KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
SİNORETİK FORT 20 mg/25 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin maddeler:

Lisinopril	20 mg
Hidroklorotiyazid	25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)	99,52 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM
Tablet
Beyaz renkli, yuvarlak, bir yüzü çentikli tablet.
Çentik, tabletin 2 eşit parçaya bölünmesini kolaylaştırmaktadır.

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
Primer Hipertansiyon
Normal doz günde bir defa alınan tek tablettir. Günde bir defa alınan tüm ilaçlarda olduğu gibi, SİNORETIK 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 arttırılabilir.

20 mg lisinopril + 12,5 mg hidroklorotiyazid'in yeterli kan basıncı kontrolünü sağlamadığı hastalarda hidroklorotiyazidin dozu yükseltilmek istendiğinde 20 mg lisinopril + 25 mg hidroklorotiyazid kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:
Oral yolla kullanılır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Tiyazidler böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda uygun diüretikler olmayabilir ve kreatin klirensi 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 klirensi >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.

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.

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,
- SİNORETİK FORT'un sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı. SİNORETİK FORT sakubitril/valsartan son dozundan sonra en az 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

- Herediter ya da idiyopatik anjiyo-ödemi olan hastalarda,
- Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 mL/dk.),
- Anürisi olanlarda hastalarda,
- Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda,
- SİNEROTİK ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m^2) olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1),
- Gebelikte kontrendikedir. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde (Bkz. Bölüm 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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).

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 (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). 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 dual 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 klirensinin 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 klirensi ≤80 mL/dk) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, ADE inhibitörleri ile tedaviye başlandıktan 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 diüretiğin 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, dekstransülfat 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 önlenebilir.

Hepatik bozukluk
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 ve (bazen) ölüme ilerleyen bir 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

anjiyotensin 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, 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
ADE inhibitörleri aldosteron salımını inhibe ettiğinden hiperkalemiye neden olabilir. Bu etki normal renal fonksiyona sahip hastalarda genellikle belirgin değildir. Ancak, böbrek yetmezliği, diyabeti olan hastalarda ve/veya potasyum takviyeleri (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler (örneğin spirinolakton, triamteren veya amlorid), serum potasyum değerinde artış ile ilişkili diğer ilaçları (örneğin, heparin, trimetoprim veya trimetoprim/sülfametaksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol) kullanan ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin-reseptör blokerleri kullanan hastalarda hiperkalemi gelişebilir. ADE inhibitörleri kullanmakta olan hastalarda potasyum tutucu

diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri dikkatle kullanılmalıdır ve serum potasyum düzeyi ve böbrek fonksiyonu izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5.).
Diyabetik 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 anjioödem 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 anjiyoödeme 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).

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırdığından kontrendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisi, SİNORETİK FORT'un son dozundan sonra en az 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır. SİNORETİK FORT ile tedavi, sakubitril/valsartan'ın son dozundan sonra en az 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem (örn. solunum sıkıntısının eşlik ettiği veya solunum sıkıntısı olmaksızın hava yolları veya dilde şişme) riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.5). Bir ADE inhibitörü kullanmakta olan hastaya rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlanacağı zaman dikkatli olunmalıdır.

Alerji veya bronşiyal astım hikayesi olan ya da olmayan hastalarda, tiyazid kullandıklarında aşırı duyarlılık 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, immünosüpresan tedavi gören, allopurinol ya da prokainamid ile tedavi edilen veya bu komplikasyon oluşturucu faktörlerin bir kombinasyonuna sahip kişilerde özellikle daha önceden gelen renal fonksiyon bozukluğu varsa, 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 siyah ırktan olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme neden olur.

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

Öksürük
ADE inhibitörleri kullananlarda öksürük bildirilmiştir. Tipik olarak öksürük inatçı ve nonprodüktif 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).

Koroidal efüzyon, akut miyopi ve sekonder açı kapanması glokomu
Sülfonamid veya sülfonamid türevi olan ilaçlar, görme alanı bozukluğu ile birlikte koroidal efüzyon, geçici miyopi ve akut açı kapanması glokomu ile sonuçlanan idiyosenkratik bir reaksiyona neden olabilir. Semptomlar, akut başlangıçlı azalan görüş keskinliği veya oküler ağrı içerir ve bu semptomlar tipik olarak ilaca başladıktan saatler veya haftalar içinde ortaya çıkar. Akut açı kapanması glokomu tedavi edilmezse kalıcı görme kaybına yol açabilir. Birincil tedavi, ilacın mümkün olan en kısa süre içerisinde kesilmesidir. İntraoküler basınç kontrol altına alınamazsa acil tıbbi veya cerrahi tedavilerin düşünülmesi gerekebilir. Sülfonamid ve penisilin alerjisi geçmişi, akut açı kapanması glokomu gelişimine yönelik bir risk faktörü olabilir.

