

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACUITEL® 40 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Kinapril hidroklorür 43.328 mg (40 mg kinaprile eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz (sığır kaynaklı) 66.672 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kırmızımtırak kahverengi, oval, bikonveks 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 (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Konjestif Kalp Yetersizliği:

Kinapril bir diüretik ve/veya kalp glikozidi ile birlikte uygulandığında konjestif kalp yetersizliği tedavisinde etkilidir. Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılırken hastalar mutlaka yakın tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

#### 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 mg/gün 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. Tedavi uyumunun artırılması için ilaç her gün aynı saatlerde alınmalıdır.

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 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

**Konjestif Kalp Yetersizliği:**

Kinapril, diüretikler ve/veya kalp glikozidleri ile birlikte konjestif kalp yetersizliği tedavisinde endikedir. Konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda kinapril tedavisi başlanırken semptomatik hipotansiyon 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. Eş zamanlı olarak başka ilaçlar da kullanan hastalar genellikle 10 mg/gün veya 20 mg/gün doz ile etkin bir şekilde tedavi edilebilirler.

**Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir. Tabletler çiğnenmemeli, ezilmemeli ya da bölünmemelidir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Kinetik veriler, kinapril eliminasyonunun renal fonksiyon seviyesine bağlı olduğunu göstermektedir. Kinaprilin tavsiye edilen başlangıç dozu kreatinin klerensi 40 ml/dak'ın altında olan hastalarda 2.5 mg olup bu doz daha sonrasında optimal yanıtı alana dek titre edilebilir.

**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 adolesanlarda 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 veya ACUITEL'in herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ile yapılan önceki bir tedaviyle bağlantılı olarak gelişen anjiyoödem durumlarında kontrendikedir.

İdiopatik/ herediter anjiyonörotik ödem geçmişı olan hastalarda kontrendikedir.

Dinamik sol ventrikül çıkış yolu darlığı olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Primer hiperaldosteronizm durumunda 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. Bununla birlikte, bir kadın ADE inhibitörü alırken gebe kaldığı takdirde, ilaç mümkün olan en kısa sürede kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

ADE inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (Glomerüler filtrasyon hızı - GFH < 60 ml/dak / 1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ACUITEL aort stenozu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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 respiratuar distres, anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir.

Baş ve Boyunda Anjiyoödem:

Anjiyoödem, kinapril alan hastaların %0.1'inde bildirilmiştir. Laringeal stridor veya yüz, dil veya glottiste 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 larinksin hava yollarını tıkayacak şekilde etkilenmesi 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 ile bağlantılı olmayan anjiyoödem hikayesi olan hastaların anjiyoödem riskleri bir ADE inhibitörü alırken artabilir.

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.

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 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.

Anafilaktik reaksiyonlar:

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

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

Hemodiyaliz: Klinik veriler, belirli yüksek geçirgenlikli membranlar (örn. poliakrilonitril membranlar) kullanılarak uygulanan hemodiyaliz hastalarına eş zamanlı ADE inhibitörü verildiğinde anafilaktik reaksiyonların daha çok görülebileceği yönünde klinik kanıtlar bulunmaktadır. 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 hipotansiyon, özellikle tuz kısıtlayıcı diyet uygulayan ve daha önce diüretiklerle tedavi edilmiş tuz/hacim kaybı olan veya diyaliz uygulanan, diyare, kusma ya da şiddetli renin bağımlı hipertansiyonu olan hastalarda ADE inhibitörü tedavisinin olası bir sonucu olabilir.

