

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UNIRETIC 7.5 mg/ 12.5 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 film tablette;

Etkin madde:

Moeksipril hidroklorür 7,50 mg

Hidroklorotiyazid 12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat(inek sütü kaynaklı) 126,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Oval, konveks, bir yüzü çentikli, sarı renkli, bir yüzünde S/P, diğer yüzünde 712 yazılı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

UNIRETIC, yetişkinlerde esansiyel hipertansiyonun tedavisinde, moeksipril hidroklorür veya hidroklorotiyazid (HCTZ) monoterapisinden sonra ilave kan basıncı kontrolü gereken durumlarda endikedir.

Bu sabit doz kombinasyonu, aynı oranlarda verilen bireysel bileşenler ile kan basıncı stabilize edilmiş olan hastalarda endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

7,5 mg moeksipril hidroklorür ve 12,5 mg hidroklorotiyazidden oluşan kombinasyon ile kan basıncı stabilize edilmiş olan hastalar, günde bir kez sabahları, bir adet UNIRETIC

almalıdır.

Sabit doz kombinasyonları başlangıç tedavisinde tavsiye edilmemektedir. Bu nedenle, kan basıncı tek başına moeksipril ya da hidroklorotiyazid ile yeterince kontrol edilemeyen bir hastaya - hastanın kan basıncı, bu bileşenlerin aynı oranlarda verilen serbest kombinasyonu ile stabilize edildiği takdirde - moeksipril hidroklorür ve hidroklorotiyazidin sabit kombinasyonu verilebilir.

Uygulama şekli:

Oral yol ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği

UNIRETIC ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara verilmemelidir (kreatinin klirensi <40 ml/dk). Hafif veya orta düzeyde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (kreatinin klirensi >40 ml/dk ve <60 ml/dk) söz konusu sabit kombinasyon çok dikkatli uygulanmalıdır.

Ayrıca, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, tedavi eden hekimin böbrek fonksiyonunu da çok yakından izlemesi gerekir.

Ciddi karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Pediyatrik popülasyon

UNIRETIC çocuklara verilmemelidir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

UNIRETIC aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Etkin madde veya içerikte yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık olması durumunda
- Önceki ADE-inhibitörü tedavisine eşlik eden anjiyotik ödem geçmişi olanlarda
- Kalıtsal/idiyopatik anjiyotik ödemli hastalarda

- Renal arter stenozu (bilateral veya anatomik veya fonksiyonel tek böbreğin stenozisi)
- Aliskiren ile tedavi gören diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk/1,73 m²) olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)
- Yakın zamanda böbrek transplantasyonu yapılmış olanlar
- Böbrek fonksiyonlarında ciddi bozukluk (kreatinin klirensi < 40 ml/dk)
- Ciddi karaciğer yetmezliği
- Anüri
- Önemli hemodinamik aortik veya mitral kapakçık stenozu
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Refrakter hipokalemi, hiponatremi, hiperkalsemi ve semptomatik hiperürisemi
- Gebelikte (bkz. bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon)

Hayatı tehdit edici anaflaktik reaksiyon riskinden kaçınmak için ADE inhibitörleri aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Diyaliz veya poli-(akrilonitril, natrium-2-metilallilsülfonat) yüksek-taşma-membranlı hemofiltrasyon boyunca
- Dekstran sülfatlı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi boyunca
- Böcek zehirlenmelerine (örneğin; arı veya yaban arısı sokması) karşı desensitizasyon tedavileri boyunca

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Moeksipril hidroklorür aşağıda belirtilen hasta gruplarında özellikle dikkatle kullanılmalıdır:

- Klinik olarak ciddi serum elektrolit bozukluğu olan
- Düşük immün yanıtı sahip
- Kollajen vasküler hastalığı olan (lupus eritematozus, skleroderma gibi)
- Beraberinde immün sistemi baskılayan ilaç (kortikosteroid, sitostatik ajanlar, antimetabolitler) veya allopurinol, prokainamid, lityum kullanımı olan hastalar.
- ADE inhibitörü tedavisine başlandığında aşağıdaki hasta gruplarında dikkatli kan basıncı takibi yapılmalı ve laboratuvar incelemeleri sık bir şekilde takip edilmelidir.
- Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatinin klirensi 40- 60 ml/dk)
- Ciddi hipertansiyon, renal hipertansiyon

- Kardiyak yetmezlik
- Tuz ve/veya sıvı eksikliğinde
- 65 yaşından büyük hastalar

Melanom dışı cilt kanseri

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

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

Hipotansiyon:

Moeksipril hidroklorür/HCTZ özellikle tedavinin başlangıcında başdönmesi, zayıflık hissi ve görmede bulanıklık semptomları ile seyreden kan basıncında ciddi düşümlere neden olabilir. Nadiren senkop görülebilir. Moeksipril ve hidroklorotiyazid verilen hastaların %8'inde semptomatik hipotansiyon görülmüştür ve hastaların yaklaşık %1'inde tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Komplike olmayan hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadirdir ve genellikle uzun süreli diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusmanın sonucu olarak hacim ve/veya tuz kaybı olan hastalarda oluşabilir. Hacim ve/veya tuz kaybı moeksipril hidroklorür/HCTZ ile tedaviye başlamadan önce düzeltilmelidir.

Böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği konjestif kalp rahatsızlığı olan hastalarda, ADE inhibitör tedavisinin sebep olduğu aşırı hipotansiyon oligüri veya azotemi ya da nadiren akut renal bozukluk ve mortalite ile ilişkilendirilebilir. Böyle hastalarda moeksipril hidroklorür tedavisinin başlatılması ve her doz artırılması yakın medikal gözlem altında olmalıdır.

Hipotansiyon meydana geldiğinde, hastaya sırtüstü yatar pozisyonu verilmeli ve gerekiyorsa i.v sodyum klorür solüsyonu infüzyonu uygulanmalıdır. Moeksipril hidroklorür/HCTZ tedavisine genellikle kan basıncı ve sıvı hacmi normale döndüğünde devam edilebilir.

Moeksipril 7,5/hidroklorotiyazid 12,5 mg tedavisi ile aşırı kan basıncı düşüşü yaşanan hastalarda moeksipril 3,75/hidroklorotiyazid 6,25 mg dozlarında verilebilir.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile çift yönlü blokajı monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon riskinde artışa neden olur (4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/Renin-Anjiyotensin sisteminin çift yönlü blokajı ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Moeksipril/HCTZ ve Renin-Anjiyotensin Sistemini etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir.

