KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İNHİBACE 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Silazapril.....5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz.....248.780 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir tarafında çentik, diğer tarafında DEVA5 yazısı bulunan kırmızımsı kahverengi renkli oval, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonları

İNHİBACE, esansiyel hipertansiyonun tüm evrelerinde ve renal hipertansiyonun tedavisinde endikedir. İNHİBACE ayrıca, kronik kalp yetmezliği tedavisinde, dijital ve/veya diüretiklerle birlikte endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

<u>Standart doz</u>

İNHİBACE günde bir kez verilmelidir. Yemek yemenin emilim üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı için, İNHİBACE yemekten önce veya sonra verilebilir. Doz daima günün yaklaşık aynı saatinde alınmalıdır.

<u>Özel doz talimatları</u>

<u>Esansiyel hipertansiyon</u>

Önerilen başlangıç dozu günde bir kez 1-1.25 mg'dır. Kan basıncı değerlendirilmeli ve doz kan basıncı yanıtına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. İNHİBACE'in normal dozu günde

bir kez 2.5 ile 5 mg arasındadır. Günde 5 mg İNHİBACE ile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamazsa; potasyum tutucu olmayan bir diüretiğin düşük dozu ile birlikte verilerek antihipertansif etki artırılabilir.

Renovasküler hipertansiyon

Bu hasta grubunda, esansiyel hipertansiyon vakalarına göre ACE inhibitörlerine yanıt olarak daha belirgin kan basıncı düşüşleri ile karşılaşılabileceğinden, tedaviye günde bir kez 0.5 mg ya da daha az İNHİBACE ile başlanmalıdır. İdame dozu bireysel olarak belirlenmelidir.

Diüretik kullanan hipertansif hastalar

Semptomatik hipotansiyon olasılığını azaltmak için, İNHİBACE tedavisine başlamadan 2-3 gün önce diüretik kesilmelidir. Daha sonra gerek duyulursa diüretik tedavisine devam edilebilir. Bu hastalarda önerilen başlangıç dozu günde bir kez 0.5 mg'dır.

Kronik kalp yetmezliği

Kronik kalp yetmezliği hastalarında, İNHİBACE dijital ve/veya diüretiklerle birlikte kullanılabilir. İNHİBACE tedavisine, hasta yakından takip edilerek, günde 0.5 mg ile başlanması önerilmektedir. Tolerans ve klinik tablo göz önünde bulundurularak bu doz, günlük minimum idame dozu olan 1 mg'a yükseltilmelidir. Hastanın yanıtı, klinik durumu ve toleransı göz önünde bulundurularak idame dozu, 1 mg-2.5 mg arasında düzenlenir. Normal koşullarda en yüksek günlük doz, bir kerede verilen 5 mg'dır. Klinik araştırma sonuçları, kronik kalp yetmezliği vakalarındaki silazaprilat klirensi ile kreatinin klirensi arasında korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Dolayısıyla, kronik kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyon bozukluğu vakalarında "Böbrek yetmezliği" başlığı adı altında belirtilen özel doz önerilerine uyulması gerekir.

Uygulama şekli:

İNHİBACE oral yolla, aç veya tok karnına bir bardak su ile alınır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda, kreatinin klirensi göz önünde bulundurularak daha düşük dozların kullanılması gerekebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Aşağıdaki doz şeması önerilmektedir:

Kreatinin klirensi	İNHİBACE başlangıç dozu	En yüksek İNHİBACE dozu
> 40 mL/dk	Günde bir kez 1 mg	Günde bir kez 5 mg
10-40 mL /dk	Günde bir kez 0.5 mg	Günde bir kez 2.5 mg
< 10 mL /dk	Önerilmemektedir.	

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu

Nadir durumlarda, karaciğer sirozu vakalarında silazapril kullanımına gerek duyulabilir. Belirgin hipotansiyon oluşabileceğinden, tedaviye 0.5 mg ya da daha düşük dozlar ile başlanmalı ve dikkatli olunmalıdır.