Akut Solunum Toksisitesi
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere çok nadir ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Akciğer ödemi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar ila saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner bozulma ve hipotansiyonu içerir.ARDS tanısından şüpheleniliyorsa, SİNORETİK FORT geri çekilmeli ve uygun tedavi verilmelidir.Hidroklorotiyazid, daha önce hidroklorotiyazid alımını takiben ARDS yaşamış hastalara uygulanmamalıdır.

SİNORETİK FORT her bir tablette 99,52 mg laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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).

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar
ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırdığından kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).
ADE inhibitörlerinin rasekodotril, mTOR inhibitörleri (örn.sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).
Doku plazminojen aktivatörlerinin eşzamanlı kullanımı, anjiyoödem riskini arttırabilir.

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 klirensini 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 ikameleri ve serum potasyum düzeyini yükseltebilecek diğer ilaçlar
Tiyazid diüretiklerinin potasyum kaybına yol açan etkisi, genellikle lisinoprilin potasyum tutucu etkisi ile azaltılır. Serum potasyum düzeyi genellikle normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte, lisinopril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi meydana gelebilir. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri ya da potasyum içeren tuz ikamelerinin kullanımı, özellikle renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya diabetes mellitus hastalarında serum potasyum düzeyinde anlamlı bir artışa neden olabilir.

Lisinopril, trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu diüretiklere benzer şekilde hareket ettiği bilindiğinden, trimetoprim ve ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) gibi serum potasyum düzeyini artıran diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, SİNORETİK FORT'un yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmez. Eğer bu ilaçların SİNORETİK FORT ile eş zamanlı kullanımı gerekirse, dikkatle ve sık sık serum potasyum düzeyi izlenerek kullanılmalıdır (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 genellikle 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 arteryal 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 olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Diyabetik hastalarda insülin dahil diğer antidiyabetik ilaçların gereksinimleri artabilir, azalabilir veya değişmez.
Diazoksitin hiperglisemik etkisi tiyazidler tarafından arttırılabilir.

Amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) veya stimülan laksatifler
Potasyum kaybı ve hipokalemi ile ilişkilendirilmiş ilaçların (örneğin, diğer kaliüretik diüretikler, laksatifler, amfoterisin, karbenokzolon, salisilik asit türevleri), hidroklorotiyazidin potasyum tüketme etkisini güçlendirmesi beklenebilir.
Steroidler veya 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
Hidroklorotiyazidin emilimi kolestipol veya kolestiramin tarafından azaltılır. Bu yüzden sülfonamid diüretikleri, bu ajanların alınmasından en az 1 saat önce veya 4-6 saat sonra alınmalıdır.

Depolarizan olmayan kas gevşeticileri
Tiazidler, depolarizasyon yapmayan iskelet kası gevşetici maddelere (örn., tubokurarin) karşı cevabı artırabilir.

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

Sotalol
Tiyazidin tetiklediği hipokalemi, sotalolun tetiklediği aritmi riskini arttırabilir.

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

Siklosporin
ADE inhibitörleri ve siklosporinin birlikte uygulanması böbrek hasarı ve hiperkalemi riskini arttırır.
Serum potasyum düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir.
Siklosporin ile eş zamanlı tedavi, hiperürisemi ve gut tipi komplikasyon riskini arttırabilir.

Heparin
Heparin ile birlikte ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi gelişebilir. Serum potasyum düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir.

Lovastatin
ADE inhibitörleri ve lovastatinin birlikte uygulanması hiperkalemi riskini arttırır.

Sitostatikler, immünsupresanlar, prokainamid
Tiazidler, sitotoksik ilaçların (örneğin siklofosfamid, metotreksat) böbrekten atılımını azaltabilir ve miyelosupresif etkilerini güçlendirebilir. (bkz. Bölüm 4.4).

Amantadin
Tiazidler, amantadinin neden olduğu yan etki riskini artırabilir.

Alkol, Barbitüratlar veya Anestezikler
Postural hipotansiyon, eş zamanlı olarak alkol, barbitüratlar veya anestezik alımıyla şiddetlenebilir.

Araç ve makine kullanma becerisi
Lisinopril/hidroklorotiyazid kombinasyon ürünleri araç ve makine kullanımı üzerinde hafif-orta düzeyde bir etkiye sahip olabilir (bkz. Bölüm 4.7).

Özel populasyona ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik populasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
SİNORETİK FORT tedavisi sırasında gebe kalma olasılığı varsa, etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.
ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlilik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi
ADE inhibitörleri:
Gebelik boyunca kontrendikedir.