Renal vasküler hipertansiyon:

ADE inhibitörü tedavisi başlanmadan önce böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Moeksipril hidroklorür ile tedavi olan renal vasküler hipertansiyonlu hastalarda böbrek yetmezliği ve şiddetli hipertansiyon gelişmesi riski artar. Renal fonksiyon bozukluğu sadece serum kreatininindeki hafif değişikliklerle gözlenir. Renal arter stenozu durumlarında (bilateral veya anatomik veya fonksiyonel tek böbreğin stenozu) ADE inhibitörleri kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

ADE inhibitörlerinin renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe etmesinin bir sonucu olarak, hassas bireylerde böbrek fonksiyonlarında değişiklikler gelişebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivitesine bağlı ciddi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda; moeksipril hidroklorür de dahil ADE inhibitörleri ile tedavi, oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut renal bozukluk ve/veya mortaliteye neden olabilir.

Öncesinde böbrek vasküler rahatsızlığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle moeksipril hidroklorür ile birlikte diüretik kullanıldığında genellikle minör veya geçici olarak kan üre nitrojeni ve serum kreatininde artış gelişebilmektedir. Bu durum, geçmişinde böbrek bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Moeksipril hidroklorür/HCTZ dozunun azaltılması ve/veya diüretik kesilmesi gerekebilmektedir.

Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 40 – 60 ml/dk veya serum kreatinin >1,2 mg/dl ve <1,8 mg/dl) olan hastalarda: mevcut moeksipril hidroklorür/HCTZ doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Daha şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda, tiazidler yerine loop diüretikleri tercih edilir, moeksipril hidroklorotiyazid önerilmez.

(bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Klinik ilişkili proteinüri (protenüri >1g/d):

Proteinüri özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya moeksipril hidroklorürün yüksek dozlarında ortaya çıkabilmektedir.

Anjiyonötiködem:

ADE-inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda, özellikle ilk bir hafta, yüz, dudaklar, mukoz membranlar, dil, glottis veya larinks ve ekstremitelerde anjiyonötik ödem geliştiği bildirilmiştir. Fakat çok nadir vakalarda şiddetli anjiyoödem ADE inhibitörlerle uzun dönemli tedavide bile gelişebilir. Tedavi derhal kesilmeli ve antihipertansif başka sınıf bir ilaç ile tedavi edilmelidir. Plasebo kontrollü deneylerde, moeksipril hidroklorür/HCTZ ile tedavi edilen hastaların %0,5'inden daha azında anjiyoödem veya yüz ödemi gösteren semptomlar meydana gelmiştir. Bu vakaların hiçbirinde hayati tehlike gözlenmemiştir.

Anjiyonötik ödem dil, glottis veya larinkste gelişmişse; havayolu kapanması oluşabilir ve bu durum fatal olabilir. Acil tedavi olarak kortikosteroid, H₁-reseptör antagonisti ve H₂ reseptör antagonistlerinin intravenöz uygulamasını içermelidir. Yukarıda bahsedilen tedavi ile hastanın durumu düzeltilemezse, EKG izlenmesi ile epinefrin intravenöz olarak yavaşça uygulanır.

ADE inhibitör tedavisi ile ilgili C1-inaktivatör eksikliğine bağlı kalıtsal anjiyonötik ödem durumunda, tedaviye ek olarak C1-inaktivatör uygulanmalıdır.

Ayrıca, intübasyon veya trakeotomi düşünülmelidir.

(bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler)

İntestinal anjiyonötik ödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda intestinal anjiyonötik ödem rapor edilmiştir. Bu hastalarda bulantı ve kusma ile eşlik eden/etmeyen karın ağrısı görülmüştür. Bazı vakalarda yüzde anjiyonötik ödem geçmişi önceden bildirilmemiştir ve C1-esteraz seviyesi normaldir. İntestinal anjiyonötik ödem, abdominal CT-scan, ultrason veya ameliyat ile teşhis edilir. ADE inhibitörleri kesildiğinde semptomlar ortadan kalkmaktadır. Karın ağrısı şikayeti olan ADE-inhibitör tedavisi gören hastaların ayırıcı tanısına intestinal anjiyonötik ödem de dahil edilmelidir.

Hamilelik:

ADE inhibitörü ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Devam eden ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olmaması durumunda, gebe kalmayı planlayan hasta için gebelikte kullanımda güvenlik profili belirlenmiş olan alternatif antihipertansiyon tedavisine

geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde ADE-inhibitörü hemen kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.6. Gebelik).

Öksürük:

Bir ADE inhibitörüyle tedavi sırasında kuru ve non prodüktif öksürük olabilir; öksürük tedavinin kesilmesinden sonra kaybolur. Moeksipril ve hidroklorotiyazid kombinasyonu ile yapılan kontrollü deneylerde; bu kombinasyon ile tedavi edilen hastaların %5'inde ve plasebo verilen hastaların %2'sinde öksürük görülmüştür.

Yaşlılarda:

Klinik olarak normal renal ve hepatik fonksiyonlara sahip yaşlı hastaların (65 yaşından büyük) moeksiprilat C maks ve EAA değerleri gençlerinkinden daha yüksektir. Moeksipril hidroklorür/HCTZ ile mevcut verilere göre normalde doz ayarlamasına gerek yoktur. Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince renal fonksiyon değerlendirilmesi önerilmektedir.

Serum elektrolit dengesizlikleri:

Moeksipril ile yapılan klinik deneylerde, hipertansif hastaların yaklaşık %2,6'sında kalıcı hiperkalemi (serum potasyum >5,4 mEq/l) meydana gelmiştir. ADE inhibitörlerine bağlı olarak hiperkaleminin gelişmesi için risk faktörleri; böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve potasyum tutucu diüretikler, potasyum suplemanları ve/veya tuz yerine geçen potasyum içeren maddelerin konkomitant kullanımını kapsamaktadır. Bu maddeler moeksipril hidroklorür/HCTZ ile birlikte (eğer kullanılacaksa) dikkatle kullanılmalıdır.