Hipertansiyonu olan yaşlılarda: İNHİBACE tedavisi günde bir kez 0.5-1.0 mg'lık bir dozla başlatılmalıdır. Daha sonra, İNHİBACE'in idame dozu bireysel tolerabilite ve yanıtla, klinik duruma göre ayarlanmalıdır.

Pediatrik popülasyon: Çocuklardaki etkinlik ve güvenirliği bilinmediğinden, silazaprilin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Hipertansiyon: İNHİBACE ile tedavi, günde bir kez 0.5 ila 1.0 mg arasında bir doz ile başlanmalıdır. Bundan sonra, idame dozu bireysel tolere, tepki ve klinik durumuna göre ayarlanmalıdır.

Kronik kalp yetmezliği: Önerilen 0.5 mg 'lık İNHİBACE başlangıç dozuna kesinlikle uyulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

İNHİBACE, silazapril maddesine, ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya diğer ACE inhibitörlerine aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

Diğer ACE inhibitörleri gibi İNHİBACE de, herediter veya idiyopatik anjiyoödem hikayesi olanlarda ve önceden ACE inhibitörleri ile tedaviye bağlı anjiyoödem hikayesi olanlarda kontrendikedir.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

İNHİBACE, diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, gebelikte ve laktasyon sırasında kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İNHİBACE, diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, aort stenozu ve diğer darlık-tıkanma patolojileri olan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek doz diüretik kullanmakta olan yaşlı kronik kalp yetmezliği vakalarında, önerilen 0.5 mg'lık İNHİBACE başlangıç dozuna kesinlikle uyulmalıdır.

Hamilelik

ACE inhibitörlerine hamilelik döneminde başlanmamalıdır. ACE inhibitör tedavisine devam edilmesi kesin olarak gerekli görülmediği sürece; hamile kalmayı planlayan hastalarda, hamilelikte kullanıma ilişkin güvenlik profili belirlenmiş olan alternatif antihipertansif tedavilere geçilmelidir. Hamilelik tespit edildiğinde, ACE inhibitörleri ile tedavi derhal durdurulmalı ve uygunsa, alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölümler 4.3 ve 4.6).

Semptomatik hipotansiyon: Bazı durumlarda; özellikle kusma, ishal, daha önceki diüretik tedavisi, düşük sodyumlu diyet ve diyaliz gibi; önemli miktarda sodyum ve su kaybının söz konusu olduğu vakalarda, ACE inhibitörü tedavisine bağlı semptomatik hipotansiyon bildirilmiştir. Akut hipotansiyon, hastayı sırtüstü yatırarak ve gerektiğinde serum fizyolojik ve benzeri replasman sıvıları verilerek tedavi edilmelidir. Sıvı replasmanı sonrasında İNHİBACE tedavisine devam edilebilir. Fakat eğer semptomlar devam ederse; doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında, ACE inhibitörlerine yanıt olarak kanbasıncında belirgin düşüş olabilir. Fakat kronik kalp yetmezliği vakalarına 0.5 mg İNHİBACE verilerek yürütülen klinik çalışmalarda, ilk doz sonrasında semptomatik hipotansiyon ile karşılaşılmamıştır.

Hipotansiyonun miyokardial veya serebral iskemiye sebep olduğu hastalarda, anjina pektoris veya serabrovasküler hastalıkta benzer önlemler alınmalıdır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı: Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek bozukluğu: Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kreatinin klirensine bağlı olarak daha düşük dozlara gereksinim duyulabilir (bkz. Bölüm 4.2 - Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler). Ciddi kalp yetmezliği veya tek ya da çift taraflı renal arter stenozlu hastalar gibi, renal fonksiyonu başlıca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda, İNHİBACE dahil ACE inhibitörleriyle tedavi, kan üre azotu ve/veya serum kreatinininde artışa neden olabilir. Bu değişiklikler İNHİBACE ve/veya diüretik tedavisinin kesilmesiyle genellikle düzelmesine rağmen; ciddi renal disfonksiyon vakaları ve nadiren akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Bu hasta popülasyonunda böbrek fonksiyonları tedavinin ilk haftalarında izlenmelidir.