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 düşünülmüyorsa, gebe kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için ispatlanmış güvenlilik 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 fetotoksisitesine (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyoz ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 5.3). 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. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizmasına dayanarak, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanım fetoplasental perfüzyonla uyuşabilir 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/hidroklorotiyazidin bu dönemde kullanımına ilişkin bilgi bulunmadığı için emzirme döneminde lisinopril/hidroklorotiyazid önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da prematüre bebek emziriliyorsa güvenlilik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Hidroklorotiyazid:
Hidroklorotiyazid anne sütüne küçük miktarlarda geçer. Yoğun diüreze 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 fertiliteyi etkilemediğini ortaya çıkarmıştır (bkz. Bölüm 5.3) . İnsanlarda fertiliteye 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 (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek (<1/10.000), 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.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

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: Muhtemelen yüksek riskli hastalarda aşırı hipotansiyona ikincil miyokard enfarktüsü veya serebrovasküler olay (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.

Üreme sistemive 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 sedimantasyon hızında (ESR) artış, eozinofili ve lökositoz, döküntü, ışığa duyarlılık veya diğer dermatolojik belirtiler görülebilir.

Hidroklorotiyazid:
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Bilinmiyor: Sialadenit.
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar
Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Lökopeni, nötropeni/agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Bilinmiyor: Anoreksi, hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, hipokloremik alkalozis ve hipomagnezemi dahil), kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artış, gut.

Psikiyatrik hastalıklar
Bilinmiyor: Huzursuzluk, depresyon, uyku bozukluğu.

Sinir sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: İştah kaybı, parestezi, sersemlik hissi.

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Ksantopsi, geçici bulanık görüş, akut miyopi ve akut dar açılı glokom. Koroidal efüzyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Bilinmiyor: Vertigo.

Kardiyak hastalıklar
Bilinmiyor: Postural hipotansiyon.

Vasküler hastalıklar
Bilinmiyor: Nekrotizan anjitis (vaskülit, kütanöz vaskülit).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. bölüm 4.4.).

Bilinmiyor: Solunum sıkıntısı (pnömoni ve pulmoner ödem dahil).

Gastrointestinal hastalıklar
Bilinmiyor: Gastrik irritasyon, diyare, konstipasyon, pankreatit.

Hepato-bilier hastalıklar
Bilinmiyor: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık).

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Bilinmiyor: Fotosensivite reaksiyonları, döküntü, sistemik lupus eritematozus, kutanöz lupus eritematozus benzeri reaksiyonlar, kutanöz lupus eritematozusun reaktivasyonu, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar, toksik epidermal nekroliz.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Bilinmiyor: Kas spazmı, kas güçsüzlüğü.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Bilinmiyor: Böbrek disfonksiyonu, interstisyel nefrit.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Bilinmiyor: Ateş, güçsüzlük.

Seçilen yan etkilerin tanımı
Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağlı ilişki gözlemlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

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 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
Semptomlar
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.

Hidroklorotiyazid doz aşımının ilave semptomları şunlardır; artmış diürez, bilincin baskılanması (koma dahil), konvülsiyonlar, parezi, kardiyak aritmiler ve böbrek yetmezliği. Digitalis de uygulanmışsa, hipokalemi kardiyak aritmileri şiddetlendirebilir.

Tedavi
Doz aşımının önerilen tedavisi normal salin solüsyonunun intravenöz infüzyonudur. Eğer hipotansiyon görülürse, hasta supin sırt üstü 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.

Bradikardi veya yaygın vagal reaksiyonlar atropin uygulanarak tedavi edilmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Renin-anjiyotensin sistemine etkili ilaçlar, ADE inhibitörü kombinasyonları, ADE inhibitörü ve diüretik kombinasyonları
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
Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) etkili ajanlar

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 yaklaşık olarak 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.

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 (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (Cl): 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 (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 - 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 rng) 7,7'ye (5,7-10,5) yükselmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

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 biyoeşdeğerdir.

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 klirensi 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 klirense 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.

Tablo 1: Çoklu 5 mg doz uygulaması sonrası farklı böbrek hastası gruplarında lisinoprilin farmakokinetik parametreleri

Böbrek fonksiyonu Kreatinin klirensi 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 klirensi ile ortalama EAA sadece % 13 artarken, 5-30mL/dk kreatinin klirensi 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 klirensi 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 yolla alındıktan sonra 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
Lisinopril ve hidroklorotiyazid, hem ayrı ayrı hem de kombinasyon halinde kapsamlı klinik deneyimin elde edildiği ilaçlardır. Reçeteyi yazan için ilgili tüm bilgiler, Kısa Ürün Bilgisinin içerisinde verilmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol (E421)
Laktoz Monohidrat (inek sütü kaynaklı)
Mısır nişastası
Prejelatinize mısır nişastası
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler
Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.3. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

6.4. Ambalajın niteliği ve içeriği
30 tabletlik kutuda PVC/Al blister ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2025/502

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.11.2025
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