

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.

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 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aort stenozu:

ACUITEL, aort stenozu olan seçilmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Duyarlılık reaksiyonları:

Alerjik ya da bronşiyal astım öyküsü olan veya olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları (örn. purpura, fotosensitivite, ürtiker, nekrotizan anjitis, pnömoni ve pulmoner ödem dahil respiratuar distres ve anaflaktik reaksiyonlar) oluşabilir.

Yüksek akışlı poliakrilonitril ('AN69') membranları kullanılarak hemodiyalize edilen hastaların, ADE inhibitörleri ile tedavi edilmeleri durumunda anafilaktoid reaksiyonları yaşama olasılıkları yüksektir. Bu nedenle, alternatif antihipertansif ilaçlar veya hemodiyaliz için alternatif membranlar kullanılarak bu kombinasyondan kaçınılmalıdır. Dekstran-sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında da benzer reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu nedenle, bu yöntem ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kullanılmamalıdır.

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.

Öksürük:

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:

Büyük cerrahi geçiren hastalarda veya hipotansiyon üreten ajanlarla anestezi sırasında kinapril, kompansatuar renin salınımına sekonder anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Hipotansiyon oluşursa ve bu mekanizmaya bağlı olduğu düşünülürse, hacim genişlemesi ile düzeltilebilir (bkz. bölüm 4.5).

Hiperkalemi:

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 (aşağıdaki Hipotansiyon başlığına ve bölüm 4.5'e bakınız). Kinapril, tiyazid diüretikleri ile birlikte kullanıldığında, tiyazid diüretiklerinin yol açtığı hipokalemiyi azaltabilir.

Hiponatremi ve Uygunsuz Anti-Diüretik Hormon Sendromu (UADHS):

Kinapril ve diğer ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda Uygunsuz Anti-Diüretik Hormon Sendromu (UADHS) ve ardından hiponatremi gözlenmiştir. Yaşlılarda ve hiponatremi riski taşıyan diğer hastalarda serum sodyum seviyelerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Diyabet Hastaları:

ADE inhibitörleri, diyabet hastalarında insülin duyarlılığını artırabilir ve oral antidiyabetik ajanlar veya insülin ile tedavi edilen hastalarda hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir. ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında glisemik kontrol yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Anafilaktoid reaksiyonlar:

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.

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, tedavi sırasında böbrek fonksiyonunun izlenmesi uygun görüldüğü şekilde yapılmalıdır, ancak çoğunlukla böbrek fonksiyonu değişmez veya iyileşebilir.

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.

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.

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.

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/hidroklortiyazid 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.

Renin anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, 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.

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yeterli deneyim yoktur (kreatinin klerensi <10 mL/dak). Bu nedenle, bu hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Anjiyoödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem 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. Laringeal tutulum ile ilişkili anjiyoödem ölümcül olabilir. Hava yolu tıkanıklığına neden olabilecek dil, glottis veya gırtlak tutulumu varsa, uygun tedavi, ör., deri altı adrenalin çözeltisi 1:1000 (0.3 ila 0.5 mL) derhal uygulanmalıdır.

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

Kinapril ile sakubitril/valsartan kombinasyonu, artan anjiyoödem riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Sakubitril / valsartan, son kinapril tedavisi dozunu aldıktan 36 saat sonrasına kadar başlatılmamalıdır. Sakubitril / valsartan tedavisi durdurulursa, son sakubitril / valsartan dozundan 36 saat sonrasına kadar kinapril tedavisine başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5). Diğer NEP inhibitörlerinin (örn. racecadotril) ve ADE inhibitörlerinin birlikte kullanımı da anjiyoödem riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5). Bu nedenle, kinapril kullanan hastalarda NEP inhibitörleri (ör. racecadotril) ile tedaviye başlamadan önce dikkatli bir fayda-risk değerlendirmesi yapılması gerekir.

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.

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. 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.

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.

Benzer hususlar, kan basıncındaki aşırı düşüşün miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler kazaya neden olabileceği iskemik kalp veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleri komplike olmayan hipertansiyon hastalarında nadiren agranülositoz veya kemik iliği depresyonu ile ilişkilendirilmiştir, ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle de kollajen vasküler hastalığı varsa, daha sık görülür. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, kollajen vasküler hastalığı ve/veya böbrek hastalığı olan hastalarda beyaz kan hücreleri sayımlarının izlenmesi düşünülmelidir.