Renal arter stenozu olan hastalarda, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu eferent arteriyol konstrüksiyonu aracılığıyla renal perfüzyonun sağlanmasına yardımcı olur. Bu nedenle, anjiyotensin II oluşumunun blokajı, ayrıca bradikinin olası artışı efferent arteriyoler vazodilatasyona neden olur. Bu etkinin sonucunda glomerüler filtrasyon basıncında azalma meydana gelir. Hipotansiyon bunun ötesinde renal perfüzyona da katkı sağlamaktadır.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerine etkili diğer ajanlarda olduğu gibi, silazapril tedavisi alan renal arter stenozlu hastalarda akut renal yetersizlik de dahil olmak üzere artan böbrek yetersizliği riski vardır. Tedavi sırasında bu hasta grubunda dikkatli olunmalıdır ve eğer böbrek yetmezliği gelişiyorsa silazapril tedavisi kesilmelidir.

Hipersensitivite/anjiyoödem

Anjiyoödem, tekrar eden %0.1-0.5 insidansıyla, ACE inhibitörleriyle bağdaştırılmıştır. ACE inhibitörleri kaynaklı anjiyoödem; ilacın kesilmesiyle ortadan kalkan, tekrarlayan yüzde şişlik epizotları veya acil tedavi gerektiren ve ölümcül olabilen akut orofaringeal ödem ve hava yolları tıkanıklığı olarak kendini gösterebilir. Değişken bir formu da, daha çok tedavinin ilk 24-48 haftasında ortaya çıkan bağırsak anjiyoödemidir. Anjiyoödem risk, siyah tenli olmayan hastalara oranla siyah tenli hastalarda daha yüksektir. ACE inhibitörleriyle ilişkili olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

ACE inhibitörlerinin, mTOR inhibitörü (örn. temsirolimus, everolimus) veya DPP-IV inhibitörü (örn. vildagliptin) tedavisi ile eş zamanlı kullanımı, anjiyoödem riskinin artmasına neden olabilir. ACE inhibitörü almakta olan bir hastada mTOR inhibitörü veya DPP-IV inhibitörü ile tedaviye başlanırken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği: Ender olarak, ACE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan hepatik nekroza ve bazen de ölüme kadar ilerleyebilen bir sendrom ile ilişkili olmuştur. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ACE inhibitörleri kullanan ve sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde anlamlı artışlar olan ve asidi olan hastalar, ACE inhibitörüne son vermeli ve uygun bir medikal izlemeye alınmalıdır.

Serum potasyumu: Özellikle böbrek yetmezliği vakalarında ve/veya birlikte uygulanan potasyum-tutucu diüretikler (özellikle aldosteron antagonistleri) veya potasyum yerine koyma tedavisi ile serum potasyum seviyesi artmaktadır. Dolayısıyla, bu tür ilaçlar da tedaviye eşlik edecekse, İNHİBACE'e başlandıktan sonra dozları azaltılmalı, serum potasyumu ve böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi / anestezi: ACE inhibitörlerinin, tansiyon düşürücü etkisi olan anestezik ilaçlarla birlikte kullanılması arteriyel hipotansiyon oluşturabilir. Bu durum ortaya çıkarsa, intravenöz infüzyon ile volüm artırılması ile düzeltilebilir.