Tiyazid diüretik tedavisi; hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz ile ilişkilendirilmiştir. Hipokalemi riski en fazla, karaciğer sirozu olan hastalarda, hızlı diürez geçiren hastalarda, yetersiz miktarda oral elektrolit alan hastalarda ve kortikosteroid veya ACTH ile konkomitant tedavi uygulanan hastalarda görülür. Moeksipril hidroklorür/HCTZ ile yapılan klinik çalışmalarda, moeksipril ve hidroklorotiyazid'in serum potasyum düzeyi üzerinde karşı dengeleyici etkisi olduğu gösterilmiştir; ki böylece, bu kombinasyonun, serum potasyum üzerine net olarak bir etkisi olmayacaktır. Ancak, hastalar, hekimlerine danışmadan potasyum suplemanları veya potasyum içeren tuz yerine geçen maddeleri kullanmamalıdır.

Klorür açığı genellikle hafif düzeydedir ve sadece olağandışı koşullarda (karaciğer hastalığı veya böbrek rahatsızlığı) özel bir tedavi gerektirir. Ödemli hastalarda dilusyonel hiponatremi

görülebilmektedir. Uygun tedavi yöntemi; hiponatreminin hayati olabileceği bazı ender durumlar haricinde, tuz verilmesinin yerine su alımının kısıtlanmasıdır. Aktüel tuz depleksiyonu durumunda, yerine geçecek tedavi tercihe bağlıdır. Kalsiyumun vücuttan atılması tiazidler ile azalır. Uzun süreli tiazid tedavisi sırasında birkaç hastanın paratiroid bezinde hiperkalsemi ve hipofosfatemiye bağlı patolojik değişiklikler görülmüştür. Daha ciddi hiperparatiroidizm komplikasyonları (böbrek taşı oluşumu, kemik rezorpsiyonu ve peptik ülser oluşumu gibi) görülmemiştir.

Tiyazidler magnezyumun üriner yolla atılmasını artırabilir ve bu durum hipomagnezemiye yol açabilir. Tiyazid diüretikleri kullanan hastalarda, sıvı veya elektrolit dengesizliğe bağlı klinik belirtiler gözlenir. Ağız kuruluğu, susama, halsizlik, uyuşukluk, uyuklama, huzursuzluk, kas ağrıları veya kramplar, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklar, sıvı veya elektrolit dengesizliğini gösteren belirtilerdir.

Diğer metabolik rahatsızlıklar:

Tiazid diüretikleri, glukoz toleransını düşürebilir ve kolesterol ile trigliseritlerin serum düzeylerini yükseltebilir. Bu etkiler genellikle önemsizdir. Tiazid diüretiklerin, bazı hastalarda hiperürisemi ve/veya gut oluşumu ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu etkinin doza bağlı olduğu sanılmaktadır.

Cerrahi ve Anestezi:

Hipotansiyona neden olan ajanlarla cerrahi veya anestezi gerçekleştirilen hastalarda, moeksipril hidroklorür kompanse edici renin salımını bloke edecektir. Bu mekanizma sonucu gelişen hipotansiyon hacim genişletilmesi ile düzeltilebilmektedir (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler)

Nötropeni/Agranülositoz:

Diğer ADE inhibitörleri, komplike olmayan hastalarda nadiren, fakat daha sık olarak sistemik lupus eritematozus veya skleroderma gibi kollajen-vasküler hastalığına sahip böbrek rahatsızlığı olan hastalarda agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna sebep olmaktadır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, moeksipril hidroklorürün, kaptopril ile benzer oranlarda agranülositoza neden olmadığını göstermek için yetersizdir. Buna rağmen diğer ADE inhibitörlerinde görüldüğü üzere, moeksipril verilen hastalarda şiddetli nötropeni (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$) vakalarına rastlanmamıştır. Kollajen vasküler rahatsızlığı olan hastalarda, özellikle hastalığa böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik ediyorsa lökosit

sayımının izlenmesi gerekmektedir.

Lupus:

Tiazid diüretiklerinin sistemik lupus eritamatozusu alevlendirdiği ve aktive ettiği raporlanmıştır.

Akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu:

Sülfonamid grubu olan hidroklorotiyazid, akut geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomuyla sonuçlanan kendine özgü bir reaksiyona neden olabilir. Belirtiler ilaç alındıktan sonraki ilk birkaç saatten, sonraki haftaya kadar akut olarak görme keskinliğinin azalması veya göz ağrısı şeklinde başlayabilir. Tedavi edilmeyen akut açı kapanması glokomu kalıcı görme kaybına yol açabilir. İlk tedavi mümkün olduğunca hızlı şekilde hidroklorotiyazid tedavisinin kesilmesidir. Göz içi basıncının kontrol edilemediği durumda acil tıbbi veya cerrahi tedaviler düşünülmelidir. Sülfonamid veya penisilin allerjisi öyküsü, akut açı kapanması glokomu gelişmesi için risk faktörleri arasında yer almaktadır.

Etnik durum:

Siyah derili hastalarda ADE inhibitörleri antihipertansif olarak daha az etkilidir. Bu hastalar daha yüksek anjiyoödem riski taşırlar.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin (RAS) çift yönlü blokajı:

Renin-Anjiyotensin Sisteminin anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile çift yönlü blokajı monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi riskinde artışa ve böbrek fonksiyonlarında değişikliğe (akut böbrek yetmezliği gibi) neden olur. Moeksipril hidroklorür ve Renin-Anjiyotensin Sistemini etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Aliskiren ile tedavi gören diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Laktoz:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviye ediciler:

Moeksipril serum potasyumunu artırabilir; çünkü aldosteron salgısını azaltmaktadır. Yukarıda belirtildiği üzere, moeksipril ve hidroklorotiyazid serum potasyumu üzerinde karşı dengeleyici etkiye sahiptir; ve bu nedenle serum potasyum üzerinde hiçbir etkisi görülmeyecektir. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid, triamteren) veya potasyum takviye ediciler, hiperkalemi riskini artırabilir. Bu nedenle, bu tip ajanların birlikte kullanımını gerekli ise, dikkatle uygulanmalı ve hastanın serum potasyum düzeyi izlenmelidir.

Lityum:

Lityum tedavisi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda artmış serum lityum seviyeleri ve toksisite sendromları raporlanmıştır. Tiyazid diüretikleri ile birlikte kullanım lityum toksisite riskini artırabilir ve halihazırda artmış lityum toksisite riskini güçlendirebilir. Moeksipril hidroklorür /HCTZ ile lityum kullanımı önerilmez, ancak kombinasyon zorunlu ise, serum lityum seviyelerinin dikkatlice izlenmesi gereklidir.