Bir diüretik almakta olan hastalara kinapril başlandığında semptomatik hipotansiyon görülebilir. Diüretik alan hastalarda, kinaprile başlanmadan iki veya üç gün önce mümkünse diüretik kesilmesi veya kinapril başlanmadan önce tuz alımının artırılması hipotansif etkinin azaltılmasına büyük ölçüde yardımcı olabilir. 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. Böbrek yetmezliği hastalarında daha sık ortaya çıkabilen bu duruma özellikle kollajen vasküler hastalığın eşlik ettiği böbrek yetmezliği hastalarında daha da sık rastlanmaktadır. 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:

Gebe kadınlara verildiği takdirde, ADE inhibitörleri fetal ve neonatal morbiditeye veya mortaliteye yol açabilirler ( 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 bağlı olan 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 bağılı 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. Kinapril monoterapisi gören hipertansiyon hastalarının kandaki üre nitrojeninde ve serum kreatininde %2 artış görülürken; kinapril/hidroklorotiyazid tedavisi gören hipertansiyon hastalarının kan üre nitrojeninde %4, serum kreatininde ise %3 artış 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 döndürülebilmektedir. 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 ilerleyici 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.

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık gibi başlayan ve fulminan hepatik yetmezliğe (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 tedavisinin durdurulması ve hastalara uygun bir medikal takip yapılması gerekmektedir.

#### Hiperkalemi:

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, sadece kinapril ile tedavi gören hastaların serum potasyum seviyeleri yükselebilir. Serum potasyumundaki yükselmelerin daha da artma riski nedeniyle, potasyum tutucu diüretikler ya da serum potasyum seviyelerini yükselttiği bilinen diğer ilaçlarla yapılacak kombinasyon tedavisinin ihtiyatla başlatılması ve hastanın serum potasyum seviyelerinin yakından takip edilmesi tavsiye edilir (yukarıdaki Hipotansiyon başlığına ve bölüm 4.5'e bakınız). Kinapril, tiyazid diüretikleri ile birlikte kullanıldığında, tiyazid diüretiklerinin yol açtığı hipokalemiyi azaltabilir.

#### Hipoglisemi ve Diyabet:

ADE inhibitörleri diyabet hastalarında insülin duyarlılığını artırabileceğinden insülin veya oral hipoglisemik ajan alan diyabet hastalarında hipoglisemiye yol açmıştır. ADE inhibitörü kullanmaya başlayan diyabet hastaları ilk ayda daha yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

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

**Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:**

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonlarında azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) riskinin arttığı yönünde 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.

**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 eksipiyen olarak yer alan magnezyum karbonatın bulunmasıdır. Kinapril ve tetrasiklin birlikte reçete edildiğinde bu etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır. Tetrasiklin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

**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, potasyum içeren tuz yerine geçen maddeler veya serum potasyum seviyelerini arttırdığı bilinen diğer ilaçlar 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.

Yaşlı veya renal fonksiyonu bozuk olan hastalarda, bir ADE inhibitörü ile beraber sulfametoksazol/trimetoprim kullanımı, trimetoprimin yol açtığı düşünülen şiddetli hiperkalemi ile ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle, kinapril ve trimetoprim içeren ilaçların birlikte kullanımında dikkatli olunması ve serum potasyumunun yeterli takibinin yapılması gerekir.

#### Cerrahi /Anestezi:

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

#### 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.

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri dahil:

Yaşlı, hacim açığı olan (diüretik tedavisi alanlar dahil) veya böbrek fonksiyonu azalmış bireylerde, COX-2 inhibitörleri de buna dahil olmak üzere NSAİİ'nin ADE inhibitörleriyle birlikte kullanılması olası akut böbrek yetmezliği de dahil olmak üzere böbrek fonksiyonunun bozulmasına neden olabilir. Bu etkiler çoğunlukla geri dönebilir. Kinapril ve NSAİİ birlikte kullanılan hastaların böbrek fonksiyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir. NSAİİ ile ADE inhibitörlerinin birlikte kullanılması antihipertansif etkinin azalmasına neden olabilir.

#### Altın:

Altın enjeksiyonu (örn. Sodyum orotiyomalat) tedavisi alan hastalarda birlikte ADE inhibitör tedavisi uygulandığında; seyrek olarak nitroid reaksiyonlar (semptomlar yüzde al basması, bulantı, kusma ve ve hipotansiyonu içerir) rapor edilmiştir.

#### mTOR veya DPP-IV'ü inhibe eden ajanlar:

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

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

ADE inhibitörleriyle birlikte kullanımları lökopeni riskini artırabilir.

