

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİNORETİK FORT Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Lisinopril	20 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çentikli tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SİNORETİK FORT, kombine tedavi gerektiren hastalarda esansiyel hipertansiyonun tedavisi için endikedir (bkz. bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Esansiyel hipertansiyon

SİNORETİK FORT tablet orta derece veya şiddetli hipertansiyon tedavisinde tercih edilmelidir. Monoterapi veya diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan hastalarda SİNORETİK FORT tablet tedavisine geçilebilir (bkz. bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Normal doz günde bir defa alınan tek tablettir. Günde bir defa alınan tüm ilaçlarda olduğu gibi, SİNORETİK FORT her gün yaklaşık olarak aynı zamanda alınmalıdır.

Genel olarak, 2 ila 4 hafta içinde bu dozla istenen etkiye ulaşılamazsa doz, günde bir defa 2 tablet olmak üzere artırılabilir.

Uygulama şekli

Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Tiyazidler böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun diüretikler olmayabilir ve kreatin klerensi 30 mL/dk. veya altında olan hastalarda (orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlar) etkisizdir.

SİNORETİK FORT böbrek yetmezliği olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmamalıdır.

Kreatinin klerensi > 30 ve < 80 mL/dk olan hastalarda SİNORETİK FORT, bileşenleri ancak tek tek titre edildikten sonra kullanılabilir. Hafif böbrek yetmezliğinde lisinopril tek başına kullanıldığında, başlangıçta 5 ila 10 mg önerilir.

Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olanlarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3)

Önceki diüretik tedavisi:

SİNORETİK FORT ile başlangıç dozunu takiben semptomatik hipotansiyon görülebilir. Bu durum daha önceki diüretik tedavisi nedeni ile vücudunda volüm ve/veya tuz kaybı meydana gelmiş hastalarda daha olasıdır.

SİNORETİK FORT ile tedaviye başlamadan 2-3 gün önce diüretik tedavisi durdurulmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, tedaviye tek başına 5 mg lisinopril dozu ile başlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Klinik çalışmalar, birlikte kullanılan lisinopril ve hidroklorotiyazidin etkililik ve tolerabilitesinin yaşlı ve genç hipertansif hastalarda benzer olduğunu göstermektedir.

20 ila 80 mg günlük doz aralığında kullanılan lisinopril, yaşlı (65 yaş ve üzeri) ve yaşlı olmayan hipertansif hastalarda eşit derecede etkilidir. Yaşlı hipertansif hastalarda, diyastolik kan basıncını düşürme açısından lisinopril monoterapisi, hidroklorotiyazid veya atenololün kullanıldığı monoterapiler kadar etkilidir. Klinik çalışmalarda, yaşın lisinoprilin tolerabilitesine etkisi olmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelerine veya bölüm 6.1’de listelenen bileşiminde bulunan yardımcı maddelere aşırı duyarlı kişilerde,
- Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı aşırı duyarlı kişilerde,
- Herhangi bir sülfonamid türevi ilaca karşı aşırı duyarlı kişilerde,
- ADE inhibitörü ile tedavi sırasında anjiyo-ödem görülmüş hastalarda,
- Hereditör ya da idiyopatik anjiyo-ödemi olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <30 mL/dk.),
- Anürisi olanlarda hastalarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir.
- SİNORETİK FORT ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.5 ve 5.1).
- Gebelikte kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri***Semptomatik hipotansiyon***

Komplikasyonsuz hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadiren görülmüştür. Ancak diüretik tedavi, tuz kısıtlama diyeti, diyaliz, diyare ya da kusma gibi nedenlerle su kaybına uğramış veya renine bağlı ciddi hipertansiyonu olan hastalarda görülme olasılığı daha yüksektir.

Bu durumdaki hastalarda, belirli aralıklarla, serum elektrolitlerinin tayini yapılmalıdır. Semptomatik hipotansiyon riski yüksek olan hastalarda, tedavinin başlangıcı ve doz ayarlaması yakın tıbbi gözetim altında izlenmelidir. İskemik kalp hastalığı veya serebrovasküler hastalığı olan hastalarda bu ilaçla tedavi sırasında özel dikkat gösterilmelidir. Çünkü, kan basıncındaki aşırı düşme, miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olaya neden olabilir.

Hipotansiyon görülürse, hasta sırtüstü yatırılmalı ve gerekirse, intravenöz infüzyon yolu ile serum fizyolojik uygulanmalıdır. Geçici hipotansif cevap daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon değildir. Kan hacmi ve basıncı düzenlendikten sonra, daha düşük dozlarda tedavinin yeniden başlatılması mümkün olabilir veya ilacın formülündeki etkin maddelerden biri uygun şekilde tek başına kullanılabilir.

Normal tansiyonlu veya hipotansiyonlu kalp yetmezliği olan bazı hastalarda, lisinopril ile sistemik kan basıncında ilaveten düşme meydana gelebilir. Bu beklenen bir etkidir ve genellikle tedavinin kesilmesi için neden değildir. Hipotansiyon semptomatik olursa, dozun azaltılması veya lisinopril-hidroklorotiyazid tedavisinin kesilmesi gerekebilir.