Anestezik ilaçlar:

Moeksipril hidroklorür/HCTZ belirli anestezik ilaçların hipotansif etkisini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/Antipsikotikler:

Tiyazid diüretikleri ile tedavi gören hastalarda ortostatik hipotansiyon görülebilir.

Antihipertansif ajanlar:

Moeksipril hidroklorür/HCTZ'un hipotansif etkisi artabilir. Tiazid diüretiklerin, beta blokerler ile birlikte uygulanması hiperglisemi riskini artırır. Tiazid diüretikler, diazoksidin hiperglisemik etkisini artırabilir.

Allopurinol, sitostatik veya immünosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid:

Bu maddelerin, moeksipril hidroklorür/HCTZ ile birlikte uygulanması, lökopeni riskinin artmasına yol açabilir ve elektrolit depleksiyonunu, özellikle de hipokalemiyi yoğunlaştırabilir. Tiazid diüretiklerin kullanılması, allopurinole karşı hipersensitivite oranını artırabilir.

Non-Steroid Anti-enflamatuar İlaçlar:

Non-steroidal anti enflamatuar ilaçlar moeksipril hidroklorür/HCTZ'in diüretik, natriüretik ve

antihipertansif etkilerini azaltabilir. Bundan başka, non-steroidal anti enflamatuarlar ve ADE inhibitörleri, serum potasyumunda artış üzerinde aditif etki ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden olabilmektedir. Bu etkiler geçicidir ve özellikle de böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkar.

Antasidler:

ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımında azalmaya neden olabilir.

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler, moeksipril hidroklorür/HCTZ'in antihipertansif etkilerini azaltabilir; istenilen etkinin sağlandığından emin olmak için hastalar dikkatle izlenmelidir.

Alkol:

Alkol hipotansif etkiyi arttırır.

Gıda:

Gıdalar, ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltabilir.

Antidiyabetik ajanlar:

Tiazid diüretiklerin ve ADE inhibitörlerinin, diyabetik ajanlarla (oral ajanlar ve insülin) birlikte kullanımı söz konusu olduğunda antidiyabetik ajanın dozajının ayarlanması gerekebilir. Olası bir renal fonksiyon yetmezliğinden dolayı, metformin tedavisi sırasında, HCTZ, laktik asidoz riskini artırabilir.

D Vitamini ve kalsiyum tuzları:

Tiazid diüretiklerin D vitamini veya kalsiyum tuzlarıyla birlikte uygulanması serum kalsiyum düzeylerindeki artışı potansiye edebilir.

Tuz:

Tuz, moeksipril hidroklorür/HCTZ'in antihipertansif etkisini hafifletebilir.

Yüksek dozlarda salisilatlar:

Yüksek dozda salisilat, hidroklorotiyazidin merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturduğu toksik etkiyi potansiye edebilir.

Kaliüretik diüretikler (furosemid gibi), glukokortikoidler, ACTH, karbenoksolon, amfoterisin

B, penisilin G, salisilatlar veya laksatiflerin suistimali:

Tiazid diüretiklerin, bu ajanlar ile birlikte kullanımı, elektrolit deplesyonunu, özellikle de hipokalemiyi yoğunlaştırabilir.

Kas gevşeticiler, nondepolarizasyon:

HCTZ'nin, kas gevşeticiler ile birlikte kullanılması, tubokurarın gibi maddelerin kas gevşetici etkisini potansiyelize edebilir ve etki süresini uzatabilir (anestezide UNIRETIC kullanıldığına dair bilgi verilmelidir).

Antikolinergik ajanlar:

Tiazid diüretiklerin biyoyararlanımı, antikolinergik ajanlar (atropin, biperidon gibi) sayesinde artırılabilir; bunun nedeni gastrointestinal motilitede ve mide boşalım hızındaki azalmadır.

Katekolaminler (epinefrin gibi):

Hidroklorotiyazidin katekolaminler ile birlikte uygulanması, katekolaminlerin etkinliğini azaltabilir.

Sitostatik ajanlar (siklofosfamid, fluorourasil, metotreksat):

Sitostatik ajanların kullanımı, hidroklorotiyazidin kemik iliği üzerindeki toksisitesini artırabilir ve özellikle de granülositopeniye yol açabilir.

Torsades de Pointes'e neden olan non-antiaritmik ilaçlar (astemizol, bepridil, eritromisin IV, halofantrin, sultoprid, terfenadin, vinkamin gibi) ve Torsades de Pointes'e neden olan antiaritmik ilaçlar:

HCTZ, hipokalemiye bağlı Torsades de Pointes riskini artırabilir.

Dijital glikozitler:

Dijital glikozitlerin etkinliği ve yan etkileri, potasyum ve/veya magnezyum yetersizliğinin birlikte bulunmasıyla potansiyelize olabilir.

Metildopa:

Hidroklorotiyazid ve metildopanın birlikte kullanımı hemolitik anemiye yol açabilir.

Kolestipol/kolestiramin:

Anyonik reçine değişimi bulunması halinde hidroklorotiyazid absorpsiyonu zayıflar. Tek bir doz kolestiramin veya kolestipol reçineleri hidroklorotiyazidi bağlar ve gastrointestinal

sistemdeki absorpsiyonunu sırasıyla %85-%43 oranında azaltır.

Amantadin:

Tiazid diüretiklerin uygulanması, amantadin'e bağlı advers etki riskini artırabilir.

İyotlu kontrast maddeler:

Özellikle yüksek dozda iyotlu kontrast maddeler, HCTZ, akut renal yetersizlik riskini artırabilir.

Altın:

Enjektabl altın (sodyum aurotiyomalat) ile beraber ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda ender olarak nitritoid reaksiyonlar (semptomlar yüzde flushing, bulantı, kusma ve bayılmaya neden olabilen hipotansiyondur) bildirilmiştir.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin (RAS) çift yönlü blokajı:

Renin-anjiyotensin Sisteminin anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile çift yönlü blokajı monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi riskinde artışa ve böbrek fonksiyonlarında değişikliğe (akut böbrek yetmezliği gibi) neden olur. Moeksipril hidroklorür ve Renin-Anjiyotensin Sistemini etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir.

