoğunlukla tedavi sırasında geri dönmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Kinaprilin fare ve sıçanlardaki oral LD50'si 1440mg/kg ile 4280mg/kg arasında değişmektedir.

Kinapril ile meydana gelen doz aşımının tedavisi hakkında herhangi bir spesifik bilgi mevcut değildir. En olası klinik belirtiler, normalde intravenöz hacim artışı ile tedavi edilebilecek şiddetli hipotansiyon nedeniyle semptomlardır. Tedavi, semptomatik ve destekleyicidir. Hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz kinapril ve kinaprilatın yok edilmesi üzerindeki etkisi küçüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ATC kodu: C09A A06

Etki Mekanizması:

Kinapril hidroklorür, kinaprilin hidroklorür tuzudur. Kinapril nonsülfhidril bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan kinaprilatın etil esteridir.

Kinapril çabuk şekilde deesterifikasyona uğrayarak, insan çalışmalarında, güçlü bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan kinaprilata (kinapril diasit, ana metabolit) dönüşür. ADE, anjiyotensin I'in, adrenal korteks tarafından aldosteron salgılanmasını uyarmak da dahil olmak üzere bir çok değişik mekanizmalar aracılığıyla vasküler kontrolde görev yapan vazokonstriktör anjiyotensin II'ye dönüştürülmesini katalize eden bir peptidil dipeptidazdır.

Kinaprilin insanlar ve hayvanlardaki etki mekanizması, dolaşımdaki ve dokulardaki ADE aktivitesini inhibe etmek ve böylelikle de vazopresör aktivitesini ve aldosteron salımını artırmaktır. Renin salgılanması üzerindeki anjiyotensin II negatif geri beslemesinin kaldırılması plazma renin aktivitesinin (PRA) artmasına yol açar.

Antihipertansif etkinin ana mekanizmasının renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi yoluyla olması düşünülürken, kinapril düşük renin hipertansiyonu olan hastalarda bile antihipertansif etkilere yol açmaktadır. Kinapril monoterapisi incelenen bütün ırklarda etkili bir antihipertansif etkiye sahiptir. ADE, güçlü bir vazodilatör olan bradikininin degrade eden bir enzim olan kininaz II ile aynıdır; bradikinin yükselen seviyelerinin kinaprilin terapötik etkisi üzerinde bir rol oynayıp oynamadığı ise aydınlatılması gereken bir konudur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kinaprilin antihipertansif etkisi dolaşımdaki ADE üzerindeki etkisinden daha uzun sürerken, dokudaki ADE inhibisyonu antihipertansif etkilerin süresi ile daha yakın bir ilişkiye sahiptir.

Kinapril de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri insülin duyarlılığını artırabilir.

Kinaprilin büyüme, puberte ve genel olarak gelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri araştırılmamıştır.

Hipertansiyon: Hafif ila orta şiddette hipertansiyonu olan hastalara verilen 10 ila 40 mg kinapril, nabız üzerinde minimal etkiyle birlikte sırt üstü, oturur vaziyette ve ayaktaki kan basıncı üzerinde azalmaya yol açar. Antihipertansif etki bir saat içinde başlar ve pik etkiler genelde dozun alınmasından sonraki iki ila dört saat içinde elde edilir. Kan basıncını maksimum düzeyde düşürücü etkilerin elde edilmesi bazı hastalarda tedavinin ikinci haftasını bulur. Önerilen dozlarda, antihipertansif etkiler hastaların çoğunda 24 saatlik doz aralığı boyunca korunur ve uzun süreli tedavi sırasında sürdürülür.

Kinapril hidroklorür tabletlerin 20 mg'lık tek doz uygulaması, 24 saatte plazma anjiyotensin dönüştürücü enzim seviyelerinde %80'den fazla inhibisyon sağlar. Anjiyotensin I'e karşı presör yanıtın inhibisyonu; 20 mg'lık bir doz ile yaklaşık 4 saat boyunca %75, yaklaşık 8 saat boyunca %50 ve 24 saatte %20 inhibisyon ile; daha kısa sürmüştür. Ancak kronik dozlamada, 20-80 mg'lık dozlarla 24 saatte anjiyotensin II seviyelerinde tama yakın inhibisyon gözlenmiştir.