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, lisinopril aort stenozu ya da hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında tıkanıklık olan ve mitral kapak stenozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve (akut böbrek yetmezliği dahil) böbrek fonksiyonunun azaldığına dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın doğal blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri 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 blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu

Tiyazidler, böbrek bozukluğu olan hastalarda kullanılmak için uygun diüretikler olmayabilir. Ayrıca kreatinin klerensinin 30 mL/dk veya daha düşük olduğu durumlarda (yani orta veya şiddetli böbrek yetmezliği) etkili değildir.

SİNORETİK FORT, her bir bileşenin titrasyonu kombine tabletteki dozlara ihtiyaç olduğunu gösterinceye kadar, böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi \leq 80 mL/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedaviye başladıktan sonraki hipotansiyon, böbrek fonksiyonlarında bir miktar daha bozulmaya yol açabilir. Genellikle geri dönüşümlü olan akut böbrek yetmezliği bu durumda rapor edilmiştir.

ADE inhibitörleri kullanan bilateral böbrek arter stenozu veya soliter böbreğe giden arterin stenozu olan bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde tedavinin kesilmesiyle düzelebilen yükselmeler görülmüştür. Bu özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemeldir. Eğer renovasküler hipertansiyon da mevcutsa şiddetli

hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski yüksektir. Bu hastalarda tedaviye, yakın tıbbi gözetim altında düşük dozlarla ve dikkatli doz titrasyonu ile başlanmalıdır. Diüretikler ile tedavi yukarıdaki duruma katkı yapan bir faktör olabileceğinden, SİNORETİK FORT tedavisinin ilk birkaç haftasında böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Önceden bilinen herhangi bir böbrek rahatsızlığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, lisinopril diüretikler ile kombine olarak verildiğinde kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde minör ve geçici artışlar gözlenmiştir.

Bu durumun daha önceden böbrek yetmezliği bulunan hastalarda meydana gelmesi daha olasıdır. Dozun azaltılması ve/veya diüretiğın ve/veya lisinoprilin kesilmesi gerekebilir.

Önceki diüretik tedavisi

Lisinopril/hidroklorotiyazid ile tedaviye başlamadan 2-3 gün önce diüretik tedavisi durdurulmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, tedaviye tek başına 5 mg lisinopril dozu ile başlanmalıdır.

Renal transplantasyon

Yakın zamanda böbrek nakli olan hastalarla ilgili deneyim bulunmadığından dolayı kullanılmamalıdır.

Hemodiyaliz hastalarında anafilaktoid reaksiyonlar

Böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda lisinopril/hidroklorotiyazid kullanımı endike değildir. Bazı hemodiyaliz prosedürlerine giren (örn, yüksek-akış membran AN 69 ile ve dekstran sülfat ile düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin (LDL) aferezi sırasında) ve eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda farklı tipte bir diyaliz membranı veya farklı sınıftan bir antihipertansif ajan kullanılması önerilir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi ile ilişkili anafilaktoid reaksiyonlar

Seyrek vakalarda, dekstran sülfat ile düşük yoğunluktaki lipoproteinlerin (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalar hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar göstermiştir. Bu semptomlar her bir aferez öncesi ADE inhibitörleri ile tedavinin geçici olarak kesilmesi ile önlenabilir.

Hepatik hastalıklar

Sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabileceği için tiyazidler, hepatik fonksiyon bozukluğu veya ilerleyen karaciğer hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.3).

ADE inhibitörleri nadiren kolestatik sarılık ya da hepatit ile başlayan ve ani gelişen nekroz ya da (bazen) ölümle devam eden sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması anlaşılmamıştır. Lisinopril/hidroklorotiyazid tedavisi sırasında sarılık gelişen ya da hepatik enzimlerinde belirgin yükselme görülen hastalarda lisinopril/hidroklorotiyazid kullanımı durdurulmalı ve uygun tıbbi takip başlatılmalıdır.

Ameliyat/anestezi

Büyük bir ameliyata girecek olan hastalarda veya hipotansiyona neden olacak maddelerle yapılan anestezi sırasında lisinopril, kompanse renin salgılanmasına sekonder olan

anjyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Eğer hipotansiyon görülürse ve bu mekanizmadan kaynaklandığı düşünülüyorsa, volüm artırılması ile bu durum düzeltilebilir.

Metabolik ve endokrin etkileri

ADE inhibitörü ve tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin dahil, antidiyabetik ajanlar için doz ayarlanması gerekli olabilir. Oral antidiyabetik ajanlarla veya insülin ile tedavi edilen diyabet hastalarında, ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk ayı boyunca glisemi seviyeleri yakından takip edilmelidir. Tiyazid tedavisi sırasında gizli diyabet açığa çıkabilir.

Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artış tiyazid içeren diüretik tedavisi ile ilişkili olabilir.

Tiyazid tedavisi bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gut ortaya çıkmasına neden olabilir. Ancak, lisinopril idrardaki ürik asidi artırabilir ve böylece hidroklorotiyazidin hiperürisemik etkisini azaltabilir.