Hemodiyaliz/anafilaksi: İlgili mekanizma tam olarak tanımlanmasa da, silazapril dahil ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, poliakrilonitrit metalil sülfat yüksek akım membranı (örn.AN69) veya LDL aferezi ile hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun hayatı tehdit eden şoku da kapsayan anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonların provokasyonuna neden olacağına dair bulgular vardır. Bu nedenle; bu tip hastalarda yukarıda bahsedilen tipteki diyaliz membranlarından sakınmalıdır. ACE inhibitörleri kullanırken, arı zehiri için desensitizasyon tedavisi gören hastalarda da anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir. Bu yüzden desensitizasyon tedavisine başlamadan önce silazaprile ara verilmelidir. Ayrıca, bu durumda silazaprilin yerine beta blokör kullanılmamalıdır.

Diyabet: Diyabetli hastalara ACE inhibitörü verilmesi oral hipoglisemik ilaç veya insülinin kan şekeri düşürücü etkisini özellikle renal yetmezliği olan hastalarda potansiyalize edebilir.
Bu hastalarda kan-glukoz düzeyi izlenmelidir.

Nötropeni: Nötropeni ve agranülositoz, ACE inhibitörü kullanan, özellikle böbrek yetmezliği veya kollajen vasküler hastalığı olan ve immünosupresif tedavi gören hastalarda seyrek olarak görülür. Bu hastalarda periyodik olarak lökosit sayımı yapılması önerilir.

Aort stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati: ACE inhibitörleri, obstruktif kardiyak hastalığı (örneğin mitral stenoz, aort stenoz, hipertrofik kardiyomiyopati) olanlarda dikkatli kullanılmalıdır çünkü kalp debisi sistemik vazodilatasyonu dengelebilecek kadar yükselemez ve bu sebepten şiddetli hipotansiyon riski vardır.

Laktoz intoleransı: Laktoz monohidrat içermesinden dolayı, kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malobsorbsiyonu bulunan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Etnik farklılık: Siyah ten rengine sahip hastalarda ACE inhibitörleri daha az etkilidir. Bu hastalar aynı zamanda anjioödem açısından da daha fazla risk taşırlar

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lityum

Lityum ve ACE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı sonucunda serum lityum konsantrasyonlarında revesibl bir yükselme ve toksisite rapor edilmiştir. Tiazid diüretikleri ile lityumun eş zamanlı kullanılması da lityum toksisitesini artırabileceği gibi ACE inhibitörleriyle birlikte kullanılması sonucu oluşmuş lityum toksisite riskini de yükseltir.

Silazapril ile lityumun eşzamanlı kullanılması önerilmemekle beraber, birlikte kullanımın zorunlu olduğu durumlarda dikkatli kullanılmalı ve serum lityum düzeyi düzenli olarak gözlenmelidir.

Diğer antihipertansif ajanlar

İNHİBACE kan basıncını düşüren diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında, aditif bir etki gözlemlenebilir.

Aliskiren

ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Potasyum tutucu diüretikler, Potasyum takviyesi ve/veya Potasyum içeren tuzlar

Serum potasyum değerleri genellikle normal limitler içerisinde seyretmesine karşın bazı hastalarda silazapril kullanımına bağlı olarak hiperkalemi görülebilir. İNHİBACE ile birlikte kullanılan potasyum tutucu diüretikler (örneğin; spironolakton, triamteren veya amilorid) ve potasyum ilaveleri, özellikle böbrek yetmezliği vakalarında serum potasyumunu artırabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5). Bu sebeple, yukarıda sözü edilen ilaçlar ile silazaprilin eş zamanlı kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4) Ancak, bu ilaçlar hipokalemi

tedavisi için kombine uygulanacakları zaman, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyinin sık aralıklarla izlenmesi gerekmektedir

Diüretikler (Tiazid ve/veya loop diüretikleri)

Önceki yüksek doz diüretik tedavisi ile sıvı kaybı görülebilir ve silazapril tedavisine başlanması, hipotansiyon riski oluşturabilir (bkz. Bölüm 4.4) Hipotansiyon riski, tuz alınımının azaltılması ve hacmin artırılması suretiyle diüretik kullanımının kesilmesi veya clizapril tedavisine düşük dozla başlanması ile azaltılabilir. İNHİBACE ve furosemid veya tiazidler arasında anlamlı herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşmesi bildirilmemiştir.