Diyabetli hastalarda aliskiren ve moeksipril hidroklorür birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk/1,73 m²) olan hastalarda aliskiren ve moeksipril hidroklorür birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitörü ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Devam eden ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olmaması durumunda, gebe kalmayı planlayan hasta için gebelikte kullanımda güvenlik profili belirlenmiş olan alternatif antihipertansiyon tedavisine geçilmelidir.

Gebelik dönemi

UNIRETIC gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik döneminde ADE-inhibitörü ve tiazid diüretikleri kullanılıyorsa hemen kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır.

ADE inhibitörleri:

ADE inhibitörleri plasentayı geçer ve hamile kadınlarda fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörü alımını takiben teratojenite riskine dair epidemiyolojik kanıtlar kesin olmamakla birlikte riskte küçük bir artış göz ardı edilemez.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü tedavisine maruz kalmanın insan fötotoksitesitesi (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidromniyos, kafatası kemikleşmesinde gerileşme, ölüm) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) arttırdığı bilinmektedir. Oligohidramniyoza eşlik eden uzuv kontraktürü, kraniyofasial deformasyonlar, hipoplastik akciğer gelişimi ve intrauterin büyüme geriliği bildirilmiştir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ADE inhibitörüne maruz kalınması durumunda, böbrek fonksiyonları ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilmektedir. Rahimde ADE-inhibitörüne maruz kalan bebekler hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmelidir. Oligüri, kan basıncı ve renal perfüzyon desteği ile tedavi edilmelidir.

Hidroklorotiyazid:

Hidroklorotiyazidle, hamilelik süresince özellikle ilk trimesterde sınırlı deneyim vardır. Hayvan deneyleri yetersizdir. Hidroklorotiyazid plasentayı geçer.

Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması nedeniyle, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımı fötoplental dolaşımı tehlikeye atabilir ve sarılık, elektrolit dengesinde bozukluk ve trombositopeni gibi fötal ve neonatal etkilere yol açabilir.

Hidroklorotiyazid hastalığın seyri üzerinde olumlu etkisi olmadan, plazma hacminin azalması ve plasental hipoperfüzyon riski nedeniyle gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel ödem için kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid, başka tedavilerin kullanılamayacağı nadir durumlar dışında hamile kadınlardaki esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Moeksipril hidroklorür+ hidroklorotiyazid alan kadınlar, hamile kaldıkları zaman fetusa olası zararlar konusunda bilgilendirilmelidirler.

Laktasyon dönemi

ADE inhibitörleri:

Emzirme döneminde moeksipril hidroklorürün kullanılabilmesine dair hiçbir bilgi bulunmadığı için emzirme döneminde kullanımı önerilmez. Özellikle yeni doğan ya da erken doğan bebeklerin emzirme döneminde, kullanım açısından kanıtlanmış güvenilirlik profiline sahip daha iyi bir alternatif tercih edilir.

Hidroklorotiyazid düşük oranlarda anne sütüne geçmektedir. Yenidoğanda/infantta anne sütü ile maruz kalınan hidroklorotiyazidin etkisi bilinmemektedir. Emzirme süresince tiyazidler süt salgılanmasında azalma hatta baskılanma ile ilişkilendirilmiştir.

Emzirmenin bırakılması veya moeksipril hidroklorür+hidroklorotiyazid tedavisine devam edilmemesi kararı emzirmenin çocuk için faydası ve kadın için tedavinin faydasına göre verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu ilacın, araç kullanma kabiliyeti üzerine etkilerine dair herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç sürerken veya makineleri kullanırken, bazen baş dönmesi veya halsizlik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki listede sıralandırılmış olup, sıralamada kullanılan sıklık dereceleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

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).

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Sküamöz hücreli karsinom)

Seçilen yan etkilerin tanımı

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Yaygın olmayan: Anemi, nötropeni, eozinofili, trombositopeni (özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu veya kollajenozis olanlarda ya da allopurinol, prokanamid veya immunsupresif ilaç kullananlarda)

Seyrek: Hemokonsantrasyon (HCTZ kaynaklı)

Çok seyrek: Pansitopeni, agranülositoz

*Ayrıca bakınız d¹⁾

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah kaybı, kilo kaybı

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Depresyon, konfüzyon, anksiyete, sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Seyrek: Konvülsiyon, yorgunluk, parestezi, denge bozukluğu, uyku hali, uyku bozuklukları, karıncalanma hissi veya tat alma duyusunda değişiklik veya geçici tat alma kaybı, parezi (HCTZ kaynaklı artmış hipokalemi)

Çok seyrek: Geçici iskemik atak, iskemik stroke

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme, gözyaşı üretiminde azalma (HCTZ kaynaklı)

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Miyokardiyal infarktüs, anjina pectoris, ritm bozuklukları, taşikardi, çarpıntı

*Ayrıca bakınız c¹⁾

Vasküler hastalıkları*

Yaygın: Hipotansiyon

Yaygın olmayan: Senkop

Çok seyrek: Emboli (Özellikle damar yetmezliğinden şikayetçi yaşlı hastalarda, yüksek HCTZ dozundan kaynaklanan), tromboz, vasküler kolaps

*Ayrıca bakınız c²⁾ d²⁾

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları*

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Glottis veya larinks kapsayan fatal havayolu tıkanmasını içeren**
anjiyonörotik ödem, bronşit

Seyrek: Sinüzit, farenjit, rinit gibi solunum sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Pulmoner infiltrasyon, astım, bronkospazm, pulmoner ödem (muhtemelen
HCTZ'e karşı alerjik reaksiyon sebebi ile)

*Ayrıca bakınız c³⁾ d³⁾

**Tedavi için ayrıca bakınız c³⁾

Gastrointestinal hastalıkları*

Yaygın olmayan: Sindirim bozuklukları, üst abdominal rahatsızlık, dispepsi, diyare,
konstipasyon, meteorizm, kusma, bulantı

Çok seyrek: Pankreatit, ileus, stomatis, glositis, ağız kuruluğu

*Ayrıca bakınız d⁴⁾

Hepato-bilier hastalıkları*

Seyrek: Karaciğer enzimlerinde ve/veya serum bilirubin değerlerinde artış

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik ikter, karaciğer fonksiyon bozuklukları