Elektrolit dengesizliği

Diüretik tedavi uygulanan herhangi bir hasta için uygun aralıklarla serum elektrolitleri periyodik olarak tayin edilmelidir.

Hidroklorotiyazid de dahil olmak üzere tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) sebep olabilirler. Sıvı veya elektrolit dengesizliği uyarısı niteliği taşıyan belirtiler, ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, huzursuzluk, kas ağrısı veya krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır. Ödemli hastalarda, sıcak havada dilüsyonel hiponatremi ortaya çıkabilir. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez. Tiyazidlerin, hipomagnezemi ile sonuçlanabilen, magnezyumun üriner atılımını arttırdığı gösterilmiştir.

Tiyazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyumun aralıklı ve zayıf yükselmesine neden olabilir. Belirgin hiperkalsemi, gizli hiperparatiroidizmin göstergesi olabilir. Tiyazidler, paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce kesilmelidir.

Hiperkalemi

Lisinopril de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen bazı hastalarda serum potasyumunda yükselmeler gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği, diabetes mellitus hastaları veya eş zamanlı potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz takviyeleri kullananlar veya serum potasyumu artışı ile ilişkili diğer ilaçları (ör. heparin) kullananlar hiperkalemi geliştirme riski bulunan hastalardır. Yukarıda bahsi geçen ilaçların kullanılması mutlaka gerekiyorsa, serum potasyumunun düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

Dişabetik hastalar

Oral antidiyabetik ajanlarla veya insülin ile tedavi edilen diyabet hastalarında, ADE inhibitörleri ile tedavinin ilk ayı boyunca glisemi seviyeleri yakından takip edilmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Hipersensitivite/Anjiyoödem

Lisinopril dahil, ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastaların yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larenksinde seyrek olarak anjiyoödem bildirilmiştir. Bu durum, tedavi

sırasında herhangi bir zamanda görülebilir. Böyle durumlarda, Lisinopril uygulaması derhal durdurulmalı ve hastayı göndermeden önce semptomların tamamen ortadan kalktığından emin olmak için uygun tedavi ve takip yapılmalıdır. Nefes almada zorluk olmaksızın sadece dil şişmesi olan durumlarda dahi, antihistaminikler ve kortikosteroidler ile tedavi yeterli olmayabileceğinden, hastaların uzun süre gözlenmesi gerekebilir.

Çok nadiren, laringeal ödem veya dil ödemi ile ilişkili anjiyoödem nedeniyle ölüm bildirilmiştir. . Özellikle daha önce solunum yolu ameliyatı geçirmiş olan, dil, glotis veya larenks ödemi olan hastalarda, solunum yolunun kapanması muhtemeldir. Bu gibi durumlarda hemen adrenalin uygulanması ve/veya solunum yolunun açık tutulmasını içeren acil tedavi uygulanmalıdır. Semptomlar tamamen ve sürekli olarak ortadan kalkıncaya kadar hasta yakın tıbbi gözlem altında olmalıdır.

ADE inhibitörleri siyah ırka mensup hastalarda, siyah olmayanlara nazaran daha yüksek oranda anjiyoödem neden olur.

Özgeçmişinde ADE inhibitör tedavisi ile ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalar, ADE inhibitörleri kullandıklarında artmış anjiyoödem riski altında olabilir (bkz. bölüm 4.3).

Alerji veya bronşiyal astım hikayesi olan ya da olmayan hastalarda, tiyazid kullandıklarında hassasiyet reaksiyonları meydana gelebilir. Tiyazidlerin kullanımı ile sistemik lupus eritematoz aktive olabilir veya şiddeti artabilir.

Desensitizasyon

Desensitizasyon tedavisi (örn, himenoptera venom) sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda uzamış anafilaktoid reaksiyonlar görülebilir. Aynı hastalarda, ADE inhibitörü geçici olarak verilmediği zaman bu reaksiyonlar önlenmiş, ancak kazara ilaç tekrar kullanıldığında yeniden ortaya çıkmıştır.

Nötropeni/agranülositoz

ADE inhibitörleri alan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi raporlanmıştır. Renal fonksiyonu normal olan ve başka komplike faktörler olmayan hastalarda nötropeni nadiren ortaya çıkar. ADE inhibitörünün kesilmesinden sonra nötropeni ve agranülositoz geri dönüşlüdür. Kollajen damar hastalığı olan, immünoşüpresan tedavi gören, allopurinol ya da prokainamid ile tedavi edilen veya bu komplike faktörlerle birlikte özellikle daha önceden gelen renal fonksiyon bozukluğu olanlarda lisinopril aşırı dikkatle kullanılmalıdır. Bu hastalardan bazılarında, birkaç durumda yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir. Bu hastalarda lisinopril kullanılırsa, beyaz kan hücre sayımının periyodik olarak takip edilmesi tavsiye edilir ve hastalar enfeksiyon belirtilerinin bildirilmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

Irk

ADE inhibitörleri siyah ırktan hastalarda beyaz hastalara göre daha yüksek oranda anjiyoödem neden olur.