10 ila 80 mg kinapril hidroklorür tabletlerin orta ila şiddetli hipertansiyon hastalarına uygulanması; kalp atım hızında minimal bir etkiye neden olurken, oturur durumda ve ayakta ölçülen kan basıncında hemen hemen aynı derecede düşüş sağlamıştır. Semptomatik postural hipotansiyon sık görülmesi de tuz-ve/veya hacim-azalması olan hastalarda oluşabilir.

Çoklu-doz çalışmalarında, tek veya bölünmüş dozlarda günde 10-80 mg uygulanması, dozlama aralığı boyunca sistolik ve diyastolik kan basıncını yaklaşık 5-11/3-7 mm Hg'lık çukur etkisiyle düşürmüştür. Çukur etkisi, pik etkisinin yaklaşık %50'sini göstermektedir. Doz-yanıt ilişkisi görece düz olurken; çukurda 40-80 mg dozlar bir şekilde 10-20 mg'a göre daha etkili bulunmuştur; ve aynı doz ile günde iki kez dozlama günde bir kez dozlamaya göre daha düşük çukur kan basıncı gösterme eğilimindedir. Kinapril hidroklorür tabletlerin antihipertansif etkileri, uzun dönem tedavide; etkide azalmaya dair hiçbir kanıt olmaksızın devam eder.

Hipertansiyon hastalarında yapılan hemodinamik değerlendirmeler, kinapril tarafından meydana getirilen kan basıncında düşmenin, kalp atışı, kardiyak indeks, renal kan akışı, glomerüler filtrasyon hızı ve filtrasyon oranı üzerinde az veya hiç değişiklik yapmaksızın toplam periferik dirençte ve renal vasküler dirençte bir azalmayı beraberinde getirdiğini göstermiştir.

Tiyazid grubu diüretiklerle birlikte yapılan tedavi ve/veya bir beta-bloker tedavisinin eklenmesi kinaprilin antihipertansif etkisini artırır ve bu maddelerin herhangi birinin tek başına uygulanması ile görülenden daha fazla kan basıncı düşürücü etki gösterir.

Hipertansiyonu olan hastalarda, 10-40 mg kinapril hidroklorür tabletler; kaptopril, enalapril, propranolol ve tiyazid diüretiklerine benzer etkinlik göstermiştir.

Aynı günlük dozun verildiği yaşlılar (≥ 65 yaş) ve daha genç hastalardaki terapötik etkiler, yaşlı hastalardaki advers olaylarda herhangi bir artış görülmezsiz aynıdır.

Kalp yetersizliği: Konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalara verilen kinapril periferik vasküler direnci, ortalama arteriyel basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncını, pulmoner kapiller uç basıncını düşürür, kardiyak kan çıkışını ise artırır.

Dijitaler ve diüretiklerle tedavi edilen konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda yapılan plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, kinaprilin aktif metaboliti olan kinaprilat, pulmoner kapiller uç basınç ve sistemik vasküler rezistansı azaltmış ve kalp debisini artırmıştır. Oral kinapril ile yapılan başlangıç kontrol çalışmalarında da benzer hemodinamik etkiler gözlenmiş; ve bu etkilerin kronik oral kinapril kullanımı sırasında korunduğu görülmüştür. Kinapril, glomerular filtrasyon hızı değişmeden; renal hepatik vasküler rezistansı düşürür ve renal ve hepatik kan akımını artırır.

Elektif koroner by-pass cerrahisi geçirmiş olan 149 hastada, bir yıllık bir takip süresi boyunca kinapril 40 mg ile yapılan tedavi post-operatif iskemik vakaların görülme sıklığını plaseboya kıyasla azaltmıştır.

Koroner arter hastalığı belgelenmiş fakat belirgin hipertansiyonu veya kalp yetersizliği olmayan hastalarda, kinapril koroner ve brakiyal arterlerde ölçülen anormal endotelial fonksiyonu iyileştirir.

Kinapril nitrik oksitin yararlanımının artmasına yol açan mekanizmalar yoluyla endotelial fonksiyonu iyileştirir. Endotelial fonksiyon bozukluğu, koroner arter hastalığında altta yatan önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir. Endotelial fonksiyonun iyileştirilmesinin klinik önemi henüz belirlenmemiştir.