*Ayrıca bakınız c⁴⁾

Deri ve derialtı doku hastalıkları*

Yaygın olmayan: Anjiyonörotik ödem** (dudak, yüz ve/veya ekstremiteleri içeren), ürtiker,
kaşıntı, alerjik deri reaksiyonları (örn. ekzantem)

Çok seyrek: Stevens-Johnson sendromu, ekfoliyatif dermatit, kutanöz lupus eritematozus
(HCTZ ile), toksik epidermal nekroliz, pemfigus, eritema multiforme, deride kızarıklık

*Ayrıca bakınız c³⁾ c⁵⁾ d⁵⁾

**Ayrıca bakınız c³⁾ Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Anjiyonörotik
ödeme sebep olan havayolu tıkanmasının tedavisi için tavsiyeler

Kas iskelet sistemi bozuklukları

Seyrek: Kas krampları (HCTZ kaynaklı artmış hipokalemi), miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri, oligüri, azotemi

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği, proteinüri

Akut böbrek yetmezliği, moeksipril hidroklorür de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit (bakteriyel olmayan)

Üreme sistemi hastalıkları

Seyrek: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan: Yorgunluk

Seyrek: Halsizlik

Çok seyrek: Susuzluk

Araştırmalar*

Yaygın olmayan: Hemoglobin konsantrasyonunda azalma, hematokrit sayımında azalma, lökosit veya platelet sayımında azalma (özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda)

Seyrek: Serum üre (kan üre nitrojen) ve serum kreatinin artışı, hiperkalemi, hiponatremi (özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda), artmış proteinüri, artmış bilirubin, artmış karaciğer enzimleri

*Ayrıca bakınız c⁶⁾

c. Bu bölüm bireysel ciddi ve /veya sıklıkla karşılaşılan yan etkilerin karakterizasyonu veya bazı vakaların raporları olması durumundaki bilgileri içerir.

İlave olarak spesifik yan etkilerin oluşmaması için alınması gereken önlemler veya spesifik yan etkilerin oluşması durumunda yapılması gerekenler aşağıda belirtilmiştir.

c¹⁾ Kardiyak hastalıkları

Hidroklorotiyazidin sebep olduğu hipokalemi sonucu olabilecek EKG değişiklikleri ve kardiyak ritim bozuklukları.

c²⁾ Vasküler hastalıkları

Risk gruplarında moeksipril hidroklorürün hipotansiyona sebep olduğu görülmüştür (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Moeksipril hidroklorürden kaynaklanan

semptomatik hipotansiyon başdönmesi, güçsüzlük hissi, terleme, görmede bulanıklık, nadiren de bilinç kaybına (senkop) sebebiyet verebilir.

İskemik kalp hastalığı, aort stenozu (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar) ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı hipotansiyon miyokardiyal enfarktüs veya serebrovasküler kazaya sebep olabileceğinden, bu hastalarda kan basıncının dikkatlice izlenmesi tavsiye edilir. Aşırı hipotansiyon durumunda hasta supin pozisyonuna getirilmeli ve eğer gerekliyse intravenöz olarak sıvı verilmelidir. Uygun kan basıncına ulaşıldıktan ve sıvı hacmi yerine konulduktan sonra genellikle moeksipril hidroklorür tedavisine devam edilebilir.

c³) Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Moeksipril hidroklorür de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyonörotik ödem raporlanmıştır. Anjiyonörotik ödem dil, glotis veya larenksi içeren havayolu tıkanmasına bağlı olarak ölüme sebebiyet verebilir. Acil tedavi kortikosteroidlerin, H₁-reseptör antagonistlerinin ve H₂-reseptör antagonistlerinin intravenöz verilmesini içermelidir. Hastanın durumu yukarıda verilen tedaviler ile normale dönmezse EKG kontrolü yapılarak yavaşça intravenöz olarak epinefrin verilmelidir.

ADE inhibitör tedavisi nedeni ile C1-inaktivitör yetmezliğine bağlı kalıtsal anjiyonörotik ödem için ilave C1-inaktivitör verilmelidir.

Bundan başka intubasyon veya trektomi düşünülmelidir.

(bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

c⁴) Hepato-bilier hastalıkları

Karaciğer enzimlerinde belirgin bir artış olması ve sarılık durumunda, ADE inhibitörü tedavisi durdurulmalı ve hasta dikkatlice gözlenmelidir.

c⁵) Deri ve derialtı doku hastalıkları

ADE inhibitörü nedeni ile deride değişiklik ateş, miyalji, artralji, vaskülit, serozit ve laboratuvar değerlerinde değişikliğe (örneğin eozinofili, lökositosis ve/veya ESR ve/veya ANA titrelerinde artış) sebep olabilir. Deri reaksiyonları durumunda doktor tarafından incelenmeli ve eğer gerekli ise moeksipril hidroklorür tedavisi kesilmelidir.

c⁶) Araştırmalar

Manifest diabetes mellituslu hastalarda serum potasyum seviyelerinde artış gözlenmiştir.

ADE inhibitörü alan hastalara potasyum desteği ve potasyum-tutucu diüretik dikkatle verilmelidir ve hastanın serum potasyum değeri sıklıkla izlenmelidir.

Hidroklorotiyazid:

Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, hiperkalsemi (hiperparatiroidizm ile ilgili olarak ileri teşhis zorunludur)

Seyrek: Hiperglisemi, hiperkolestrolemi, hipertrigliseridemi, hiperürisemi, artmış amilaz seviyeleri, hipo magnezemi, metabolik alkaloz, hipermagnezüri, glukozüri.

Önemli not: Yukarıda bahsedilen laboratuvar değerleri moeksipril hidroklorür tedavisinden önce ve belirli aralıklarla izlenmelidir. Serum elektrolit, serum kreatinin ve kan değerleri kısa aralıklar ile tedavinin başlangıcında ve riskli hastalarda (böbrek yetmezliği, kollajen hastalığı veya allopürinol, prokainamid, dijital glikozidleri, kortikosteroid, laktasif veya bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar alan hastalar) izlenmelidir.

d. Bu bölümde moeksipril hidroklorür ile bağlantısı henüz gözlenmese de, ADE inhibitörleri sınıfına ait yan etkilerden bahsedilmiştir.

d¹) Kan ve lenf sistemi hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında hemolisis/hemolitik anemi seyrek olarak G-6-PDH eksikliği ile ilişkilendirilmiştir, ADE inhibitörü tedavisi ile bağlantı kurulamamıştır.

d²) Vasküler hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavide Raynaud Hastalığının'da çok seyrek olarak artmış vasospazm gözlenmiştir.

d³) Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Diğer ADE inhibitörleri ile tedavide çok seyrek olarak eozinofilik pnömoni raporlanmıştır.

d⁴) Gastrointestinal hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem raporlanmıştır. Moeksipril hidroklorür için bugüne kadar intestinal anjiyoödem raporlanmamıştır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

d⁵) Deri ve derialtı doku hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavide çok seyrek psoriasiform deri bozulması, fotosensitivite, alopesi ve onkolizis gözlenmiştir.