Diğer ADE inhibitörleri ile olduğu gibi, lisinopril siyah ırktan hastalarda tansiyonu düşürmede beyaz ırk hastalardakine göre daha az etkilidir. Muhtemelen siyah ırk hipertansif popülasyonda düşük renin durumunun prevalansı daha yüksek olduğu için, beyaz ırka göre siyah ırkta, kan basıncını düşürmede daha az etkilidir.

Öksürük

ADE inhibitörleri kullananlarda öksürük bildirilmiştir. Tipik olarak öksürük inatçı ve nonproduktif olup tedaviye son verildiğinde geçer. ADE inhibitörlerinin neden olduğu öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısı olarak kabul edilmelidir.

Lityum

Genel olarak, ADE inhibitörleri ile lityum kombine kullanımı önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.5).

Anti-doping testi

Bu ilacın içeriğinde bulunan hidroklorotiyazid, anti-doping testinde pozitif analitik sonuca neden olabilir.

Gebelik

Gebelik sırasında ADE inhibitörleri ile tedavi başlatılmamalıdır. Devam eden ADE inhibitör tedavisinin gerekli olduğu sonucuna varılmadıkça, hamile kalmayı planlayan hastalar, gebelik sırasında kullanımı güvenli olan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebe tanısı konulduktan sonra ADE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalıdır ve eğer uygunsa alternatif tedavi başlatılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.6).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antihipertansif ajanlar

Diğer antihipertansif ajanlarla kombine edildiğinde, kan basıncında aditif düşmeler meydana gelebilir. Gliseril trinitrat ve diğer nitratların veya diğer vazodilatörlerin birlikte kullanımı kan basıncını daha da azaltabilir.

Lisinopril ile aliskiren içeren ilaçların kombine edilmesinden kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri 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).

Lityum

Lityum ile ADE inhibitörleri eş zamanlı uygulandığında serum lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artış ve toksisite rapor edilmiştir. Diüretik ajanlar ve ADE inhibitörleri lityumun böbrek klerensini azaltır ve lityum toksisitesi için yüksek derecede risk yaratırlar. Bu nedenle, lityum ile lisinopril ve hidroklorotiyazid kombinasyonu önerilmemektedir ve eğer kombinasyonun gerekliliği ortaya çıkarsa lityum seviyelerinin dikkatlice takibi yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu ajanlar veya potasyum içeren tuz olarak kullanılan maddeler:

Tiyazid diüretiklerinin potasyum kaybına yol açan etkisi, genellikle lisinoprilin potasyum tutucu etkisi ile azaltılır. Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu ajanlar veya potasyum içeren tuzlar, özellikle böbrek fonksiyon yetersizliği olan hastalarda ya da diabetes mellitus hastalarında serum potasyum düzeylerini önemli ölçüde yükseltebilir.

Eğer lisinopril/hidroklorotiyazid ve bu ajanlardan herhangi birisinin birlikte kullanılması mutlaka gerekli ise, dikkatli kullanılmalı ve hastanın serum potasyum düzeyleri sık sık kontrol edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Torsades de pointes-tetikleyici tıbbi ürünler

Hipokalemi riski nedeniyle hidroklorotiyazid ve “torsades de pointes”i tetikleyen tıbbi ürünlerin (örneğin bazı antiaritmikler, bazı antipsikotikler ve “torsades de pointes”i tetiklediği bilinen diğer ilaçların) birlikte uygulanmasında dikkatli olunmalıdır.

Trisiklik antidepresanlar/ antipsikotikler /anestezikler

Bazı anestezik etkili tıbbi ürünler, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile birlikte kullanımı kan basıncında daha fazla düşmeye neden olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Asetil salisilik asit dahil steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

NSAİİ'nin kronik uygulanması (selektif COX-2 inhibitörleri, asetilsalisilik asit >3 g/gün ve non-selektif NSAİİ) ADE inhibitörleri ve tiyazid diüretiklerin antihipertansif ve diüretik etkisini azaltabilir. NSAİİ ve ADE inhibitörleri serum potasyumunda artış üzerine aditif etkileşme gösterir ve böbrek işlevinin bozulmasıyla sonuçlanabilir. Bu etki normalde geri dönüşlüdür. Ender olarak, özellikle yaşlı ve dehidrate olanlar gibi böbrek işlevinin bozulduğu hastalarda, akut böbrek yetmezliği görülebilir.

Altın

ADE inhibitörü tedavisi alan hastalarda sodyum aurotiomalat gibi enjekte edilebilir altını takiben daha sık olarak nitritoid reaksiyonlar (kızarma, bulantı, baş dönmesi ve hipotansiyonu içeren ve son derece ciddi olabilen vazodilatasyon belirtileri) bildirilmiştir.

Sempatomimetikler

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerin antihipertansif etkisini azaltabilir. Tiyazidler, noradrenaline karşı arteriyal yanıt vermeyi azaltabilir, ancak bu etki baskılayıcı maddenin terapötik kullanım için etkililiğini engelleyecek kadar değildir.