Gebelik:

ADE inhibitörleri hamilelik sırasında başlatılmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin devam etmesi gerekli görülmedikçe, gebeliği planlayan hastalar, gebelikte kullanım için belirlenmiş bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tanısı konulduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

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:

Formülasyonda magnezyum karbonat bulunması nedeniyle, ACUITEL'in sağlıklı gönüllülerde eş zamanlı uygulamada tetrasiklin emilimini %28-37 oranında azalttığı gösterilmiştir. Kinapril ve tetrasiklin birlikte reçete edildiğinde bu etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır. Tetrasiklin ile birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Birlikte diüretik tedavisi:

Düretiklerle tedavi edilen hastalar, özellikle de diüretik tedavisine yakın zamanda başlamış olan hastalar, kinapril ile tedaviye başladıktan sonra kan basıncında zaman zaman aşırı bir düşme yaşayabilirler. Bu hipotansif etki, tedavinin başlamasından birkaç gün önce diüretiğin kesilmesi veya ACUITEL'in ilk dozundan önce tuz alımının artırılmasıyla etkili bir şekilde en aza indirilebilir. Diüretiğin kesilmesi mümkün değilse, ACUITEL'in başlangıç dozu azaltılmalı ve başlangıç dozunun uygulanmasından sonra iki saate kadar tıbbi gözetim sağlanmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.2).

Serum potasyumunu artıran ajanlar:

Kinapril, aldosteron seviyelerini düşürebilen bir ADE inhibitörüdür ve bu da serum potasyumunda yükselmeye neden olabilir. Potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri, potasyum tuzları veya serum potasyum seviyelerini yükselttiği bilinen diğer ilaçlarla birlikte tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalı ve serum potasyumu uygun şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4). Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, sadece kinapril kullanan hastalarda serum potasyum seviyeleri artmış olabilir. 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 kompanse eder 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 (bkz. bölüm 4.4).

Lityum:

Lityum ve ADE inhibitör tedavisini birlikte alan hastalarda, bu ajanların sodyum kaybetme etkisi nedeniyle 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.

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

Yaşlı, hacim açığı olan (diüretik tedavisi alanlar dahil) veya böbrek fonksiyonu azalmış bireylerde, seçici COX-2 inhibitörleri de dahil olmak üzere non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ'ler) kinapril dahil olmak üzere 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.

Kinapril de dahil olmak üzere, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisi NSAİİ ile azaltılabilir.

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 İnhibitörleri

Neprilizin (NEP) ve ADE'nin birlikte inhibisyonu anjiyoödem riskini artırabileceğinden, kinaprilin sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Sakubitril / valsartan, son kinapril tedavisi dozunu aldıktan 36 saat sonrasına kadar başlatılmamalıdır. Kinapril tedavisine son sakubitril/valsartan dozundan 36 saat sonrasına kadar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Diğer NEP inhibitörlerinin (örn. racecadotril) ve kinaprilin birlikte kullanımı da anjiyoödem riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.4).

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.

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.

Diğer antihipertansif ajanlar:

Additif bir etki veya karşılıklı etki artırma olabilir.

Diğer Ajanlar:

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

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).

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).

Aliskiren:

Diyabet hastalarında veya böbrek yetmezliği olan hastalarda (GFH < 60 ml/dak / 1.73 m²), kinapril ile birlikte aliskiren uygulamayın.

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

Endokrin hastalıkları

Bilinmiyor : Uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromu (UADHSS)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : Hiperkalemi, hiponatremi (bkz. bölüm 4.4)

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 olabilen 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 : Psoriasis benzeri döküntü
Bilinmiyor : Stevens-Johnson Sendromu, eksfoliyatif dermatit, alopesi, toksik epidermal nekroliz, fotosensitivite reaksiyonu, sedef hastalığı, ağırlaşmış sedef hastalığı

Deride değişiklikler; ateş, kas ve eklem ağrısı (miyalji, artralji, artrit), vasküler enflamasyon (vaskülit), seröz dokuların iltihabı ve laboratuvar değerlerinde belli değişiklikler (eozinofili, lökositöz 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 Hücresi'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; e- posta: 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 peritonik 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 sonuçları 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 anjiyotensin 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 adolesanda, 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 ambulatuvar 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 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 güvenlik verileri

Karsinojeniz, 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 bakterisi 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 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.
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 Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”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