#### Alkol, barbitüratlar ve narkotikler:

Ortostatik hipotansiyon riski ortaya çıkabilir.

#### Aliskiren:

ADE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFH < 60 ml/dak / 1.73 m<sup>2</sup>) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Diğer antihipertansif ajanlar:  
Additif bir etki veya karşılıklı etki artırma olabilir.

Antiasitler:  
Kinaprilin biyoyararlanımını azaltabilirler.

Antidiyabetik ilaçlar (oral hipoglisemik ajanlar ve insülin):  
ADE inhibitörleri, diyabet hastalarında insülin hassasiyetini arttırabilir ve oral antidiyabetik ajanlar ve insülin ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle bir ADE inhibitörüyle tedavinin ilk ayında glisemik kontrol sıkı takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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 kinaprille 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.

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).

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

### **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. (Bkz. Bölüm 4.2' ye bakınız).

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye:**

Gebelik Kategorisi: 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.

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**

Çok 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).

Klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkiler baş ağrısı (%7.2), sersemlik (%5.5), öksürük (%3.9), yorgunluk (%3.5), rinit (%3.2), bulantı ve/veya kusma (%2.8) ve miyalji (%2.2) olmuştur.

#### **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Yaygın : Farenjit, rinit

Yaygın olmayan : Bronşit, üst solunum yolu enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, sinüzit

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Nötropeni, agranülositoz, hemolitik anemi, trombositopeni

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor : Anafilaktik reaksiyon

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın : Hiperkalemi

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın : İnsomnia

Yaygın olmayan : Depresyon, sinirlilik, konfüzyon

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın : Baş ağrısı, sersemlik, parestezi  
Yaygın olmayan : Somnolans, geçici iskemik ataklar  
Seyrek : Denge bozukluğu, senkop  
Bilinmiyor : Serebrovasküler olay/serebral hemoraji

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan : Göz tembelliği  
Çok seyrek : Görmede bulanıklık

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan : Kulak çınlaması, vertigo

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan : Anjina pektoris, palpasyonlar, taşikardi, miyokard enfarktüsü

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın : Hipotansiyon  
Yaygın olmayan : Vazodilatasyon  
Bilinmiyor : Ortostatik hipotansiyon

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın : Öksürük, dispne  
Yaygın olmayan : Boğazda kuruluk  
Seyrek : Eozinofilik pnömoni  
Bilinmiyor : Bronkospazm  
Bireysel vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonörotik ödem ölümcül havayolu (bkz. Bölüm 4.4) obstrüksiyonuna yol açmıştır.

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Bulantı, kusma, diyare, abdominal ağrı, dispepsi  
Yaygın olmayan : Gaza bağlı mide-bağırsakta şişkinlik, ağız kuruluğu  
Seyrek : Tat almada değişiklik, kabızlık, dil iltihabı  
Çok seyrek : Ileus, intestinal anjiyoödem  
Bilinmiyor : Pankreatit\*

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor : Kolestatik sarılık, hepatit

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın olmayan : Terleme artışı, pruritus, anjiyoödem, döküntü  
Seyrek : Ürtiker, eritema multiforma, pemfigus  
Çok seyrek : Psoriyazis benzeri döküntü  
Bilinmiyor : Stevens-Johnson Sendromu, ekfoliyatif dermatit, alopesi, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonu

Deride değişiklikler; ateş, kas ve eklem ağrısı (miyalji, artralji, artrit), vasküler enflamasyon (vaskülit), seröz dokuların iltihabı ve laboratuvar değerlerinde belli değişiklikler (eozinofili,

lökositoz ve/veya artmış antinükleer antikor (ANA) titreleri, artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)) ile bağlantılı olabilir.