Antidiyabetikler

Tiazid diüretik ile tedavi glikoz toleransını bozabilir. Bu fenomenin kombinasyon tedavisinin ilk haftaları sırasında ve böbrek yetmezliği olan hastalarda görülme olasılığı daha yüksekti. Diyabetik hastalarda insülin dahil diğer antidiyabetik ilaçların gereksinimleri artabilir, azalabilir veya değişmez.

Diazoksitin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından artırılabilir.

Amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) veya stimülan laksatifler

Potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkilendirilmiş ilaçların (örneğin, diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenoksolon, salisilik asit türevleri), hidroklorotiyazid'in potasyum boşaltıcı etkisini güçlendirilmesi beklenebilir. .

Steroidler ve adrenokortikotropik hormonun birlikte kullanımı sırasında hipokalemi gelişebilir.

Kalsiyum tuzları

Tiazid diüretikleri, azalmış atılım nedeniyle serum kalsiyum seviyelerini artırabilir. Eğer kalsiyum takviyeleri veya D vitamini reçete edilmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum seviyeleri izlenmeli ve buna göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

Kalp glikozitleri

Hipokalemi, kalbin dijitalin toksik etkilerine (örn., artmış ventriküler irritabilite) karşı cevabını duyarlı hale getirir veya artırır.

Kolestiramin ve kolestipol

Bunlar hidroklorotiyazidin emilimini geciktirebilir veya azaltabilir. Bu yüzden sülfonamid diüretikleri, bu ajanların alınmasından en az 1 saat önce veya 4-6 saat sonra alınmalıdır.

Depolarizan olmayan kas gevşeticileri (Örneğin tubokurarin klorür)

Tiazidler, depolarizasyon yapmayan iskelet kası gevşetici maddelere (örn., Tubokurarin) karşı tepkiyi artırabilir.

Trimetoprim

Trimetoprim ile ADE inhibitörleri ve tiyazidlerin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini artırır.

Sotalol

Tiyazidin tetiklediği hipokalemi, sotalolun tetiklediği aritmi riskini artırabilir.

Allopurinol

ADE inhibitörleri ve allopurinolün birlikte uygulanması böbrek hasarı riskini artırır ve lökopeni riskinde bir artışa yol açabilir.

Siklosporin

ADE inhibitörleri ve siklosporinin birlikte uygulanması böbrek hasarı ve hiperkalemi riskini artırır. Siklosporin ile eş zamanlı tedavi, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyon riskini artırabilir.

Lovastatin

ADE inhibitörleri ve lovastatinin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini artırır.

Sitostatikler, immüsupresanlar, prokainamid

Tiazidler, sitotoksik ilaçların (örneğin siklofosfamid, metotreksat) böbrekten atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini güçlendirebilir (bkz. bölüm 4.4).

Diğer birlikte kullanılan ajanlar

ADE inhibitörleri ile birlikte doku plazminojen aktivatörlerinin kullanımı anjiyoödem riskini artırır.

Tiazidler, amantadin'in neden olduğu yan etki riskini artırabilir.

Postural hipotansiyon, eşzamanlı olarak alkol, barbitüratlar veya anestezi alımıyla şiddetlenebilir

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

Klinik çalışmalar, birlikte kullanılan lisinopril ve hidroklorotiyazidin etkililik ve tolerabilitesinin yaşlı ve genç hipertansif hastalarda benzer olduğunu göstermektedir.

20 ila 80 mg günlük doz aralığında kullanılan lisinopril, yaşlı (65 yaş ve üzeri) ve yaşlı olmayan hipertansif hastalarda eşit derecede etkilidir. Yaşlı hipertansif hastalarda, diyastolik kan basıncını düşürme açısından lisinopril monoterapisi, hidroklorotiyazid veya atenololün kullanıldığı monoterapiler kadar etkilidir. Klinik çalışmalarda, yaşın lisinoprilin tolerabilitesine etkisi olmamıştır.

Pediyatrik populasyon:

Çocuklarda güvenlik ve etkinlik henüz belirlenmemiştir

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi

ADE inhibitörleri:

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerinin kullanımı tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). ADE inhibitörlerinin ikinci ve üçüncü trimesterlerde kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörü maruziyetini takiben teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıt kesin olmamakla birlikte, riskteki küçük bir artış göz ardı edilemez. ADE inhibitörleri ile tedavinin zaruri olduğu düşünülüyorsa, hamile kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için ispatlanmış güvenlik profili olan alternatif hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun olduğu durumlarda alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyetin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyoz ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. ayrıca bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri). Gebeliğin ikinci trimesteri ve sonrasında ADE inhibitörlerine maruz kalındığında, fetal böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrasonla kontrol edilmesi önerilmektedir. Anneleri ADE inhibitörü alan bebekler hipotansiyona karşı yakından takip edilmelidir (ayrıca bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid:

Gebelik döneminde, özellikle ilk trimester sırasında hidroklorotiyazid kullanımı ile ilgili sınırlı deneyim mevcuttur. Hayvanlar üzerindeki çalışmalar yeterli değildir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçer. Hidroklorotiyazid aksiyonunun farmakolojik mekanizmasına dayanarak, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanım fetoplantal perfüzyonla uyusabilir ve sarılık, elektrolit dengesizliği ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkilere yol açabilir.

