Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/10/aceprix-plus-5-mg-12-5-mg-30-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/C09BA08

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEPRİX® PLUS 5 mg / 12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Silazapril (5.22 mg silazapril monohidrat'a eşdeğer)	:	5 mg
Hidroklorotiyazid	:	12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat	:	114.890 mg
Sodyum stearil fumarat	:	2.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Pembe renkli oval, tek tarafı çentikli film tablettir (çentiğin amacı yalnızca yutmak için tabletin kırılmasını kolaylaştırmaktır, tabletin eşit dozlara bölünmesi için değildir).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ACEPRİX® PLUS, esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;
Yetişkinler için standart doz: ACEPRİX® PLUS dozu günde bir kez bir tablettir. Yemek yemenin emilim üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığından ACEPRİX® PLUS yemeklerden önce ya da sonra verilebilir. Doz daima günün yaklaşık aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:

ACEPRİX® PLUS oral yolla, aç veya tok karnına bir bardak su ile alınır. Tabletler kırılmadan ve çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda diüretik tedavisi gerektiğinde, silazapril ile birlikte kullanılmak üzere tiyazid grubu bir diüretik yerine bir kıvrım (loop) diüretiği tercih edilir; bu nedenle şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar için ACEPRİX® PLUS önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Standart dozlarda ADE inhibitörü kullanan karaciğer sirozlu hastalarda hipotansiyon görülebileceğinden, silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte kullanımı sırasında doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği henüz belirlenmemiş olduğundan, ACEPRİX® PLUS'ın çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Farmakokinetik veriler yaşlı hastalarda silazapril ve hidroklorotiyazidin klerensinin azaldığını göstermekle birlikte klinik çalışmalarda, uygulanan silazapril ve hidroklorotiyazidin etkinlik ve tolerabilitesinin yaşlı ve genç hipertansif hastalarda benzer olduğu gözlenmiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ACEPRİX® PLUS,

- Silazapril veya diğer ADE inhibitörlerine, hidroklorotiyazid veya diğer tiyazid diüretiklerine, sülfonamidlere veya ACEPRİX® PLUS'ın bileşimindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Daha önce bir ADE inhibitörü tedavisine bağlı anjiyonörotik ödem gelişmiş hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyonörotik ödemi olan hastalarda,
- Anürisi olan veya böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dk/1,73 m^2) olan hastalarda,
- Gebelikte kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aort stenozu/hipertrofik kardiyomiyopati:
Şiddetli hipotansiyon riski ve kalp debisinin sistemik vazodilatasyonu dengelemek için artamaması nedeniyle, ACEPRİX® PLUS aort stenozu olan ya da obstrüktif kalp hastalığı (örn. mitral stenoz, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

Hipertansiyon tedavisi alması gereken karaciğer sirozlu ancak asidi bulunmayan hastalarda silazapril küçük dozlarda başlanmalı ve belirgin hipotansiyon meydana gelebileceğinden çok dikkatli olunmalıdır. Asidi olan hastalarda ise silazapril tavsiye edilmemektedir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan ya da progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda, sıvı-elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden, ACEPRİX® PLUS dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar yakından izlenmelidir.

Nötropeni:
ACEPRİX® PLUS tedavisi sırasında nadir nötropeni olguları bildirilmiştir. Kolajen vasküler hastalığı ve böbrek bozukluğu olan hastalarda düzenli aralıklarla lökosit sayımı yapılması düşünülmelidir.

Böbrek yetmezliği:
ACEPRİX® PLUS kreatinin klerensi 30 ml/dak/1.73 m^2'den küçük olan hastalarda kontrendikedir, Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda silazapril'in dozu kreatinin klerens değerine göre ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda normal tıbbi tedavinin parçası olarak potasyum ve klor düzeyleri takip edilmelidir.

ADE inhibitörleri, renoprotektif etkilere sahip olsalar da belirtilen sebeplere bağlı olarak renal perfüzyonda azalma sonucu böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir: bilateral renal arter stenozu, şiddetli konjestif kalp yetmezliği, hacim kaybı, hiponatremi veya yüksek doz diüretik kullanımı ve NSAİİ'ler ile tedavi. Diüretik tedavisinin geçici olarak durdurulması veya kesilmesi, ADE inhibitörleri ile tedavinin çok düşük dozlarla başlatılması ve doz titrasyonunun gerçekleştirilmesi önleyici tedbir olarak uygulanabilir.