Kinapril hidroklorür tablet tedavisi ile, maksimal egzersiz toleransı gelişmesi için belirgin bir doz yanıt ilişkisi gözlenmiştir. New York Kalp Derneğinin (NYHA) sınıflandırması ve yaşam kalitesi ve dispne, halsizlik ve ödem semptomlarına göre ölçüldüğünde kalp yetersizliği şiddetindeki iyileşme; çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 6 ay sonra belirgindi. Olumlu etkiler açık etiketli tedavide 2 yıla kadar devamlılığını korumuştur. Kinaprilin kalp yetersizliğinde uzun-dönem mortalitesi araştırılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulama sonrası kinapril pik plazma konsantrasyonları 1 saat içinde gözlenir. Kinaprilin geri kazanımına ve idrardaki metabolitlerine dayanarak, absorpsiyon oranı yaklaşık %60'tır. Pik plazma kinaprilat konsantrasyonları oral kinapril dozu sonrası yaklaşık iki saat sonra gözlenir.

Dağılım:

Plazmada dolaşan gerek kinapril gerekse kinaprilatın yaklaşık %97'si proteinlere bağlanır. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar kinaprilin ve metabolitlerinin kan-beyin bariyerini geçmediğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Emilimi takiben, kinapril majör aktif metaboliti olan kinaprilata (~oral dozun %38'i) dönüşür. Çoklu doz sonrası kinaprilatın etkin yarı ömrü 3 saattir.

Eliminasyon:

Kinaprilat primer olarak renal yolla atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kinapril ve kinaprilatın farmakokinetiği, 5-80 mg tek doz ve 40-160 mg'lık çoklu doz aralığında lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, kinaprilatın görünen eliminasyon yarılanma ömrü kreatinin klerensi azaldıkça artış gösterir. İleri derecede böbrek yetmezliği olan ve kronik hemodiyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyalize bağlı hastalar üzerinde yapılan farmakokinetik çalışmalar, diyalizin kinapril ve kinaprilatın eliminasyonu üzerindeki etkisinin küçük olduğunu göstermektedir. Plazma kinaprilat klerensi ve kreatinin klerensi arasında lineer bir korelasyon mevcuttur. Kinaprilatın eliminasyonu yaşlı hastalarda da (≥ 65 yaş) azalmaktadır ve böbrek fonksiyonlarıyla doğrudan bir ilişki kurmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Yaşlılarda:

Yaşlı hastalar kinaprilat için genç hastadakilerden daha yüksek eğri altı alanı (EAA) ve pik seviyeleri göstermiştir; bu da yaşın kendisinden çok renal fonksiyonlardaki düşme ile ilgili görünmüştür. Hastaların %21'inin 65 yaş veya üstü olduğu kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda yaşlı ve genç hastalar arasında etkinlik veya güvenlilik açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Ne var ki, bazı yaşlı bireylerde daha yüksek bir hassasiyetin var olduğu da göz ardı edilemez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinogenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu:

Kinapril hidroklorür, fare ve sıçanlara 104 hafta boyunca 75 veya 100 mg/gün'lük (maksimum günlük insan dozunun sırasıyla 50 ila 60 katı) dozlarda verildiğinde kanserojen bir etki göstermemiştir. Metabolik aktivasyon uygulanan veya uygulanmayan Ames bakteri deneyinde ne kinapril ve ne de kinaprilat mutajen etki göstermemiştir. 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 kültürlü 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.

150 mg/kg/gün'de maternal toksisite meydana gelmesine rağmen 300 mg/kg/gün'e (maksimum günlük insan dozunun 180 katı) kadar dozlarda kinapril uygulanan sıçanlarda herhangi bir fetotoksik veya teratojen etki gözlenmemiştir. Gebeliğin geç safhalarında ve emzirme sırasında 25 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarda ilaç verilen sıçanlarda yavru vücut ağırlıklarında azalma meydana gelmiştir. Kinapril tavşanlarda da teratojen değildir; ancak, diğer ADE inhibitörlerinde de olduğu gibi, 0.5 mg/kg/gün ve 1 mg/kg/gün dozlarında bazı tavşanlarda sırasıyla maternal toksisite ve embriyotoksisite görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum karbonat

Jelatin

Laktoz

Krospovidon

Magnezyum stearat
Opadry Yellow Y-5-6330G
Hidroksipropil metil selüloz
Hidroksipropil selüloz
Titanyum dioksit
Polietilen glikol
Sarı demir oksit
Kırmızı demir oksit
Kandelila Wax

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum/alüminyum blister.
20 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 Yönetmelikleri"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

181/76

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 11.10.2004

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