Hidroklorotiyazid, hastalık üzerine yararlı etkisi olmadan, plazma hacmi ve plasental hipoperfüzyonda düşüş riskine bağlı olarak gebelik ödemi, gebelik hipertansiyonu ya da preeklampsi için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid başka bir tedavinin uygulanamadığı nadir koşullar haricinde, esansiyel hipertansiyonu olan gebe kadınlarda kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

ADE inhibitörleri:

Lisinopril/hidroklorotiyazid, emziren sıçanların sütüne geçmektedir fakat insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme döneminde lisinopril/hidroklorotiyazid önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da prematüre bebek emziriliyorsa güvenlik profiline daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazid anne sütüne küçük miktarlarda geçer. Yoğun diürece neden olan yüksek dozda tiyazidler süt üretimini durdurabilir. Emzirme döneminde lisinopril/hidroklorotiyazid önerilmemektedir. Emzirme döneminde lisinopril/hidroklorotiyazid kullanılacaksa, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yapılan araştırmalar, hayvanlarda fertilitiyi etkilemediğini ortaya çıkarmıştır (bkz. bölüm 5.3). İnsanlarda fertilitiyeye etkisine yönelik veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansifler gibi, lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyon ürünleri araç ve makine kullanımı üzerinde hafif-orta düzeyde bir etkiye sahip olabilir. Özellikle tedavinin başlangıcında, doz değiştirildiğinde veya alkolle birlikte kullanıldığında bu etkiler görülebilir. Ancak bu etkiler kişilerin duyarlılığına bağlıdır.

Araç veya makine kullanılırken, bazen baş dönmesi ve yorgunluk ortaya çıkabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lisinopril ve/veya hidroklorotiyazid ile tedavi sırasında istenmeyen etkiler gözlenmiş ve bildirilmiştir. Raporlama için aşağıdaki sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $<1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $<1/1000$), çok seyrek ($<1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

En yaygın bildirilen istenmeyen etkiler öksürük, sersemlik hissi, hipotansiyon ve baş ağrısıdır ve tedavi edilen hastaların % 1-10'unda görülebilir. Klinik çalışmalarda, yan etkiler genellikle hafif ve geçici olmuştur ve çoğu durumda tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

Lisinopril:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma.

Çok seyrek: Kemik iliği depresyonu, anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz (bkz. bölüm 4.4), hemolitik anemi, lenfadenopati, otoimmün hastalıklar.

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sendromu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Duygulanım değişiklikleri, depresif semptomlar.

Seyrek: Mental konfüzyon.

Bilinmiyor: Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Sersemlik hissi, baş ağrısı, senkop.

Yaygın olmayan: Parestezi, vertigo, tat değişiklikleri, uyku düzensizlikleri.

Seyrek: Koku duyusunda değişiklik.

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay, muhtemelen yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona ikincil (bkz. bölüm 4.4), çarpıntı ve taşikardi.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik hipotansiyonu da içeren ortostatik etkiler

Yaygın olmayan: Raynaud sendromu

Bilinmiyor: Kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük (bkz. bölüm 4.4).

Yaygın olmayan: Rinit

Çok seyrek: Bronkospazm, sinüzit, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma.

Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı ve hazımsızlık

Seyrek: Ağız kuruluğu.

Çok seyrek: Pankreatit, instestinal anjiyoödem.

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeyinde yükselme.

Çok seyrek: Hepatosellüler veya kolestatik hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği (bkz. bölüm 4.4).*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı.

Seyrek: Aşırı duyarlılık/anjiyonörotik ödem: yüz, ekstremiteler, dudak, dil, gırtlak ve/ veya larinksin anjiyonörotik ödemi (bkz. bölüm 4.4), ürtiker, alopesi, psöriyazis.

Çok seyrek: Terleme, pemfigus, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, kutanöz psödolenfoma **

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Böbrek disfonksiyonu.

Seyrek: Üremi, akut böbrek yetmezliği.

Çok seyrek: Oligüri/anüri.

Reprodüktif sistem ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İktidarsızlık.

Seyrek: Jinekomasti.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, yorgunluk.

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan üresinde artış, serum kreatininde artış, hiperkalemi.

Seyrek: Hiponatremi.

*Çok seyrek olarak, bazı hastalarda hepatitin karaciğer yetmezliğine kadar ilerlediği bildirilmiştir. Lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyonu alan ve karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme veya sarılık ortaya çıkan hastalarda lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyonu kesilmelidir ve bu hastalar uygun bir şekilde tıbbi olarak izlenmelidir.

**Aşağıdakilerden bir veya daha fazlasını içerebilen bir semptom kompleksi bildirilmiştir: ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar (ANA), eritrosit sedimentasyon hızında (ESR) artış, eozinofili ve lökositoz, döküntü, ışığa duyarlılık veya diğer dermatolojik belirtiler görülebilir.