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 (TÜFAM)'ne 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

Bugüne kadar doz aşımına ilişkin vaka bildirilmemiştir.

Doz aşımı belirtileri; ciddi hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve renal fonksiyon bozukluklarıdır. Moeksipril hidroklorürün aşırı dozda alınması durumunda tedavi için spesifik bir bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Yüksek doz alımından sonra, hastalar yakın gözlem altında tercihen yoğun bakım ünitesinde tutulmalıdırlar. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzenli izlenmelidir. Terapötik ölçümler semptomların özellikleri ve ciddiyetine bağlıdır. Yüksek doz alımı yakın zamanda gerçekleşmişse, alımı takiben ilk 1 saat içerisinde, absorban, sodyum sülfat veya gastrik lavaj gibi absorpsiyonu engelleyecek ve eliminasyonu hızlandıracak önlemler uygulanır.

Eğer hipotansiyon gerçekleşirse hastaya sırtüstü yatar pozisyon verilir ve vakit kaybetmeden tuz ve hacim takviyesi uygulanır. Anjiyotensin II ile ve/veya intravenöz katekolamin ile tedavi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bradikardi ve yaygın vagal reaksiyonlar atropin uygulanması ile tedavi edilmelidir. Gerekirse pacemaker kullanılabilir. Moeksiprilatın hemodiyaliz ile uzaklaştırılabileceğine dair bir bilgi henüz mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörü, diüretik kombinasyonları

ATC Kodu: C09BA13

Moeksipril hidroklorür:

Moeksipril; non-sülhidril, oral olarak alınabilen ve kuvvetli bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür.

ADE inhibitörlerinin hipertansiyon üzerindeki faydalı etkilerinin, temel olarak plazma renin-anjiyotensin aldosteron sistemini bastırmasından kaynaklandığı sanılmaktadır. Renin,

böbrekler tarafından sentezlenen ve dolaşım sistemine salınan endojen bir enzimdir; ve anjiotensinojeni, relatif olarak inaktif bir dekaeptit olan anjiotensin I'e dönüştürür. Anjiotensin I, daha sonra ADE tarafından bir peptidildipeptidaz olan anjiotensin II'ye dönüştürülür. Anjiotensin II, arteriyel vazokonstriksiyon ve kan basıncının arttırılmasından sorumlu kuvvetli bir vazokonstriktördür; aynı zamanda adrenal bezlerden aldosteron salgısının başlatılmasını sağlar. ADE inhibisyonu, anjiotensin II'nin plazma düzeyinin düşmesine neden olur; buna bağlı olarak da vazopresör aktivitesi azalır ve aldosteron salgılamasında azalma görülür. Sonuç olarak, sodyum ve sıvı kaybının yanı sıra, serum potasyum konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir. Anjiotensin II'nin renin salgısı üzerinde negatif geri besleyici etkisinin bulunmamasına bağlı olarak plazma renin aktivitesi artar.

ADE'nin bir diğer fonksiyonu da, kuvvetli vazodepresör peptid bradikininin inaktif metabolitlere indirgenmesidir. Böylece, ADE'nin inhibisyonuna bağlı olarak dolaşım sisteminin aktivitesi artar ve lokal kinin düzeyleri yükselir; bu da prostaglandin ve nitrik oksit sistemini harekete geçirerek periferel vazodilatasyona neden olur. ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisinin bu mekanizmaya katkıda bulunması mümkündür; ancak bir takım yan etkileri de bulunabilir.

Hipertansiyonlu hastalara moeksipril verilmesi, yatarken ya da ayaktaiken kan basıncının kısmen azalmasına neden olabilir; ancak kalp atışı hızında kompanse edici bir artış olmaz. Periferel arteriyel direnç azalır.

Böbrek kan akışı artmasına rağmen, glomerüler filtrasyon hızı genellikle aynı kalır.

İncelenen hastaların çoğunda, oral olarak moeksipril verilmesinden yaklaşık 1 saat sonra antihipertansif aktivitenin başladığı görülmüştür ve kan basıncına bağlı pik azalması 3. - 6. saatler arasında elde edilmiştir. Moeksipril'in maksimum antihipertansif etkinliği, tedavinin 4. haftasından sonra gözlenmiştir ve tedavi süresince 24 aya kadar etkinliği devam etmiştir.

Tavsiye edilen günlük tek dozda, moeksiprilin antihipertansif etkinliği doz uygulanmasından sonra en az 24 saat süreyle korunmuştur; ancak 24. saatteki etkisinin, doz uygulanmasından sonra 4. saatteki etkisine oranla oldukça küçük olduğu görülmüştür. Tedavinin aniden kesilmesinin, kan basıncının hızla artmasıyla bağlantısı bulunmamıştır.

Moeksipril, düşük renin hipertansiyonlu hastalarda bile etkilidir. İncelenen bütün ırklarda antihipertansif etkiler gözlenmiş olmasına rağmen, siyahi hipertansif hastaların, moeksipril monoterapisine karşı siyahi olmayan hastalara oranla daha az tepki verdiği anlaşılmıştır. Hidroklorotiyazid ilave edilince bu farkın ortadan kalktığı görülmektedir.

Hidroklorotiyazid:

Tiazidlerin antihipertansif etkisinin tam mekanizması bilinmemekle beraber, diüretik hidroklorotiyazidin antihipertansif bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. Elektrolit reabsorpsiyonunun distal renal tübüler mekanizmasına etki eder ve böylece sodyum ve klorürün vücuttan atılmasını yaklaşık eşit miktarlarda artırır. Natriürez, sekonder potasyum ve bikarbonat kaybına yol açar. Hidroklorotiyazidin diüretik etkisi dolaylı olarak plazma hacmini azaltır ve sonuç olarak plazma renin aktivitesi, aldosteron salgısı ve üriner potasyum kaybı artar; bunun yanı sıra serum potasyum düzeyi düşer. Renin-aldosteron ilişkisi anjiotensin ile düzenlenir. Bu nedenle, moeksipril hidroklorür gibi bir ADE inhibitörünün birlikte uygulanmasıyla; hidroklorotiyazid tedavisi sırasında görülen potasyum kaybının önüne geçilebilir.