Anjiyotensin-reseptör antagonistleri

ACE inhibitörleri ve anjiotensin-reseptör blokerleri ile eş zamanlı kullanımı tek bir renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ajanı kullanımı ile karşılaştırıldığında hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve kötüleşen böbrek fonksiyonu (akut böbrek yetmezliği dahil) sıklığı artmıştır. Çift blokaj (örn ACE-inhibitörü ile anjiotensin II reseptör antagonistinin kombine kullanılması) ayrı ayrı böbrek fonksiyonu, potasyum düzeyleri ve kan basıncı yakından takip edilerek kişiye göre sınırlandırılmalıdır.(bkz.Bölüm4.4).

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Aneztezikler/ Narkotikler

Bazı anestezik medikal ürünler, trisiklik antidepresanlar ve/veya antipsikotik ilaçlar ile ACE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, kan basıncının beklenenden fazla düşmesine sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) (Aspirin dahil) ≥3 g/gün

Diğer ACE inhibitörleriyle olduğu gibi, İNHİBACE'in non steroid antiinflamatuar bir ilaçla (örneğin, asetilsalisilik asitin antiinflamatuvar dozları, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ) birlikte kullanımı, İNHİBACE'in antihipertansif etkisini azaltabilir. Bu etki, NSAID kullanımından önce İNHİBACE tedavisi yapılan hastalarda ortaya çıkmamaktadır.

ACE inhibitörleri ve NSAİİ'nin birlikte kullanılması, özellikle azalmış böbrek fonksiyonu olan hastalarda, akut böbrek yetmezliği de dahil böbrek fonksiyonlarında bozulma ve serum potasyum düzeylerinde artışa sebep olabilir. Bu ilaçların kombinasyonu, özellikle de yetişkin hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar, kombine kullanımın başlamasından sonra, periyodik olarak yeterli miktarda hidrate edilmeli ve renal fonksiyonları izlenmelidir.

mTOR İnhibitörleri

ACE inhibitörlerinin, mTOR inhibitörü (örn. temsirolimus, everolimus) terapisi ile eş zamanlı kullanımı, anjiyoödem riskinin artmasına neden olabilir. (bkz. Bölüm 4.4)

Sempatomimetikler

Sempatomimetikler, ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Antidiyabetikler

Epidemiyolojik çalışmalar, ACE inhibitörleri ile antidiyabetik ilaçların (insülin, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı kullanılmasının, kan glikoz değerini düşürme etkisini artırabileceği ve sonuç olarak hipoglisemi riski oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bu fenomen ayrıca, kombine tedavinin ilk haftalarında ve renal yetmezliği olan hastalarda bu etkinin oluşma ihtimalinin daha yüksek olduğunu da göstermiştir.

Altın içeren preparatlar

ACE inhibitörleri ile eş zamanlı olarak enjektabl altın (sodyum aurothiomalate) tedavisi gören hastalarda, seyrek olarak Nitritoid rekasiyonları (yüz kızarması, bulantı, kusma ve hipotansiyon semptomlarını içeren) rapor edilmiştir.

Diğerleri

İNHİBACE, digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksinin plazma konsantrasyonlarında artışla karşılaşılmamıştır. İNHİBACE nitratlar, kumarin antikoagülanlar ve H_2 reseptör blokörleri ile birlikte kullanıldığında klinikte anlamlı herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi:

Birinci trimester için **C**, ikinci ve üçüncü trimester için **D**'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