Hidroklorotiyazid (sıklıklar bilinmemektedir):

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Sialadenit.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Lökopeni, nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

İştahsızlık, hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, hipokloremik alkalozis ve hipomagnezemi dahil), kolesterol ve trigliseridler düzeyinde artış, gut.

Psikiyatrik hastalıklar

Huzursuzluk, depresyon, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları

İştah kaybı, parestezi, sersemlik hissi.

Göz hastalıkları

Ksantopsi, geçici bulanık görüş, akut miyopi ve akut dar açılı glokom.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Vertigo.

Kardiyak hastalıklar

Postural hipotansiyon.

Vasküler hastalıklar

Nekrotizan anjitis (vaskülit, kütanöz vaskülit).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Solunum sıkıntısı (pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıklar

Gastrik irritasyon, diyare, konstipasyon, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar

Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Fotosensivite reaksiyonları, döküntü, sistemik lupus eritematozus, kütanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kütanöz lupus eritematozusun reaktivasyonu, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Kas spazmı, kas güçsüzlüğü.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Böbrek disfonksiyonu, interstisyel nefrit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Ateş, güçsüzlük.

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 (TUFAM)'ne bildirilmesi 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

İnsanlarda doz aşımı için sınırlı miktarda veri mevcuttur. ADE inhibitörlerinin doz aşımı ile ilişkili olan semptomlar şunları içerebilir: hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit düzensizlikleri, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, sersemlik hissi, anksiyete ve öksürük.

Doz aşımının önerilen tedavisi normal salin solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin pozisyona getirilmelidir. Eğer mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminler ile tedavi de göz önüne alınabilir. İlaç kısa zaman önce alınmışsa, lisinoprilin uzaklaştırılmasını hedefleyen önlemler alınır (Örneğin kusturma, mide lavajı, absorbanlar ve sodyum sülfatın uygulanması). Lisinopril genel dolaşımdan hemodiyalizle uzaklaştırılabilir (bkz. bölüm 4.4). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker tedavisi endikedir. Yaşamsal bulgular, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sık aralıklarla izlenmelidir.

Hidroklorotiyazid doz aşımının ilave semptomları şunlardır; artmış diürez, bilincin baskılanması (koma dahil), konvülsiyonlar, parezi, kardiyak aritmiler ve böbrek yetmezliği. Bradikardi veya yaygın vagal reaksiyonlar atropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Eğer birlikte dijital de uygulanmışsa, hipokalemi kardiyak aritmileri arttırabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Lisinopril ve diüretikler

ATC kodu: C09BA03

SİNORETİK FORT, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan lisinopril ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazid içeren bir sabit doz kombinasyonudur. Her iki bileşenin birbirini tamamlayıcı etkileri vardır ve aditif bir antihipertansif etki gösterirler.

Lisinopril

Etki mekanizması

Lisinopril bir peptidil dipeptidaz inhibitörüdür. Lisinopril, anjiyotensin I'in bir vazokonstriktör peptid olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe eder. Anjiyotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını da stimüle eder. ADE'nin inhibisyonu, anjiyotensin II'nin konsantrasyonunu azaltır; bu da vazopressör aktivitenin ve aldosteron salgılanmasının azalmasına neden olur. Aldosteron salgılanmasının azalması serum potasyum konsantrasyonunda bir artışa neden olabilir.

Farmakodinamik etkiler

Lisinoprilin kan basıncını, öncelikle renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin supresyonu mekanizmasıyla düşürdüğü düşünülmekteyse de, lisinopril düşük-renin hipertansiyonlu hastalarda dahi antihipertansiftir. ADE, bradikinini degradasyona uğratan bir enzim olan kininaz II ile aynıdır. Kuvvetli bir vazodilatör peptid olan bradikininin artan düzeylerinin, lisinoprilin terapötik etkilerinde bir rol oynayıp oynamadığı açıklığa kavuşturulması gereken bir konudur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

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 blokerleriyle kombine kullanımını incelemiştir.

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

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler 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 blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle, ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

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

Hidroklorotiyazid

Etki mekanizması

Hidroklorotiyazid diüretik ve antihipertansif bir ajandır. Elektrolit reabsorpsiyonunun distal renal tübüler mekanizmasını etkiler ve sodyum ile klorür atılımını eşit miktarlarda artırır. Natriürez, bir miktar potasyum ve bikarbonat kaybıyla birlikte olabilir. Tiyazidlerin antihipertansif etki mekanizması bilinmemektedir.

Farmakodinamik etkiler

Tiyazidler genel olarak normal kan basıncını etkilemezler.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lisinopril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanmasının bu iki ilacın biyoyararlanımı üzerine hiç bir etkisi yoktur veya çok az etkisi vardır. Kombinasyon tableti ayrı ayrı bileşenlerin birlikte uygulanması ile bioeşdeğerdir.