Renal arter stenozu olan hastalarda, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin aktive edilmesi, efferent arteriyollerin büzülmesi ile renal perfüzyonun bozulmamasını sağlar. Bu sebeple, anjiyotensin-II formasyonunun bloke edilmesi, bradikinin formasyonunda artışa sebep olmak suretiyle afferent arteriyollerde vazodilatasyon oluşmasına ve glomerüler filtrasyon basıncında azalmaya sebep olur. Hipotansiyon, renal perfüzyonun azalmasına katkıda bulunur (bkz. Bölüm 4.4. "Hipotansiyon"). Renin-anjiyotensin sistemine etki eden diğer ajanların kullanımında olduğu gibi, silazapril ile renal arter stenozu tedavisi sırasında da akut renal yetmezlik de dahil renal yetmezlik riskinde artış görülebilir. Bundan dolayı, bu hastalarda tedavi sırasında dikkatli olunmalıdır. Eğer renal yetmezlik görülürse, tedavi sonlandırılmalıdır.

Hemodiyaliz / anafilaksi:
İlgili mekanizma tam olarak tanımlanmasa da, silazapril dahil ADE 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 anafilaksi / anafilaktoid reaksiyonların provakasyonuna neden olacağına dair bulgular vardır. Bu nedenle, bu tip hastalarda yukarıda bahsedilen tipteki diyaliz membranlarından sakınmalıdır.

ADE 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.

Serum potasyumu:
Hidroklorotiyazidin hipokalemik etkisi silazaprilin etkisi ile genellikle zayıflar. Klinik çalışmalarda Silazapril+HCTZ kullanan hastalarda hiperkalemi nadir olarak gözlenmiştir. Hiperkalemi gelişmesi için risk faktörleri böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve Silazapril+HCTZ tedavisi sırasında potasyum tutucu diüretiklerin, potasyum ilavelerinin ve/veya potasyum içeren tuzların kullanılmasıdır (bu maddeler ACEPRİX® PLUS tedavisi sırasında dikkatli olarak kullanılmalıdırlar). Bu risk faktörlerinin varlığında serum potasyum düzeylerinin sık aralıklarla izlenmesi önerilebilir.

Semptomatik hipotansiyon:
ADE inhibitörleri, özellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde şiddetli hipotansiyona sebep olabilir. İlk doz hipotansiyonu daha çok, renovasküler hipertansiyon veya renal hipoperfüzyonun diğer sonuçları, sodyum veya hacim deplesyonu, veya diğer vazodilatörlerle daha önce tedavi ile renin-anjiyotensin sistemi aktive edilmiş hastalarda görülür. Bu koşullar, özellikle ciddi kalp yetmezliği ile eş zamanlı olarak bulunabilir.
ADE inhibitörleri ile tedavi anjina pektoris veya serebrovasküler bozukluğu olan hastalarda, aşırı hipotansiyon miyokardiyal enfarktüs veya serebrovasküler olay ile sonuçlanabileceğinden yakın tıbbi denetimi altında başlatılmalıdır.
Akut hipotansiyon, hastayı sırtüstü yatırarak ve gerektiğinde serum fizyolojik ve benzeri replasman sıvıları verilerek tedavi edilmelidir. Sıvı replasmanı sonrasında silazapril tedavisine devam edilebilir. Fakat eğer semptomlar devam ederse doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında ADE inhibitörlerine yanıt olarak kan basıncında belirgin düşüş olabilir.

Cerrahi / anestezi:
Majör cerrahi işlem uygulanacak ya da hipotansiyona yol açan ajanlarla anestezi verilecek hastalarda, ACEPRİX® PLUS hipotansiyon oluşturabilir. Bu durum, hacim genişleticilerle tedavi edilebilir.

Metabolik ve endokrin etkiler:
Tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyum seviyesini artırabilirler; paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce kesilmelidirler.
Tiyazid kullanan bazı hastalarda hiperürisemi gelişebilir ya da akut gut krizi ortaya çıkabilir. Bu nedenle, ACEPRİX® PLUS, geçmişinde gut hastalığı öyküsü olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.
ACEPRİX® PLUS porfirisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Diyabet:
Özellikle böbrek yetersizliği olan diyabetli hastalara ADE inhibitörü verilmesi oral hipoglisemik ilaçlar veya insülinin kan şekeri düşürücü etkisini potansiyalize edebilir. Diyabetik hastalarda tiyazid grubu diüretiklerle hiperglisemi gelişebilir. İnsülin ya da oral hipoglisemik ajanların dozlarının ayarlanması gerekebilir. Latent diabetes mellitus tiyazid tedavisi sırasında açığa çıkabilir. ACEPRİX® PLUS tedavisinde glukoz seviyeleri takip edilmelidir.

Serum elektrolitleri:
ACEPRİX® PLUS alan bütün hastalarda, elektrolitler ve renal fonksiyonlar izlenmelidir. ADE inhibitörleri, aldosteron supresyonu ile hiperkalemiye sebep olabilir. Bu etki, normal renal fonksiyonları olan hastalarda genellikle belirgin değildir. Ancak, bozulmuş renal fonksiyonu olan ve/veya potasyum takviyesi alan hastalarda hiperkalemi görülür.
Tiyazidler, potasyum atılımını artırır ve hipokalemiye sebep olur. Tiyazid monoterapisi gören hastalara göre daha az olmakla beraber, ACEPRİX® PLUS kullanan hastalarda hipokalemi görülebilir, Tiyazidler ayrıca hiponatremi ve dehidratasyona sebep olabilir. Hiponatremi riski kadınlarda, hipokalemisi olan veya düşük sodyum alan hastalarda ve yaşlılarda daha yüksektir. Tiyazidler, üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyum seviyelerinde artışa sebep olabilir. Bu sebeple, paratiroid fonksiyon testlerinden önce tiyazid alımı durdurulmalıdır.

Aşırı duyarlılık/Aniiyonörotik ödem:
ADE inhibitörleri anjiyoödemle ilişkilendirilmiştir (bildirilme sıklığı %0.1-0.5). ADE inhibitörü kaynaklı anjiyoödem, ilacın kesilmesiyle geçen, yüzde tekrarlayan şişme epizodları şeklinde veya hayatı tehdit edici olabilecek ve acil tibbi müdahale gerektiren akut orofarenjiyal ödemle birlikte havayollarının tıkanması şeklinde gerçekleşebilir. Anjiyoödemin diğer bir şekli tedavinin ilk 24-48 saati içinde ince barsakta gerçeklesen anjiyoödemdir. Anjiyoödem riski siyah ten rengine sahip hastalarda siyah ten rengine sahip almayan hastalara oranla daha yüksek gözükmektedir. ADE inhibitörlerinden bağımsız anjiyoödem geçmişi olan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

Laktoz intoleransı:
ACEPRİX® PLUS laktoz içerir. Bu nedenle nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamalıdır.

Sodyum:
Bu tıbbi ürün her tablette 0.0051 mmol (ya da 0.117 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Silazapril ile ilgili etkileşimler

Lityum
Lityum ve ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı sonucunda serum lityum konsantrasyonlarında revesibl bir yükselme ve toksisite rapor edilmiştir, Tiyazid diüretikleri ile lityumun eş zamanh kullanılması da lityum toksisitesini artırabileceği gibi ADE 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
ACEPRİX® PLUS kan basıncını düşüren diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında, aditif bir etki gözlemlenebilir.

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. ACEPRİX® PLUS ile birlikte kullanılan potasyum tutucu diüretikler (örneğin; spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuzlar, serum potasyumunu önemli ölçüde artırabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bu sebeple, yukarıda sözü edilen ilaçlar ile silazaprilin eş zamanlı kullanılması önerilmez (bkz. Bolum 4.4) Ancak, bu ilaçlar hipokalemi tedavisi için kombine uygulanacakları zaman, dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyinin sık aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

Diüretikler (Tiyazid ve/veya loop diüretikleri)
Daha önce uygulanan yüksek dozlu diüretik tedavisi sonucu hacim kaybı görülebilir ve silazapril tedavisine başlanması, hipotansiyon riski oluşturabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hipotansiyon riski, diüretik tedavisinin durdurulması, hacmin artırılması, tuz alınımının artırılması veya silazapril tedavisine düşük dozla başlanması ile azaltılabilir.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Aneztezikler/ Narkotikler
Bazı anestezik medikal ürünler, trisiklik antidepresanlar ve/veya antipsikotik ilaçlar ile ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, kan basıncının beklenenden fazla düşmesine sebep olabilir (bk. Bölüm 4.4).

Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) (Aspirin dahil) ≥ 3 g/gün
Diğer ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, ACEPRİX® PLUS'ın non steroid antiinflamatuar bir ilaçla (örneğin, asetilsalisilik asitin antiinflamatuvar dozları, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ) birlikte kullanımı, ACEPRİX® PLUS'ın antihipertansif etkisini azaltabilir. Bu etki, NSAİİ kullanımından önce ACEPRİX® PLUS tedavisi yapılan hastalarda ortaya çıkmamaktadır.
ADE 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 yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastalar, kombine kullanımın başlamasından sonra, periyodik olarak yeterli miktarda hidrate edilmeli ve renal fonksiyonları izlenmelidir.

Sempatomimetikler
Sempatomimetikler, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Antidiyabetikler
Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörleri ile antidiyabetik ilaçların (insülin, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı kullanılmasının, antidiyabetik ilaçların 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
ADE inhibitörleri ile eş zamanlı olarak enjektabl altın (sodyum orotiyomalat) tedavisi gören hastalarda, seyrek olarak Nitritoid reaksiyonları (yüz kızarması, bulantı, kusma ve hipotansiyon semptomlarını içeren) rapor edilmiştir.

Diğerleri
ACEPRİX® PLUS, digoksin, nitratlar, kumarin antikoagülanlar ve H_2 reseptör blokörleri ile birlikte kullanıldığında klinikte anlamlı herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

Hidroklorotiyazid ile ilgili etkileşimler

Digoksin
ACEPRİX® PLUS tedavisi sırasında tiyazide bağlı hipokalemiyi ortaya çıkarabileceğinden ve bu durum digoksine bağlı aritmi riskini artıracağından plazma potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Torsades de pointes'i indükleyen ilaçlar
Eğer hasta eş zamanlı Torsades de pointes'i indükleyen bir ilaç tedavisi alıyorsa hipokalemi riski nedeniyle hidroklorotiyazid dikkatle kullanılmalıdır.
• Sınıf Ia antiaritmikler (örn. kinidin, hidrokinidin, disopiramid)
• Sınıf III antiaritmikler (örn. amiodaron, sotalol, defetilid, ibutilid)
• Bazı antipsikotikler (örn, tioridazin, klorpromazin, trifloperazin, sulpirid, tiaprid, haloperidol, droperidol)
• Diğer ilaçlar (örn. bepridil, sisaprid, difemanil, halofantrin, ketanserin, pentamidin, terfenadin)

Non-depolarize kas gevşeticiler
Kas gevşetici etkinin uzaması ve şiddetlenmesinden dolayı Non-depolarize kas gevşeticiler hidroklorotiyazid ile birlikte eşzamanlı uygulanmamalıdır.

Kalsiyum tuzları ve D vitamini
Eş zamanlı, hidroklorotiyazid ve kalsiyum tuzları veya D vitamini kullanımın serum kalsiyum artışı üzerindeki etkiyi arttırabilir.

Kolestiramin / kolestipol
Kolestiramin ve kolestipol hidroklorotiyazid absorpsiyonunu azaltır.

Antikolineriik ajanlar (örn. atropin, biperiden)
Birlikte kullanımı gastrointestinal hareketlilikte azalma ve mide boşalma hızında artış yoluyla hidroklorotiyazidinin biyoyararlanımını artırabilir.

Amantadin
Eş zamanlı amantadin tedavisi amantidinin olası advers etkilerini artırabilir.

Sitotoksik ajanlar (örn., siklofosfamid, metotreksat)
Hidroklorotiyazid ve sitotoksik tıbbi ürünlerin eş zamanlı kullanımı, sitotoksik tıbbi ürünlerin böbreklerle atılımını azaltabilir ve onların miyelosüpresif etkilerini güçlendirebilirler.

İyot içeren kontrast madde
Hidroklorotiyazidin indüklediği dehidrasyon durumlarında iyot içeren kontrast madde daha yüksek dozlarda uygulandığında akut böbrek yetmezliği riski artabilir.

Siklosporin
Eş zamanlı siklosporin tedavisi hiperürisemi ve gut tipi komplikasyonların riskini arttırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelikte kontrendike olmakla birlikte,
Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için C,
İkinci ve üçüncü trimesteri için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitör tedavisinin hayati önem taşımadığı, tedaviye devam edilmesi gerekli olmayan durumlarda hamile kalmayı planlayan hastalar, hamilelikte güvenli profil olarak belirlenen alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik saptandığında, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen durdurulmalıdır ve eğer uygulanabilirse, alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebelik dönemi

Silazapril/hidroklorotiyazid'in gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ACEPRİX® PLUS gebelerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Gebeliğin 1. trimesterinde silazapril kullanımı önerilmemektedir. 2. ve 3. trimesterde ise silazapril kullanımı kontrendikedir.

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalımdan sonra teratojenite riskine işaret eden epidemiyolojik kanıtlar kesinlik kazanmamıştır; bununla birlikte riskte küçük bir artış göz ardı edilemez.

İkinci ve üçüncü trimester boyunca uygulanan ADE inhibitör tedavisi insan fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında düşüş, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesi retardasyonu) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetersizliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterinde olan hastalara ADE inhibitörü uygulanması gerekirse, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason kontrolü tavsiye edilebilir. Anneleri ADE inhibitörleri alan infantlar hipotansiyon açısından yakından gözlemlenmelidir.

Hamilelik sırasında hidroklorotiyazid ile deneyim sınırlıdır. Hidroklorotiyazid plasentadan geçer ve yeni doğanlarda sarılık, trombositopeni, elektrolit düzensizlikleri ile ilişkilendirilebilir. Hidroklorotiyazid hem plazma hacmini hem de uteroplasental kan akışını azaltabilir. Hidroklorotiyazid başka alternatif tedavinin kullanılamadığı durumlar dışında, hamile kadınlarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Silazaprilin insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hidroklorotiyazid insanlarda anne sütüne geçer. Eğer annenin ACEPRİX® PLUS kullanmasının zorunlu olduğu düşünülüyorsa, hasta bebeğini emzirmeye son vermelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi 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 (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen Etkiler

a) Güvenlik profili özeti

ADE 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, tek başına ADE inhibitör tedavisi gören hastaların % 5'inden daha az kısmında görülmektedir.

Tiyazide bağlı en sık gözlenen yan etki baş dönmesidir. Tiyazid diüretikleri ile ilişkilendirilen bazı metabolik ve biyokimyasal anomalilerin, silazapril ile birlikte kullanılması ile hafiflediği görülmektedir. Tek başına tiyazid tedavisi gören hastaların yaklaşık %0,1'inde tedavinin kesilmesine yol açan advers etkiler ortaya çıkmıştır.

ACEPRİX® PLUS'a bağlı oluşabilecek tüm advers etki riski silazapril monoterapisi alan hastalarla benzerdir.

b) Advers etki listesi

Aşağıda listelenen advers etkiler klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası verilerden elde edilmiştir. Belirtilen advers etkiler tek başına silazapril ve/veya ADE inhibitörü, tek başına

hidroklorotiyazid ve/veya diğer tiyazid tipi diüretikler ve kombinasyon tedavisine bağlı olarak bildirilmiştir.
Sıklık tahmini toplam 1097 hastanın katıldığı Silazapril+HCTZ klinik çalışmasında her bir advers etkiyi raporlayan hasta oranına göre yapılmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor))

Silazapril ile ilişkili advers etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Anjiyoödem (yüz, dil, dudak, larenks veya gastrointestinal sistemi içerebilir), anafilaksi (bkz. Bölüm 4.4), lupus benzeri sendrom (vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar, elektrolit sedimentasyon oranında artış, eozinofili, lökositoz gibi belirtileri içerebilir)

Endokrin hastalıklar
Yaygın olmayan: Seksüel disfonksiyon, jinekomasti

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Disguzi, serebral iskemi, geçici iskemik atak, iskemik felç, periferal nöropati

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Miyokardiyal iskemi, anjina pektoris, taşikardi, palpitasyon, miyokard infarktüsü, aritmi

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, postural hipotansiyon (bkz. Bölüm 4.4). Hipotansiyon belirtileri senkop, güçsüzlük, baş dönmesi ve görme bozukluğu olabilir.

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın: Öksürük
Yaygın olmayan: Dispne, bronkospazm, rinit, intersitisyel akciğer hastalığı, bronşit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, aftöz stomatit, iştah azalması, diyare, kusma, glossit, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Normal olmayan karaciğer fonksiyon test sonuçları (transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz, gama GT) ve nekrozlu veya nekrozsuz kolestatik hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, makülo-papüler döküntü, psöriyaziform dermatit, psöriyazis (sedef hastalığı) (şiddetlenme), liken planus, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz pemfigoid, pemfigus, Karposi sarkomu, vaskülit/purpura, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi, onikoliz

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Renal bozukluk, akut renal yetmezlik (bkz, Bölüm 4.4), kan kreatinin artışı, kan üre artışı, hiperkalemi, hiponatremi, proteinüri, nefrotik sendrom, nefrit

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk
Yaygın olmayan: Aşırı terleme, al basması (flushing), asteni, uyku bozukluğu

Hidroklorotiyazid ile ilişkili advers etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Trombositopeni, hemolitik anemi, nötropeni, kemik iliği yetmezliği

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Hipersensitivite (anjiyoödem, anafilaksi), lupus benzeri sendrom

Endokrin hastalıklar
Yaygın olmayan: Seksüel disfonksiyon

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın olmayan: Hipokalemi, hiponatremi, hipokloremi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipokalsiüri, hipovolemi/dehidratasyon, metabolik alkaloz, hiperglisemi, hiperürisemi, gut, hiperkolesterolemi (artan total LDL ve VLDL kolesterol) hipertrigliseridemi.

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Konfüzyon

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Gözyaşı salgısında azalma, görme bozukluğu, ksantopsi

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Aritmi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer iltihabı, akut pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, tükrük bezi iltihabı, iştah kaybı, pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Kolestatik sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü, fotosensitivite, psödoporfiriya, kütanöz vaskülit

Kas-iskelet hastalıkları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas krampları

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: İnterstisyel nefrit, böbrek yetersizliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

c) Seçilmiş advers olayların açıklanması
Tedavinin başlangıcında veya doz artışına bağlı olarak, özellikle risk altındaki hastalarda hipotansiyon ve postural hipotansiyon görülebilir.
Renal hasar ve böbrek yetmezliği daha çok, şiddetli kalp yetmezliği, renal arter stenozu, önceden böbrek hastalığı var olan hastalarda veya hacim eksikliği olan hastalarda meydana gelir.
Serebrovasküler hastalığı olan kişilerde ADE inhibitörlerine bağlı seyrek olarak raporlanan serebral iskemi, geçici iskemik atak ve iskemik felç hipotansiyonla ilişkili olabilir. Benzer biçimde, iskemik kalp hastalığı olan kişilerde miyokard iskemisi hipotansiyonla ilişkili olabilir. Plasebo alan hastalardaki baş ağrısı insidansı ADE inhibitörü kullanan hastalara göre daha yüksek olmasına karşın en sık raporlanan advers olaydır.
Tek başına tiyazid uygulanan hastalarda daha seyrek görülmesine karşın ACEPRİX® PLUS kullanan hastalarda da hipokalemi meydana gelebilir.
Hiponatremi riski kadınlarda, hipokalemisi olan hastalarda veya sodyum alımı az olan kişilerde ve yaşlılarda daha yüksektir.
ACEPRİX® PLUS kullanan bütün hastalarda, elektrolit seviyeleri ve renal fonksiyonları izlenmelidir.

Silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulandığı hastalara oranla plasebo alan hastalarda baş ağrısının görülme sıklığı daha fazla olsa da baş ağrısı, yaygın olarak rapor edilen bir advers olaydır.
Kombinasyon tedavisi (silazapril + hidroklorotiyazid) gören hastalar ile yalnızca silazapril tedavisi gören hastalarda görülen advers reaksiyonlar arasında farklılıklar vardır. Bunun sebepleri; (i) ACEPRİX® ile ACEPRİX® PLUS ile tedavi olan popülasyonun farklı olması, (ii) silazapril dozlarının farklı olması ve (iii) kombinasyon tedavisinin spesifik etkileri olabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ACEPRİX® PLUS ile doz aşımına ait sınırlı bilgi bulunmaktadır.
Aşırı doz ADE inhibitörü kullanımına ilişkin semptomlar hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyon, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürüktür.
Aşırı doz hidroklorotiyazid, eğilimi olan hastalarda (ör. prostat hiperplazisi) akut üriner retansiyona yol açabilir.
Doz aşımında ACEPRİX® PLUS tedavisi kesilmeli ve hasta yakından gözlenmelidir.
Doz aşımında, %0.9'luk intravenöz infüzyon NaCl çözeltisi ile tedavi önerilmektedir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer uygunsa, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminlerin kullanılması düşünülebilir.
Bradikardinin tedavi edilemediği durumlarda pacemaker kullanımı dikkate alınabilir. Yaşamsal belirtiler, serum elektrolit ve kreatinin konsantrasyonları sürekli olarak takip edilmelidir.
Gerekli görüldüğünde, silazapril ve aktif formu olan silazaprilat, hemodiyaliz ile vücuttan uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve Diüretik Kombinasyonları

ATC Kodu: C09BA08

Etki mekanizması:
ACEPRİX® PLUS, bir silazapril (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve hidroklorotiyazid (tiyazid grubu bir diüretik) kombinasyonudur. Kombine kullanıldıklarında silazapril ve hidroklorotiyazidin antihipertansif etkileri aditiftir. Böylelikle, hipertansif hastalarda kullanıldığında, her bir ilacın tek başına uygulandığı durumlara göre daha yüksek cevap oranları elde edilir.
Silazapril aktif metaboliti olan, silazaprilata dönüşür, Silazaprilat, uzun etkili anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür ve anjiyotensin I'in, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini engellemek suretiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar. Önerilen dozlarda, hipertansif hastalarda silazaprilin etkisi 24 saate kadar sürer.

ACEPRİX® PLUS ile yürütülen çalışmalar, günde bir kez değişik dozlarda verilen silazapril ile hidroklorotiyazid kombinasyonunun, dozdan 24 saat sonra plaseboya oranla sistolik ve diastolik kan basıncını istatistiki olarak önemli ve klinik olarak anlamlı derecede düşürdüğünü göstermiştir. Değişik dozlarda kombinasyon kan basıncında her iki özgün bileşenden daha fazla düşüş sağlamaktadır. 5 mg silazapril'in tek başına verildiği tedaviye cevap vermeyen hastalarda, tedaviye günde bir defa 12.5 mg gibi düşük bir dozda hidroklorotiyazid eklenmesi, tedaviye verilen cevabı önemli ölçüde iyileştirmektedir. Kombinasyon, yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak etkilidir.

Hidroklorotiyazid, tiyazid grubu bir diüretiktir. Kortikal dilüe edici segmentte sodyumun tübüler reabsorpsiyonunun artırılmasına yol açan hidroklorotiyazid kan basıncının düşürülmesi ve sıvı atılımının artışında görev almaktadır. Böylece idrar ile büyük ölçüde sodyum ve klor, daha az oranda ise potasyum ve magnezyum kaybı meydana gelir ve buna bağlı olarak sıvı atılımı artar ve antihipertansif etki ortaya çıkar. Bu ajanın kullanılması plazma renin aktivitesini ve aldosteron salınımını artırarak serum potasyumunda bir azalmaya yol açar.
Silazapril anjiyotensin/aldosteron aksını baskılayarak diüretik kullanımı sırasında ortaya çıkan potasyum kaybını azaltır. Silazapril tek başına bir antihipertansif olmasına karşın, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında tamamlayıcı düzenekler yardımı ile kan basıncında daha fazla bir azalma sağlar.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Hidroklorotiyazid bileşeninin dozu artırıldığında, silazaprilata ait farmakokinetik parametreler değişmez. Silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanmasının, silazaprilat, silazapril ya da hidroklorotiyazidin biyoyararlanımları üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Besinlerin her iki ilacın genel biyoyararlanımı üzerinde bir etkisi yoktur; açlık-tokluk durumundan emilim hızı etkilenirken emilen miktar etkilenmez.

Emilim:
Oral ACEPRİX® PLUS uygulamasının ardından silazapril yüksek oranda emilir ve ester bağının kopması ile hızla aktif şekli olan silazaprilata dönüşür. Oral silazaprilden oluşan silazaprilatın biyoyararlanımı, idrarda saptanmasına dayanarak yaklaşık %60'tır. İlaç alındıktan sonraki 2 saat içinde, maksimum plazma silazaprilat konsantrasyonlarına ulaşılır.
Oral ACEPRİX® PLUS uygulamasının ardından hidroklorotiyazid hızla emilir. Hidroklorotiyazidin maksimum plazma konsantrasyonu ilaç alındıktan sonra 2 saat içinde saptanır. Oral uygulamadan sonra hidroklorotiyazidin biyoyararlanımı idrarda saptanmasına dayanarak yaklaşık %65'tir.
Silazapril ve hidroklorotiyazidin AUC (eğri altında kalan alan) değerleri, silazapril ve hidroklorotiyazidin kombinasyon dozaj formunda, artan dozları ile orantılıdır. Silazaprilatın farmakokinetik parametreleri, hidroklorotiyazidin artan dozları ile değişiklik göstermez, Silazapril ve hidroklorotiyazidin eş zamanlı kullanımı, her iki aktif maddenin de biyoyararlanımını etkilemez.
Silazapril ve hidroklorotiyazid'in yemekle birlikte alınması silazaprilat Tmax'ını 1.5 saat geciktirip Cmax'ını %24 azaltırken, hidroklorotiyazid Tmax'ını 1.4 saat geciktirir ve

Cmax'ını %14 azaltır; AUC_{0-24} değerleri açısından incelendiğinde her iki molekül için genel biyoyararlanım üzerinde etkisi yoktur. Bu durum, her iki molekülün emilim hızında bir etkisi olduğunu ancak emilim miktarında bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Dağılım:
Silazprilatın dağılım hacmi yaklaşık olarak 0.5-0.7 l/kg'dır ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %25 - 30'dur.
Hidroklorotiyazidin bağıl dağılım hacmi 0.5-1.1 l/kg'dır ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %65'tir.

Biyotransformasyon:
Yüksek oranda emilen silazapril, hızla aktif olan silazaprilata dönüşür. Hidroklorotiyazid biyotransformasyona uğramaz fakat böbrekte hızlı elimine olur.

Eliminasyon:
Silazaprilat böbrekler yoluyla değişmeden atılır. Efektif yarılanma-ömrü yaklaşık 9 saattir. Hidroklorotiyazidin büyük bölümü böbrekler yoluyla değişikliğe uğramadan atılır; yarılanma ömrü 7-11 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
Böbrek fonksiyonları normal olan hastalara oranla böbrek yetersizliği olan kişilerde kreatinin klerensinin düşük olması sebebiyle klerens düşüktür ve silazaprilat plazma konsantrasyonları daha yüksektir. Tam böbrek yetmezliği olan hastalarda hiç eliminasyon olmaz, ancak hemodiyaliz hem silazapril, hem de silazaprilat konsantrasyonlarını belirli bir seviyeye kadar düşürür.
Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda hidroklorotiyazidin böbreklerden atılımı azalmıştır.
Hidroklorotiyazidin renal klerensi kreatin klerensi ile orantısaldır. Yükselmiş hidroklorotiyazid plazma konsantrasyonu düşme hızı renal fonksiyonları normal olan hastalara oranla daha yavaştır.

Yaşlı hastalar:
Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda silazaprilat plazma konsantrasyonları daha genç hastalara oranla %40 daha yüksek, klerens ise %20 daha düşük gözlenebilir.

Mevcut veriler genç gönüllülere göre hidroklorotiyazidin sistemik klerensinin sağlıklı ve hipertansif yaşlı hastalarda daha düşük olduğunu ileri sürmektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer sirozlu hastalarda plazma konsantrasyonunun arttığı, plazma klerensi ve böbrek klerensinin ise azaldığı gözlenmiştir.
Bununla birlikte, karaciğer hastalığının hidroklorotiyazid farmakokinetiğini büyük ölçüde etkilemediği bilinmektedir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksisite
Silazaprilin akut oral toksisitesi düşüktür. Ortalama letal doz; sıçanlarda, farelerde ve sinomolgus maymunlarında 2000 mg/kg'dan fazladır. Silazapril'in hidroklorotiyazid ile kombine kullanımında farelerde, akut oral toksisitede artış görülmemiştir.
Diğer ADE inhibitörlerinde de olduğu gibi, silazapril ile gerçekleştirilen subkronik ve kronik toksisite çalışmaları böbreğin sistemik toksisitede ilk hedef olduğunu göstermektedir.

Karsinojenisite
Fare ve sıçanlarda silazapril ve hidroklorotiyazid'in kanserojenik olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Tiyazid ve silazaprilin birlikte kullanımına ilişkin karsinojenisite testi yoktur.

Mutajenisite
Silazapril *in vitro* ve *in vivo* yapılan çeşitli mutajenite testlerinde herhangi bir mutajenik veya genotoksik etki göstermemiştir. Silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte kullanımının terapötik uygulamalarda mutajenik potansiyeli olduğuna dair bulgu yoktur.

Fertilite
Silazpril ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun doğum öncesi, doğum sonrası ve fertilite üzerindeki etkilerine dair bir çalışma yürütülmemiştir.

Teratojenisite
Silazapril sinomolgus maymunlarında ve sıçanlarda teratojenik değildir. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, sıçanlarda fetotoksisite gözlenmiştir. Silazapril'in erkek veya dişi sıçanların fertilitesi üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Silazapril ve hidroklorotiyazidin kombine kullanımında, fareler ve sıçanlar üzerinde teratojenik etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Mısır nişastası
Hidroksipropilmetilselüloz 3CPS
Talk
Sodyum stearil fumarat
Titanyum dioksit [E171]
Kırmızı demir oksit [E172]

6.2. Geçimsizlikler:

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü:

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al blister ambalajlarda 30 film tablet bulunmaktadır.

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.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No: 4
34418 Kağıthane / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

225/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2010
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