İNHİBACE'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

İNHİBACE gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

İNHİBACE ile deneyim olmamasına karşın, diğer ACE inhibitörlerinin gebe kadınlarda oligohidramnioz ve neonatal hipotansiyon ve/veya anüriye neden olduğu bilinmektedir. Gebe kadınlara fetusa zarar potansiyeli konusunda bilgi verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik teşhis edildiğinde İNHİBACE tedavisi durdurulmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İNHİBACE'in insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İNHİBACE emziren annelerde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Özellikle tedaviye yeni başlandığında baş dönmesi ve halsizlik gibi etkilerin ortaya çıkabileceği araç ve makine kullanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

a) Güvenlik profili

ACE inhibitörü kullanan hastalarda ilaca bağlı en sık görülen advers etki öksürük, deri döküntüsü, renal disfonksiyondur. Kadınlarda ve sigara içmeyen kişilerde öksürük daha sık gözlenmiştir. Öksürüğü tolere edebilen hastalarda, tedaviye devam edilmesi uygun bulunmaktadır. Bazı durumlarda ise dozun azaltılması gerekebilir.

Tedavinin kesilmesine neden olacak şiddetteki ilaca bağlı yan etkiler, ACE inhibitörü alan hastaların % 5'inden daha az kısmında görülmektedir.

b) Advers etki listesi

Silazapril ve/veya diğer ACE inhibitörlerinin kullanımına bağlı klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası verilerden elde edilen advers reaksiyonlar aşağıda belirtilmiştir. Sıklık tahmini toplam 7171 hastanın katıldığı silazapril klinik çalışmasında her bir advers etkiyi raporlayan hasta oranına göre yapılmıştır. Silazapril klinik çalışması sırasında gözlenmeyen ancak ACE inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak veya pazarlama sonrası bildirilen vaka raporları 'seyrek' olarak sınıflandırılmıştır.

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem (yüz, dil, dudak, larenks, gastrointestinal sistemi içerebilir)

Seyrek: Anafilaksi, Lupus benzeri sendrom (vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar, elektrolit sedimentasyon oranında artış, eozinofili, lökositoz gibi belirtileri içerebilir)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Seyrek: Serebral iskemi, geçici iskemik atak, iskemik inme, periferal nöropati

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyokardiyal iskemi, anjina pektoris, taşikardi, palpitasyon

Seyrek: Miyokard infarktüsü, aritmi

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, postural hipotansiyon. Hipotansiyon belirtileri senkop, güçsüzlük, baş dönmesi ve görme bozukluğu olabilir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne, bronkospazm, rinit

Seyrek: İntersitisyel akciğer hastalığı, bronşit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, aftöz stomatit, iştah artışı, diyare, kusma

Seyrek: Glossit, pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları

Seyrek: Yüksek karaciğer fonksiyon testleri (transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz, gama GT) ve nekrozlu veya nekrozsuz kolestatik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, makülopapüler döküntü

Seyrek: Psoriasiform dermatit, psoriasis, liken planus, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz pemfigoid, pemfigus, kaposi sarkomu, vaskulit/purpura, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi, onikoliz.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji, artralji,

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Renal bozukluk, akut renal yetmezlik, kan kreatinin artışı, kan üre atışı, hiperkalemi, hiponatremi, proteinüri, nefrotik sendrom, nefrit.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: İmpotans

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk,

Yaygın olmayan: Aşırı terleme, al basması (flushing) asteni, uyku bozukluğu

c) Seçilmiş advers olayların açıklanması

Hipotansiyon ve postural hipotansiyon özellikle risk altındaki hastalarda tedavinin başlangıcında veya doz artışına bağlı görülebilir.

Renal hasar ve böbrek yetmezliği büyük olasılıkla şiddetli kalp yetmezliği, renal arter stenozu, önceden böbrek hastalığı var olan hastalarda veya volüm açığı olan kişilerde meydana gelir.

Hiperkalemi daha çok potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviyesi kullanmakta olan hastalarda ortaya çıkar.

Serebrovasküler hastalığı olan kişilerde ACE inhibitörlerine bağlı seyrek olarak raporlanan serebral iskemi, geçici iskemik atak ve iskemik şok hipotansiyonla ilişkili olabilir. Benzer biçimde, iskemik kalp hastalığı olan kişilerde miyokard iskemisi hipotansiyona bağlı olabilir.