Lisinopril

Emilim:

Lisinoprilin oral yoldan uygulanmasının ardından 7 saat içinde pik serum konsantrasyonlarına ulaşılır. Bununla birlikte akut miyokardiyal enfarktüslü hastalarda pik serum konsantrasyonu için geçen zaman küçük bir gecikme eğilimi göstermiştir. Üriner geri kazanıma dayanarak, lisinopril absorpsiyonunun ortalama miktarı, çalışılan doz aralığında (5-80 mg), % 6-60 oranında bir hastalar arası değişkenlik ile birlikte, yaklaşık % 25'dir. Mutlak biyoyararlanım kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık % 16 azalmıştır. Lisinopril absorpsiyonu gıda mevcudiyetinden etkilenmez.

Dağılım:

Lisinopril dolaşımdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) dışında serum proteinlerine bağlanmamaktadır.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar lisinoprilin kan-beyin bariyerini düşük oranda geçtiğini göstermektedir.

Biyotransformasyon:

Lisinopril metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon:

Lisinoprilin tümü idrarla değişmeksizin atılır. Lisinoprilin çoklu dozlaması sonrası 12.6 saat birikim efektif yarılanma ömrü vardır. Sağlıklı kişilerde lisinoprilin klerensi yaklaşık 50 mL/dk'dır. Azalan serum konsantrasyonları uzayan bir terminal faz gösterir, bu durum ilaç birikimine katkıda bulunmaz. Bu terminal faz muhtemelen ADE'ye doymuş bir bağlanmayı temsil eder ve dozla orantılı değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Sirozlu hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğu, sağlıklı kişilere kıyasla azalmış klerense bağlı olarak, lisinopril absorpsiyonunda azalmaya (üriner geri kazanıma göre tayin edildiğinde yaklaşık % 30), maruziyette ise artışa (yaklaşık % 50) neden olur.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu böbrekler yoluyla atılan lisinoprilin eliminasyonunu azaltır. Ancak bu azalma sadece glomerüler filtrasyon hızı 30 mL/dk'nın altında olduğunda klinik olarak önemlidir.

Böbrek fonksiyonu Kreatinin klerensi ile ölçülmüş	n	Cmaks (ng/mL)	Tmaks (saat)	EAA (0-24 saat) (ng/saat/mL)	t_{1/2} (saat)
>80 mL/dakika	6	40.3	6	492+/-172	6.0±1.1
30 - 80 mL/dakika	6	36.6	8	555+/-364	11.8±1.9
5 - 30 mL/dakika	6	106.7	8	2228+/-938	19.5±5.2

30-80 mL/dk kreatinin klerensi ile ortalama EAA sadece % 13 artarken, 5-30mL/dk kreatinin klerensi değeri ile ortalama EAA'da 4-5 kat artış gözlenmiştir.

Lisinopril diyaliz ile uzaklaştırılabilir. 4 saat süreli hemodiyaliz sırasında, 40 ve 55 mL/dk diyaliz klerensi ile plazma lisinopril konsantrasyonları ortalama % 60 azalmıştır.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastaların sağlıklı kişilere kıyasla lisinoprile maruziyetleri daha yüksektir (EAA'da ortalama % 125 artış). Ancak lisinoprilin üriner geri kazanımına dayanılarak, sağlıklı kişilere kıyasla yaklaşık % 16 daha az absorpsiyon olur.

Yaşlılar:

Yaşlı hastaların kan düzeyleri ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alan değerleri genç hastalarınkinden daha yüksektir (yaklaşık % 60 daha yüksek).

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Oral yollar alındığında süratle emilir ve diüretik etkisi 2 saat içinde başlar, yaklaşık 4 saatte zirve yapar.

Dağılım:

Hidroklorotiyazid plasenta bariyerini geçer, fakat kan-beyin bariyerini geçmez.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid, metabolize olmadan idrarla atılır. Dozun en az % 61'i 24 saat içinde değişmeden elimine edilmektedir.

Eliminasyon:

Plazma düzeyleri en az 24 saat boyunca izlendiğinde, plazma yarı ömrünün 5.6 - 14.8 saat arasında değiştiği gözlenmiştir. İlacın diüretik etkisi 6 - 12 saat sürer.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Yapılan hayvan deneylerinde lisinopril + hidroklorotiyazid kombinasyonu mutajenik etki göstermemiştir.

Lisinopril ile yapılan hayvan araştırmalarında, tümörojenik ya da karsinojenik etkisinin olmadığı ve fertilitte işlevlerini etkilemediği saptanmıştır.

Hidroklorotiyazid ile yapılan araştırmalar, hayvanlarda karsinojenik, genotoksik etkisinin olmadığını ve fertilitteyi etkilemediğini ortaya çıkarmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol

Kalsiyum hidrojen fosfat dibazik dihidrat

Mısır nişastası

Prejelatinize nişasta

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 tabletlik kutuda PVC/Al blister ambalaj.

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Zentiva Sağlık Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Büyükdere Cad. No:193 Levent 34394 Şişli-İstanbul

Tel : (0212) 339 39 00

Faks: (0212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI
215/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.05.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