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın : Miyalji, sırt ağrısı

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Yaygın olmayan : Renal disfonksiyon, proteinüri

#### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Yaygın olmayan : Erektile disfonksiyon

#### **Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar**

Yaygın olmayan : bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.6

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın : Yorgunluk, göğüs ağrısı, asteni

Yaygın olmayan : Ödem (periferik ve genel), ateş

#### **Araştırmalar:**

Yaygın : Serum kreatinin seviyesinde artma, kanda üre artışı\*\*

Bilinmiyor : Hemoglobün azalması, hematokrit azalması, serum bilirubin ve karaciğer enzimlerinde artış, hematokrit ve Beyaz Kan Hücreleri'nde azalma görülmüştür. Konjenital G-6-PDH eksikliği olan hastalarda münferit hemolitik anemi vakaları rapor edilmiştir.

\*ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda pankreatit raporlanmıştır; bazı durumlarda ölümcül olduğu kanıtlanmıştır.

\*\* 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.

Diğer ADE inhibitörleri ile vaskülit ve jinekomasti raporlanmıştır ve bu istenmeyen etkilerin grup-spesifik olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **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](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **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 nedenli semptomlardır. Tedavi, semptomatik ve destekleyicidir. Hemodiyalizin ve peritoneal diyalizin 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 ADE inhibitörü olan kinaprilatın etil esteridir.

Kinapril çabuk şekilde deesterifikasyona uğrayarak, güçlü bir 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 salınımını azaltmaktır. 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 bradikinini degrade eden bir enzim olan kininaz II ile aynıdır; bradikininin 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.

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 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPRON-D çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar 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 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir

anjyotensin II reseptörü blokörü tedavisine aliskirenin 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.

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 basıncında 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.

Hipertansiyonu veya yüksek-normal kan basıncı olan 112 çocukta ve adölesanda, kinaprilin 2.5 mg, 5 mg, 10 mg ve 20 mg'lık hedef dozları uygulanan 8 haftalık randomize klinik çalışmada (2 hafta çift kör ve 6 hafta uzatma), iki hafta sonunda diyastolik kan basıncını düşürme birincil hedefine ulaşamamıştır. Etkililiğin ikincil hedefi olan sistolik kan basıncı için ise, ikinci haftada sadece; günde bir kez (QD) 20 mg kinapril uygulanan ve plasebo tedavisi alan gruplar arasındaki anlamlı farklılıkları olan tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir lineer doz cevabı görülmüştür.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral uygulama sonrası kinapril pik plazma konsantrasyonları 1 saat içinde gözlenir. Absorpsiyon oranı yaklaşık %60'tır ve besinlerden etkilenmez. 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 bağı 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 ( $\geq 65$  yaş) azalmaktadır ve böbrek fonksiyonlarıyla doğrudan bir ilişki kurmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

#### Yaşlılarda:

Yaşlı hastalar kinaprilat için genç hastadakilere göre 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 güvenilirlik 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 güvenilirlik verileri**

#### Karsinogenez, Mutajenez, Fertilite Bozukluğu:

Kinapril hidroklorür, fare ve sıçanlara 104 hafta boyunca 75 veya 100 mg/kg/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 ne de kinaprilat mutajen etki göstermiştir. Kinapril ayrıca şu genetik toksikoloji çalışmalarında da negatif çıkmıştır: *in vitro* memeli hücre nokta mutasyonu, memeli hücre kültürlerinde 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.

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 (Ürün, sığır kaynaklı jelatin hammaddesini içermektedir.)

Laktoz (Ürün, sığır kaynaklı laktoz hammaddesini içermektedir.)

Krospovidon

Magnezyum stearat

Opadry Brown Y-5-9020G

Hidroksipropil metil selüloz

Hidroksipropil selüloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 400

Kırmızı demir oksit (E172ii)

Kandelila mumu

**6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliđi bulunmamaktadır.

**6.3. Raf ömrü**

36 ay

**6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Poliamid/alüminyum PVC blister.

28 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 Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.

Muallim Naci Cad. No:55

34347 Ortaköy/İSTANBUL

Tel.: 0 212 310 70 00

Fax.: 0 212 310 70 58

**8. RUHSAT NUMARASI**

181/61

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 29.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi: 24.02.2016

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**