Plasebo alan hastalardaki baş ağrısı insidansı ACE inhibitörü kullanan hastalara göre daha yüksek olmasına karşın en sık raporlanan advers olaydır.

<u>Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması</u>

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: 0800 314 0008; faks: 03122183599)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerde 160 mg'a varan tek doz İNHİBACE uygulamalarının bile kan basıncı üzerinde istenmeyen bir etki yaratmadığı saptanmıştır.

Hastalardaki doz aşımı konusunda sınırlı veri bulunmaktadır. Aşırı doz ACE inhibitörü kullanımına ilişkin semptomlar hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyon, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürüktür.

Doz aşımı %0.9'luk intravenöz infüzyon NaCl çözeltisi ile tedavi edilir. Eğer hipotansiyon gerçekleşirse hasta şok pozisyonuna yerleştirilmelidir Eğer uygun durumdaysa, anjiotensin II infüzyon ve / veya damar içine katekolaminler ile tedavi de kabul edilebilir. Kalp pili terapisi, tedavi-dirençli bradikardi için endikedir. Hayati işaretler, serum elektrolitleri ve kreatinin konsantrasyonları sürekli izlenmelidir.

Gerekli görüldüğünde, İNHİBACE'in aktif formu olan silazaprilat, hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri

ATC kodu: C09AA08

Etki mekanizması: İNHİBACE (silazapril), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak, inaktif anjiyotensin I'in güçlü bir vazokonstrüktör olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü engelleyen, spesifik ve uzun etkili bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüdür. Önerilen dozlarda, İNHİBACE'in hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği hastalarındaki etkisi 24 saate kadar devam eder. Normal böbrek fonksiyonlu vakalarda, İNHİBACE tedavisi sırasında serum potasyumu genellikle normal sınırlarda seyreder. İNHİBACE ile birlikte potasyum tutucu diüretik kullanmakta olan hastalarda potasyum seviyeleri yükselebilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Klinik etkililik çalışmaları:

<u>Hipertansiyon</u>

İNHİBACE, ayakta ve yatar pozisyondaki sistolik ve diyastolik kan basıncında, genellikle ortostatik özellik göstermeksizin düşüş sağlar. Renal hipertansiyonda ve esansiyel hipertansiyonun tüm evrelerinde etkilidir. İNHİBACE'in antihipertansif etkisi, genellikle doz alımından sonraki ilk saat içinde ortaya çıkar ve maksimum etki dozlamadan sonra üç ile yedi saat arasında gözlenir. Genel olarak, kalp atım hızı değişmez. Refleks taşikardi oluşmaz, ancak kalp atım hızında küçük ve klinik açıdan önemi olmayan değişiklikler oluşabilir. Bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkisi, ilaç alım dönemi sonuna doğru azalabilir.

İNHİBACE'in antihipertansif etkisi, uzun süreli tedavi boyunca devam eder. İNHİBACE'in birden kesilmesinden sonra kan basıncında ani bir yükselme gözlenmemiştir. Klinikte gözlenen belirgin kan basıncı düşüşüne karşın, orta ya da ileri derecede böbrek yetmezliği bulunan hipertansiyonlu hastalarda, İNHİBACE tedavisi glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımını genel olarak değiştirmemektedir.
Diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, siyah ırkta silazaprilin kan basıncını düşürücü etkisinin siyah olmayan ırklara göre daha az olabileceği ileri sürülmektedir. Ne var ki, yanıtlardaki ırk çeşitliliği artık silazapril hidroklorotiyazid ile kombine kullanıldığında daha belirgindir.
Kronik kalp yetmezliği
Kronik kalp yetmezliği hastalarında, aktive olan renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi genellikle sistemik vazokonstriksiyona, su ve tuz retansiyonuna yol açmaktadır. İNHİBACE, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar ve diüretik ve/veya dijital kullanmakta olan kalp yetmezliği hastalarında sistemik vasküler direnci (afterload) ve pulmoner kapiller wedge basıncını (preload) düşürerek, yetmezlikteki kalbin yükünü azaltır. Buna ek olarak, bu hastaların egzersiz toleransında belirgin bir artış ve yaşam kalitesinde gelişme sağlar. Hemodinamik ve klinik etkiler hemen ortaya çıkar ve kalıcı olur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Silazapril yüksek oranda emilir ve hızla aktif şekli olan silazaprilata dönüşür. İNHİBACE alınmasından hemen önce yemek yenmesi emilimi biraz geciktirir ve çok hafif azaltır, ancak bunun terapötik yönden önemi yoktur.
Dağılım ve Biyotransformasyon:
Silazaprilin plazma proteinlerine bağlanma oranı %20-%30'dur ve küçük bir dağılım hacmine (20-30 litre) sahiptir. Oral silazapril alındığında aktif şekil olan silazaprilatın biyoyararlanımı, idrarda saptanmasına dayanarak, yaklaşık %60'tır. Maksimum plazma konsantrasyonları ilaç alındıktan sonra iki saat içinde saptanır ve doz ile doğrudan orantılıdır.
Eliminasyon:
Silazaprilat böbreklerle değişmeden atılır ve günde bir doz İNHİBACE alınması ile efektif yarılanma-ömrü dokuz saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma silazaprilat konsantrasyonları, böbrek fonksiyonları

normal olanlara göre daha yüksektir, çünkü kreatinin klirensi düşük olduğu için ilacın klirensi de azalır. Tam böbrek yetmezliği olan hastalarda hiç eliminasyon olmaz, ancak hemodiyaliz hem silazapril, hem de silazaprilat konsantrasyonlarını belirli bir seviyeye kadar indirir. Yaşlarına göre böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda, plazma silazaprilat konsantrasyonları genç hastalara göre %40 kadar yüksek ve klirensi %20 kadar düşük olabilir.
Karaciğer yetmezliği: Benzer farmakokinetik değişiklikler, orta derecede ve ağır karaciğer sirozu olan hastalarda da görülür.
Kronik kalp yetmezliği: Kronik kalp yetmezliği vakalarında, silazaprilat klirensi ile kreatinin klirensi arasında korelasyon vardır. Dolayısıyla, böbrek fonksiyon bozukluğu vakalarında daha ileri bir doz ayarlamasına gerek duyulmaz (bkz. Bölüm 4.2 – Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel gibi konvensiyonel çalışmalara dayanan preklinik veriler, silazprilin insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermektedir.
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör grubu ilaçların geç dönem fötal gelişim üzerindeki advers etkileri indüklediği ve böylelikle fötal ölümlere ve konjenital etkilere (özellikle kafatası) yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, fötotoksisite, rahimiçi gelişme geriliği ve patent duktus arteriozus (PDA) da gözlemlenmiştir. Bu gelişimsel anomalilerin bir kısmının ACE inhibitörlerinin fötal renin-anjiyotensin sistemine direkt etkisinden kaynaklanmaktadır. Diğer bir etki ise maternal hipotansiyonun ve fötal plasental kan akımı ve fötüsa oksijen/besin iletimindeki azalmanın yol açtığı iskemiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz
Mısır nişastası
Hidroksipropilmetil selüloz 3 cp
Talk
Sodyum stearil fumarat
<u>Film kaplama maddeleri:</u>
Hidroksipropilmetil selüloz 6 cp
Talk

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İNHİBACE, blister ambalaj içerisinde 28 tabletlik paket büyüklüğünde satışa sunulmuştur.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

F. Hoffmann-La Roche Ltd. Basel / İsviçre adına

DEVA Holding A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL

Tel : 0 212 692 92 92

Fax : 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

217/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