Oral uygulamanın ardından, 2 saat içinde diürez başlar; pikler 3. - 6. saatler arasında gözlenir ve yaklaşık 6-12 saat sürer. Hidroklorotiyazidin antihipertansif etkinliği tedavinin başlangıcından sonraki 3-4 gün içinde kendini gösterir ve tedavinin kesilmesinden sonra 1 hafta süreyle devam eder.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

Moeksipril hidroklorür /Hidroklorotiyazid:

UNIRETIC'in olağan günlük dozu, 7,5 mg moeksipril hidroklorür / 12,5 mg hidroklorotiyazid veya 15 mg moeksipril hidroklorür / 25 mg hidroklorotiyazid'dir. 15 mg moeksipril hidroklorür /25 mg hidroklorotiyazid üzerindeki dozlar pek tavsiye edilmemektedir. Klinik bir deney, dozun günde 30 mg moeksipril hidroklorür / 50 mg hidroklorotiyazid'e çıkarılması

halinde, hipertansif etken maddesinin 15 mg moeksipril hidroklorür / 25 mg hidroklorotiyazid uygulanmasının ardından görülen hipertansif etkiyle kıyaslanabilir olduğunu göstermiştir.

Günde 25 mg hidroklorotiyazid ile kan basınçları yeterince kontrol altına alınan ancak bu rejim ile büyük miktarda potasyum kaybı yaşayan hastalar, UNIRETIC kombinasyon tedavisini uygulamaya başlarsa daha az elektrolit düzensizlik sağlanarak kan basıncı üzerinde aynı kontrol sağlanabilir.

Özel popülasyonlarda kullanım:

İzole sistolik hipertansiyonlu hastalar, ayrıca incelenmemiştir.

Moeksipril monoterapisi - diğer ADE inhibitörü tedavilerinde olduğu gibi - siyahi bireylerde siyahi olmayanlara oranla daha az etkilidir. Yine de, klinik deneylerde UNIRETIC ile tedavi edilen siyahi hastaların %6'sında, antihipertansif etken maddesinin tüm popülasyona oranla kıyaslanabilir olduğu anlaşılmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Her iki ilaç bir arada uygulandığında, moeksipril ve hidroklorotiyazidin farmakokinetik parametreleri değişmemiştir.

Emilim:

Bir önilaç olan moeksipril hidroklorür hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Moeksiprilin tek veya çoklu dozlarından sonra, moeksipril ve moeksiprilat için farmakokinetik parametreler benzerdir ve 3,75 mg ile 30 mg moeksipril doz aralığında doz ile orantılıdır.

Oral uygulamasının ardından, hidroklorotiyazid %60-80 oranında absorbe edilir.

Dağılım:

Moeksipril ve moeksiprilat, başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine kısmen bağlanmaktadır (%50 - 70). Bu nedenle, moeksipril ve moeksiprilat ile eş zamanlı uygulanan ilaçların, moeksipril ve moeksiprilat bağlanmasını klinik olarak önemli oranda engellenmesi olasılığı yoktur. Hidroklorotiyazid zahiri dağılım hacmi 3,6 – 7,8 l/kg'dır ve plazma proteini bağlama oranı için ölçülen değer %65'tir.

Biyotransformasyon:

Moeksiprilatın pik plazma konsantrasyonları yaklaşık ½-1 saat içinde saptanır ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 10 saat olarak hesaplanmaktadır. Bütün ADE inhibitörleri gibi, moeksiprilin terminal eliminasyon fazı uzun sürer; ki bu da ADE'ye bağlı ilacın yavaş

salımını göstermektedir.

Hidroklorotiyazid metabolize edilmez. Plazma düzeyleri en az 24 saat süreyle takip edildiğinde, plazma yarı ömrünün 5,6 – 14,8 saat arasında değiştiği gözlenmiştir. En azından, oral dozun %50 - 70'i, 24 saat içinde değişmeden böbrek tarafından atılmıştır.

Eliminasyon:

Moeksipril ve moeksipril metabolitleri, idrar ve dışkıyla atılır. Oral uygulamanın ardından, verilen dozun %52'si moeksiprilat olarak dışkıda bulunmuştur. Verilen dozun sadece %1-2'si değişmemiş moeksipril olarak idrarda görülür.

Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hidroklorotiyazid eliminasyon sürecinin yarı ömrü 21 saate uzamıştır.

Doğrusallık / Doğrusal Olamayan Durum:

Moeksipril ve moeksiprilatın farmakokinetik profili; hafif ile orta düzeyde renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalara, normal renal fonksiyona sahip hastalara oranla aynı dozajın tavsiye edilmesine imkan verir. Ciddi boyutta renal fonksiyon bozukluğu (kreatinin klirensi < 40 ml/dakika) olan hastalara moeksipril verilmemelidir.

Karaciğer sirozu olan hastalarda, moeksipril ve moeksiprilatın farmakokinetiği normal deneklere oranla büyük ölçüde değiştirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, güvenlik farmakolojisi ve validasyon kinetiği ile metabolizma üzerine yapılan geleneksel çalışmalardan elde edilen prelinik veriler, ilacın insanlar üzerinde olağandışı bir riski bulunmadığını göstermektedir. Olası tekrarlanabilir toksik etkiler için 4.3. ve 4.6. bölümüne bakınız.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1.Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek: Hafif magnezyum oksit, laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı), jelatin (sığırcı jelatini), krospovidon, magnezyum stearat

Film kaplama: Hipromelloz, hidroksipropilselüloz, makrogol 6000, magnezyum stearat, titanyum dioksit, ferrik oksit sarısı

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Orijinal ambalajında ve 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Kuru yerde ve ışıktan uzakta saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

UNIRETİC, blister içerisinde, 30 film tablet olarak ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve

'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik

Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma GmbH - ALMANYA lisansı ile ;

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

55020 – İlkadım/SAMSUN

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

28.01.2010-223/37

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.01.2010

Son yenileme tarihi : -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ :