KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEPRİX® PLUS 5 mg / 12.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Silazapril (5.220 mg silazapril monohidrat'a eşdeğer)	:	5.0 mg
Hidroklorotiyazid	:	12.50 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, kan basıncı monoterapiyle yeterince kontrol altına alınamayan kombine tedavinin uygun olduğu hafif – orta şiddette esansiyel hipertansiyonlu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

ACEPRİX® PLUS, başlangıç tedavisi olarak kullanım için değildir.

Doz hastalara bireysel olarak titre edilmelidir. Bu titrasyon ile saptanmış dozajı sabit kombinasyon karşılıyorsa, hastalara uygulanmasında ACEPRİX® PLUS kullanımı daha elverişli olabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

ACEPRİX® PLUS, günde bir kez verilmelidir. Doz daima günün yaklaşık aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli

Ağızdan kullanım içindir.

Yemek yemenin emilim üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı için, ACEPRİX® PLUS yemekten önce veya sonra bütün bir şekilde yeterli miktarda su ile yutularak alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda diüretik ile birlikte tedavi gerekirse, silazapril ile kullanımı için bir tiyazid diüretiği yerine kıvrım (loop) diüretiği tercih edildiğinden ACEPRİX® PLUS kullanılması tavsiye edilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalar üzerinde ACEPRİX® PLUS ile ilgili farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. ADE inhibitörlerinin standart dozlarıyla tedavi edilmiş karaciğer sirozlu hastalarda önemli hipotansiyon meydana gelebileceğinden, ACEPRİX® PLUS ile tedaviye gerek duyulan karaciğer sirozu olan hastalarda beklenmedik durumlara karşı dikkatli uygulanmalıdır.

Diüretik kullanan hipertansif hastalar:

Hipertansiyondan başka bir nedenden dolayı bir diüretik ile tedavi edilen hastalarda, bazen silazaprilin başlangıç dozundan sonra semptomatik hipotansiyon meydana gelebilir. Semptomatik hipotansiyon olasılığını azaltmak için, silazapril tedavisine başlamadan 2-3 gün önce mümkünse diüretik kesilmelidir. Diüretik ile tedavinin kesilmesi mümkün değilse, hastalar dozlamadan sonra kan basıncı dengelenene kadar birkaç saat boyunca gözetilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği bilinmediğinden, ACEPRİX® PLUS çocuklara uygulanması önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yapılan klinik çalışmalara göre birlikte uygulanan silazapril ve hidroklorotiyazidin etkinliği ve tolerabilitesi genç ve yaşlı hipertansif hastalarda benzerlik göstermiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

ACEPRİX® PLUS;

- ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine veya diğer ADE inhibitörlerine aşırı duyarlı olan hastalarda,
- bir ADE inhibitörü ile tedaviden sonra anjiyoödem ve assit hikayesi olan hastalarda,
- hidroklorotiyazid bileşeninden dolayı, anüri olan hastalarda
- tiyazidlere ve diğer sülfonamid türevi maddelere karşı aşırı duyarlı olan hastalarda
- gebelik ve laktasyon boyunca kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Gebelik döneminde kullanıldığında, ADE inhibitörleri fetüs gelişimine zarar verebilir veya ölümüne neden olabilir. Gebelik saptandığında, ACEPRİX® PLUS mümkün olduğunca kısa sürede kesilmelidir.

<u>Silazapril</u>

Hipersensitivite/anjiyonörotik ödem:

Anjiyonörotik ödem, ADE-inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir.

Hemodiyaliz / anafilaksi:

İlgili mekanizma tam olarak tanımlanmasa da, silazapril dahil ADE inhibitorleri ile tedavi edilen hastalarda, poliakrilonitrit metalil sülfat yüksek akım membranları (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 girişimlerden sakınmalıdır.

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, ADE inhibitörü tedavisine bağlı semptomatik hipotansiyon bildirilmiştir. 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.

Kronik kalp yetmezliği hastalarında, özellikle yüksek doz loop diüretikleri alan, ADE inhibitörlerine yanıt olarak kan basıncında belirgin düşüş olabilir. Hasta sırtüstü yatırılarak ve gerektiğinde serum fizyolojik veya hacim açıcı sıvılar verilerek tedavi edilmelidir. Sıvı replesyonu sonrasında ACEPRİX® PLUS'a devam edilebilir. Fakat semptomlar devam ederse; doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir.

Böbrek bozukluğu:

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kreatinin klerensine bağlı olarak daha düşük dozlara gereksinim duyulabilir. ADE inhibitörleriyle tedavi, kan üre azotu ve/veya serum kreatinininde artışa neden olabilir. Bu değişiklikler silazapril 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.

Karaciğer bozukluğu:

Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, hipotansiyon oluşabilir.

Seyrek olarak, ADE inhibitörleri kolestatik ve hepatoselüler hepatiti içeren hepatotoksisite ile ilişkilidir. Fulminant hepatik nekroz gibi daha şiddetli reaksiyonlarla da ilişkili olduğu bildirilmiştir. ADE inhibitörleri kullanan ve sarılık gelişen veya karaciğer enzimlerinde anlamlı artışlar olan hastalar, ADE inhibitörüne son vermeli ve uygun bir medikal izlemeye alınmalıdır.

Serum potasyumu:

Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, birlikte uygulanan potasyum- tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz sübstitüyeleri ile serum potasyum seviyesi artmaktadır. Dolayısıyla, bazı ilaçlarla birlikte kullanımı gerekiyorsa, silazapril tedavisine başlandıktan sonra dozları azaltılmalı, serum potasyumu ve böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir.

Cerrahi / anestezi:

ADE inhibitörlerinin, tansiyon düşürücü etkisi olan anestezik ilaçlarla birlikte kullanılması arteriyel hipotansiyon oluşturabilir. Bu durum ortaya çıkarsa, intravenöz enfüzyon ile volüm artırılması veya - bununla da düzelmezse – anjiyotensin II enfüzyonu yapılması gerekebilir.

Nötropeni:

ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, nötropeni ve agranülositoz seyrek olarak bildirilmiştir. Lökosit sayımlarının periyodik izlenimi, sistemik lupus eritematozus ve skleroderma gibi kollajen vasküler hastalıklar ve böbrek hastalığı olan veya özellikle böbrek fonksiyonlarında bozukluğu olduğunda immunosupresif tedavisi uygulanan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Gebelik:

ADE inhibitörleri gebelik boyunca kullanılmamalıdır veya ek bilgi için 4.6 Gebelik ve Laktasyon bölümüne bakınız.

Hidroklorotiyazid

Hipotansiyon ve elektrolit/sıvı dengesizliği:

Tüm antihipertansif tedavilerde olduğu gibi, bazı hastalarda semptomatik hipotansiyon görülebilir.

Hastalar aralıklarla yaşanan ishal veya kusmaya bağlı olarak oluşabilen hacim azalması, hiponatremi, hipokloremik alkaloz, hipomagnezemi veya hipokalemi gibi sıvı veya elektrolit dengesizliğine ait klinik bulgular yönünden gözlemlenmelidir. Bu tip hastalarda serum elektrolitleri uygun zaman aralıklarında periyodik olarak ölçülmelidir. Sıcak havalarda ödemli hastalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir.

Nötropeni:

Hidroklorotiyazid, porfirinin akut ataklarıyla ilişkilendirilir ve porfirik hastalarda güvensizliği dikkate alınmalıdır.

Metabolik ve endokrin etkiler:

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin dahil antidiyabetik ajanlarda dozaj ayarlaması gerekebilir (bkz. bölüm 4.5). Latent diabetes mellitus tiyazid tedavisi sırasında açığa çıkabilir.

Tiyazidler idrarla kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyumunda aralıklı olarak hafif yükselmelere yol açabilir. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin kanıtı olabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazid diüretik tedavisi kolesterol ve trigliserid düzeylerinde artışlarla ilişkili olabilir. Tiyazid tedavisi belirli hastalarda hiperürisemi ve/veya gutu hızlandırabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

Tiyazidler intrahepatik kolestaza neden olabileceğinden, karaciğer fonksiyon bozukluğu veya ilerleyen karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazidler dikkatle kullanılmalıdır ve yakından izlenmelidir. Sıvı ve elektrolit dengesinde küçük değişiklikler hepatik komayı hızlandırabilir.

Diğer:

Tiyazid alan hastalarda, alerji veya bronşiyal astım öyküsü ile birlikte veya hariç aşırı duyarlılık reaksiyonları ortaya çıkabilir. Sistemik lupus eritematozus aktivasyonu veya ağırlaşması tiyazidlerin kullanımı sırasında bildirilmiştir.

Biyolojik test ile etkileşimler:

Kalsiyum metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle, tiyazidler paratiroid fonksiyon testleriyle etkileşebilir.

Karbamazepin:

Semptomatik hiponatremi riski vardır. Klinik ve biyolojik takip gerekir.

İyod kontrast boyası:

Diüretiğe bağlı dehidratasyonda, özellikle iyot ürününün yüksek dozlarıyla akut böbrek yetmezliği riski artar. Uygulamadan önce hastalar rehidrate edilmelidir.

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

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Azotemi:

Hidroklorotiyazid ile azotemi şiddetlenebilir veya artabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilacın kümülatif etkileri gelişebilir. İleri derecede böbrek hastalığının tedavisi boyunca azotemi ve oligüri artış gösterirse, diüretik kesilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Tiyazidler böbrek yetmezliği olan hastaların kullanımında uygun bir diüretik olmayabilir ve kreatinin klerens değerlerini 30 ml/dakikaya veya daha aşağısına düşürebilir (örn. orta-şiddetli böbrek yetmezliği).

Silazapril/hidroklorotiyazid

Genel

ACEPRİX® PLUS laktoz içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ACEPRİX® PLUS, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati veya diğer darlık-tıkanma patolojileri olan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Anjiyoödem:

ACEPRİX® PLUS'ın içerdiği ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyoödem bildirilmiştir. Larinks (gırtlak) ödemine ve/veya şoka bağlı anjiyoödem fatal olabilir. Anjiyoödem oluşursa, ACEPRİX® PLUS derhal kesilmelidir ve vakit kaybetmeden uygun bir tedavi tespit edilmelidir.

ADE inhibitörü tedavisi boyunca anjiyoödemin insidansı siyah insanlarda daha fazla görülmüştür.

ADE inhibitör tedavisine bağlı olmayan anjiyoödem hikayesi olan hastalar, bir ADE inhibitörü kullanıyorken anjiyoödemin artan riskinde olabilir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

ACEPRİX® PLUS kullanan hastalarda, özellikle tedavinin ilk haftasında veya ilk aylarında herhangi bir açıklanamayan semptomlar veya sarılığın semptomları görülürse, tüm karaciğer fonksiyon testlerinin ve diğer gerekli araştırmaların uygulanması önerilir. Uygun bir zamanda ACEPRİX® PLUS tedavisinin kesilmesi konusunda dikkatli olunmalıdır.

Siroz ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar üzerinde yeterli bir çalışma bulunmamaktadır. ACEPRİX® PLUS, özellikle karaciğer anomalileri daha önceden var olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu gibi hastalar baz alındığında ilacın uygulanmasından önce karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Yanıtlar ve metabolik etkiler yakın izlemeye alınmalıdır.

ACEPRİX® PLUS ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir.

Hiperkalemi:

Klinik çalışmalara göre ACEPRİX® PLUS kullanan hastalarda hiperkalemi seyrek olarak görülmüştür. Hiperkaleminin gelişimi ve hipokalemi tedavisi için birlikte kullanılan ajanların risk faktörleri böbrek yetmezliği, diabetes mellitus hastalarında oluşabilir. Bu risk faktörleri oluşursa, serum potasyumun sık sık izlenmesi önerilebilir.

Öksürük:

ACEPRİX® PLUS dozunun kesilmesinden veya azaltılmasından sonra genellikle görülmeyen kuru ve sürekli bir öksürük bildirilmiştir.

Öksürüğün ayırıcı tanısı kapsamına benzer olasılıklarda dikkat edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Silazapril

Silazapril, digoksin ile birlikte uygulandığında digoksinin plazma konsantrasyonlarında artışla karşılaşılmamıştır. Silazapril nitratlar, oral antidiyabetikler, H2 reseptör blokerleri ve kumarin antikoagülanlar ile birlikte kullanıldığında klinik açıdan anlamlı derecede ilaç etkileşimi gözlenmemiştir. Silazapril ve furosemid veya tiazidler arasında bilinen anlamlı hiçbir farmakokinetik ilaç etkileşmesi bildirilmemiştir. Silazapril kan basıncını düşüren diğer ajanlarla birlikte uygulandığında, ek bir etki gözlemlenebilir.

Silazapril ile birlikte kullanılan potasyum tutucu diüretikler, potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz sübstitüyeleri, özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda serum potasyumunu artırabilmektedir.

Diğer ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, silazaprilin non steroid antienflamatuar bir ilaçla (NSAID) birlikte kullanımı, silazapril'in antihipertansif etkisini azaltabilir.

ADE inhibitörlerini kullanıyorken arı veya arı zehri ile desensitizasyon tedavisi süren hastalarda, anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir. Bu nedenle silazapril desensitizasyon tedavisi başlamadan önce kesilmelidir. Ayrıca bu durumda, silazapril bir beta bloker ile değiştirilmemelidir.

ADE inhibitörlerinin anti-diyabetik ilaçlarla (insülin, oral hipoglisemik ajanlar) birlikte uygulanması hipoglisemi riskiyle kanda glikoz düşürücü etkilerin artışına neden olabilir. Bu olay büyük bir olasılıkla kombine tedavinin ilk haftalarında ve böbrek yetmezliği olan hastalarda oluşabilir.

Lityum genellikle ADE inhibitörleri ile birlikte verilmemelidir. ADE inhibitörleri lityumun böbrek klerensini düşürür ve lityum toksisitesi riskini artırır.

Allopürinol, sitostatik veya immunosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid ADE inhibitörleriyle birlikte uygulanması lökopeni riskinde artışa neden olabilir.

Alkol, ADE inhibitörlerinin hipotansif etkisini artırabilir.

Hidroklorotiyazid

Eş zamanlı uygulandıklarında aşağıdaki ilaçlar tiyazid diüretiklerle etkileşebilir:

Alkol, barbitüratlar, narkotikler veya antidepresanlar:

Ortostatik hipotansiyonda artış görülebilir.

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını etkileyebilir. Antidiyabetik ilacın dozajında ayarlama gerekebilir. Hidroklorotiyazid ile ilişkili muhtemel fonksiyonel böbrek yetmezliğinden kaynaklanan laktik asidoz riski nedeniyle metformin dikkatli kullanılmalıdır.

Diğer antihipertansif ilaçlar:

Aditif etki

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri:

Hidroklorotiyazidin emilimi anyon değişimi yapan reçinelerin varlığında bozulur.

Kolestiramin veya kolestipol reçinelerinin tekli dozları hidroklorotiyazide bağlanarak bu ilacın gastrointestinal kanaldan emilimini sırasıyla %85 ve %43'e varan oranlarda azaltır.

Kortikosteroidler, ACTH:

Elektrolit azlığında (özellikle hipokalemi) şiddetlenme.

Presör aminler (örn., adrenalin):

Presör aminlere yanıtta muhtemel azalma söz konusudur ancak bu azalma kullanımlarını engelleyecek kadar fazla değildir.

İskelet kası gevşeticiler, nondepolarize (örn., tubokürarin):

Kas gevşeticiye yanıtta muhtemel artış söz konusudur.

Lityum:

Diüretik ajanlar lityumun renal klerensini azaltır ve lityum toksisitesi riskini arttırırlar; eş zamanlı kullanım önerilmez.

Gut tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler (probenesid, sülfinpirazon ve allopurinol):

Hidroklorotiyazid serum ürik asit düzeyini yükseltebildiğinden, ürikozürik tıbbi ürünlerde dozaj ayarlaması gerekebilir. Probenesid veya sülfinpirazon dozajının arttırılması gerekebilir. Tiyazidin eş zamanlı uygulanması allopurinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansını arttırabilir.

Antikolinerjik ajanlar (örn. atropin, biperiden):

Gastrointestinal hareketlilikte azalma ve mide boşalma hızında artış yoluyla tiyazid tipi diüretiklerin biyoyararlanımını arttırabilirler.

Sitotoksik ajanlar (örn., siklofosfamid, metotreksat):

Tiyazidler sitotoksik tıbbi ürünlerin böbreklerle atılımını azaltabilir ve onların miyelosüpresif etkilerini güçlendirebilirler.

Salisilatlar:

Yüksek salisilat dozlarının varlığında, hidroklorotiyazid salisilatların santral sinir sistemi üzerindeki toksik etkisini arttırabilir.

Metildopa:

Hidroklorotiyazid ve metildopanın eş zamanlı kullanımıyla ortaya çıkan hemolitik anemiye dair izole raporlar mevcuttur.

Siklosporin:

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

Digitalis glikozidleri:

Tiyazid ile indüklenen hipokalemi veya hipomagnezemi digitalis kaynaklı kalp aritmilerinin başlamasını hızlandırabilir.

Serum potasyum bozukluklarından etkilenen tıbbi ürünler

Kalsiyum tuzları:

Tiyazid diüretikler kalsiyumu atılımında azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeylerini yükseltebilirler. Kalsiyum ilavelerinin reçetelenmesi gerekiyorsa, serum kalsiyum düzeyleri izlenmeli ve kalsiyum dozajı uygun şekilde ayarlanmalıdır.

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

Gebelik kategorisi, D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / ve-veya / embriyonal/ fetal gelişim / ve-veya/ doğum / ve-veya / doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

ACEPRİX® PLUS gerekli olmadıkça (fötus üzerindeki potansiyel yararları potansiyel risklerinden üstün gelmedikçe) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE antagonistlerine maruz kalımdan sonra teratojenite riskine işaret eden epidemiyolojik kanıtlar kesinlik kazanmamıştır; bununla birlikte riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. Hayati önem taşıyan ADE inhibitör tedavisine devam edilmesi gerekmeyen durumlarda gebe kalmayı planlayan hastalar, hamilelikte güvenli profil olarak belirlenen alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik saptandığı anda, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen kesilmelidir ve eğer uygulanabilirse, alternatif tedaviye başlanılabilir.

İkinci ve üçüncü trimester boyunca maruz bırakılan ADE inhibitör tedavisi insan fototoksisitesine (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 (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hidroklorotiyazid hem plazma hacmini hem de uteroplasental kan akışını azaltabilir. Tiyazidler plasentadan geçer ve kordon kanında saptanır. Tiyazidler fetüste elektrolit düzensizliklerine ve erişkinlerde gözlenen diğer reaksiyonlara yol açabilir. Yeni doğanlarda trombositopeni ve fetüs veya yeni doğanda sarılık olguları tiyazidler ile tedavi edilen annelerin bebeklerinde bildirilmiştir.

Laktasyon dönemi

Silazapril'in insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez.

Tiyazidler anne sütünde ACEPRİX® PLUS'ın terapötik dozları emziren kadınlara uygulandığı takdirde memedeki çocuk üzerinde etkiye neden olabilecek ölçüde atılmaktadır. ACEPRİX® PLUS emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, tamamen zihinsel uyanıklık gerektiren aktivitelerde performans bozukluğu beklenmemiştir. Buna rağmen, bazen baş dönmesi yapabileceğinden dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Silazapril

Aşağıda görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık (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) (istisnai raporlar dahildir), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)) açısından listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Epistaksis, anemi, purpura, nötropeni, lökopeni
Seyrek: Trombositopenik purpura

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Dil iltihabı (glossit)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Gut

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik, bayılma (senkop)
Yaygın olmayan: Terleme artışı, parestezi, hipoestezi, impotens, libido azalması, depresyon, anksiyete, ağız kuruluğu, vertigo, migren, tremor, disfoni, ataksi, konfüzyon, somnolans, insomnia, sinirlilik, tat almada duyusunda yetersizlik

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Görüş anormalliği, konjonktivit, fotofobi

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları
Yaygın: Palpitasyon,
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, taşikardi, atriyal fibrilasyon, aritmi, bradikardi, AV blok, ekstra sistol, kalp yetmezliği, kalp dekompansasyonu, miyokart infarktüs

Vasküler hastalıkları
Yaygın: Postural hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, semptomatik hipotansiyon
Yaygın olmayan: Anjina pektoris, al basması
Seyrek: Serebrovasküler hastalık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları
Yaygın: Öksürük
Yaygın olmayan: Rinit, sinüzit, faranjit, bronşit, solunum yolları enfeksiyonu, dispne, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Dispepsi, karın ağrısı, diyare, konstipasyon, kusma, gaz, gastrointestinal kanama, rektal kanama, anoreksi
Seyrek: Pankreatit

Hepato-bilier hastalıkları
Yaygın: Karaciğer fonksiyon testleri (SGPT, GGTP) ile ilgili değerlerdeki değişiklikler
Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testleri (LDH ve total bilirubin) ile ilgili değerlerdeki değişiklikler

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Döküntü (makülo-papüler döküntü ve eritematöz döküntü dahil), dermatit, kaşıntı, ürtiker, anjiyoödem (yüz ödemi dahil).

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Miyalji, bacaklarda kramp, artralji

Böbrek ve idrar hastalıkları
Yaygın olmayan: Sıklıkla miktürasyon, poliüri, dizüri, üremi, böbrek ağrısı, böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Yaygın: Yorgunluk, asteni, kırıklık
Yaygın olmayan: Sıcak basması, ağrı, ödem, rigor mortis (ölüm katılığı),

Araştırmalar
Seyrek: Serum kreatinin/üre değerlerinde minör ve çoğunlukla reversibl (geri dönüşümlü) yükselmeler

<u>Hidroklorotiyazid</u>

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Yaygın olmayan: Agranülositoz, aplastik anemi, hemolitik anemi, lökopeni, morluk, trombositopeni

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Seyrek: Anaflaktik reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Anoreksi, hiperglisemi, hiperürisemi, hipokalemi, hiponatremi

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın: Baş ağrısı

Göz Bozuklukları

Yaygın olmayan: Geçici bulanık görme, ksantopsi.

Vasküler bozukluklar

Yaygın olmayan: Nekrotizan anjitis (vaskülit ve kütanöz vaskülit).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Pnömoni ve pulmoner ödem dahil olmak üzere solunum stresi

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Sialadenit, kramp, gastrik iritasyon, bulantı, kusma, diyare, kabızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Sarılık (intrahepatik kolestatik sarılık), pankreatit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Işığa karşı duyarlılık, ürtiker, toksik epidermal nekrolizis

İskelet–kas sistemi, bağ doku ve kemik bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas krampı

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Yaygın olmayan: Glikozüri, interstisyel nefrit, renal fonksiyon bozukluğu, böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar

Yaygın olmayan: Ateş, baş dönmesi

<u>Silazapril/hidroklorotiyazid kombinasyonu</u>

Silazapril ve hidroklorotiyazidin hipertansiyon tedavisi için ayrı ayrı kullanılmasıyla oluşan yan etkiler, birlikte kullanıldığında da görülmüştür.

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, uykululuk hali
Yaygın olmayan: Hipoestezi, parestezi, vertigo, impotens, ağız kuruluğu, terleme artışı, endişe, depresyon, uykusuzluk, nervozism, konfüzyon, libido azalması.
Seyrek: Libido artması, anormol ağlama, paroniri, anormal rüya görme, depersonalizasyon, nevroz.

Kardiyovasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, anjina pektoris, hipotansiyon, postüral hipotansiyon, periferal ödem, ödem dependan, ekstrasistol, miyokart enfarktüs, göğüs ağrısı, palpitasyon.
Seyrek: Atriyal fibrilasyon, bradikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük
Yaygın olmayan: Üst solunum yolları enfeksiyonu, farenjit, sinüzit, bronşit, dispne, rinit.

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı
Yaygın olmayan: Flatulans, konstipasyon, karın ağrısı, dispepsi, diyare
Seyrek: Anoreksi, melena, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, döküntü
Seyrek: Dermatit, anjiyoödem, deri kuruluğu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, sırt ağrısı, bacak krampları

Genel bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk, miktürasyon
Yaygın olmayan: Malez, sıcak basması, asteni (kuvvetsizlik).
Seyrek: Ağrı, alerji, yüzde ödem, ateş, kilo düşüşü, rigor, hipotermi, poliüri, noktüri, al basması, periferal iskemi, serebrovasküler hastalık, vazodilatasyon, anormal görme, diplopi, kulak çınlaması, kulak tıkanması, purpura, kanama süresinde artış, gut, susama, lökore.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerde 160 mg'a varan tek doz silazapril uygulamalarının bile kan basıncı üzerinde istenmeyen bir etki yaratmadığı saptanmıştır. Hastalardaki doz aşımı konusunda çok az veri bulunmaktadır.

Doz aşımının en sık karşılaşılan semptomları şiddetli olabilen hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, hiperkalemi, hiponatremi ve metabolik asidozlar ile böbrek bozukluğudur.

Tedavi esas olarak semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Aşırı doz alımından sonra hasta yakın gözetim altında, öncelikli olarak yoğun bakım ünitesinde, tutulmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzeyleri sık sık izlenmelidir.

Terapötik ölçümler semptomların cinsine ve şiddetine bağlıdır. Eğer doz yeni alınmışsa, gastrik lavaj gibi absorpsiyonu önlemek için ölçümler, doz alındıktan sonra 30 dakika içinde adsorbanların ve sodyum sülfatın uygulanması ve hızlı eliminasyon uygulanmalıdır. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna yatırılmalıdır ve hızlıca tuz ve hacim takviyesi yapılmalıdır. Konvansiyonel tedavi etkili değilse, anjiyotensin II ile tedavi dikkate alınmalıdır. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin uygulanarak tedavi edilmelidir. Kalp pili kullanımı dikkate alınabilir. ADE inhibitörleri sirkülasyondan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Poliakrilonitrit yüksek akım membranlarının kullanımından kaçınılmalıdır.

Hidroklorotiyazid

Gözlenen en yaygın semptom ve bulgular elektrolit azalmasından kaynaklanan olaylar (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi) ve aşırı diüreze bağlı dehidratasyondur. Digitalis de uygulanmışsa, hipokalemi kalp aritmilerini arttırabilir.

Hidroklorotiyazidin hemodiyalizle ne derece uzaklaştırılabildiği belirlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri

ATC Kodu: C09BA08

Silazapril

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 (ADE) inhibitörüdür. Önerilen dozlarda, silazaprilin hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği hastalarındaki etkisi 24 saate kadar devam eder.

Böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda, silazapril tedavisi sırasında serum potasyumu genellikle normal sınırlarda seyreder. Beraberinde potasyum tutucu diüretik kullanmakta olan hastalarda potasyum seviyeleri yükselebilir (Bkz.4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hipertansiyon

Silazapril, ayakta ve yatar pozisyondaki sistolik ve diyastolik kan basıncında genellikle ortostatik özellik göstermeksizin düşüş sağlar. Bu durum böbrek hipertansiyonda olduğu gibi esansiyel hipertansiyonun tüm evrelerinde de etkilidir. Silazapril’in anti-hipertansif etkisi genellikle doz alımından sonra ilk saat içinde ortaya çıkar ve maksimum etki dozlamadan sonra 3 ile 7 saat arasında gözlenir. Genel olarak kalp atım hızı değişmez. Refleks taşikardi oluşmaz, ancak kalp atım hızında küçük ve klinik önemi olmayan değişiklikler oluşabilir. Bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkisi, ilaç alım dönemi sonuna doğru azalabilir.

İlk doz seyrek olarak gerekli terapötik yanıta erişir. Kan basıncı belirlenmeli ve gerektiği gibi doz ayarlanmalıdır. En üstün önerilen dozda silazaprilin etkisi yetersizse potasyum tutucu olmayan diüretiklerle birlikte kombine edilmelidir.

Silazaprilin antihipertansif etkisi uzun süreli tedavi boyunca devam eder. Silazaprilin ani kesilmesinden sonra kan basıncında ani bir yükselme gözlemlenmemiştir.

Klinikte gözlenen belirgin kan basıncı düşüşüne karşın, orta - ileri derecede böbrek yetmezliği bulunan hipertansiyonlu hastalarda, silazapril tedavisi glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımını genel olarak değiştirmemektedir.

Diğer ADE inhibitörleri gibi silazaprilin kan basıncını düşürücü etkisi siyah hastalarda siyah olmayan hastalara göre daha az olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte silazapril hidroklorotiyazid ile kombine olarak uygulandığında yanıtta ırk farklılıkları ortadan kalkmıştır.

Kronik kalp yetmezliği

Kronik kalp yetmezliği hastalarında, aktive olan renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi genellikle sistemik vazokonstrüksiyonu, su ve tuz retansiyon teşvikini artırmaya yol açmaktadır. silazapril, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar ve diüretik ve/veya dijital kullanmakta olan kalp yetmezliği hastalarında sistemik vasküler direnci (basınç yükü) ve pulmoner kapiller veç basıncını (volüm yükü) düşürerek, yetmezlikteki kalbin yükünü azaltır. Buna ek olarak, yaşam kalitesinde gelişme göstererek bu hastaların egzersiz toleransı belirgin bir şekilde artmıştır. Hemodinamik ve klinik etkiler hemen ortaya çıkar ve kalıcı olur.

Hidroklorotiyazid

Tiyazid grubu diüretikler öncelikle, renal distal tübülde etkilidir. Böbrek korteksinde, tiyazidlerin diüretik ve distal tübülde NaCl transportu üzerindeki inhibe edici etkilerini göstermek üzere öncelikle bağlandığı, afinitesi yüksek bir reseptörün mevcut olduğu gösterilmiştir.Tiyazid grubu diüretikler, NaCl ortak taşıyıcısını inhibe ederek etki gösterirler; burada olasılıkla klorür iyonunun geri emildiği noktası için kompetisyona girerek elektrolit geri-emilim mekanizmasının etkilenmesi söz konusudur: böylece doğrudan etkiyle sodyum ve klorür iyonlarının atılması yaklaşık eşit miktarlarda artırılır; dolaylı olarak da diüretik etki plazma hacmini azaltarak, plazma renin aktivitesinin ve aldosteron salgısının artmasına, idrar ile daha fazla potasyum kaybına ve serum potasyum düzeyinin azalmasına yol açar. Renin-aldosteron bağlantısını kuran, angiotensin II'dir; bu nedenle tiyazid grubu bir diüretikle birlikte bir anjiotensin II reseptör antagonistinin verilmesi, bu diüretiklerin kullanımı ile ilişkili potasyum kaybını önleme eğilimi gösterir.

Silazapril/hidroklorotiyazid

ACEPRİX® PLUS, silazapril (bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve hidroklorotiyazidin (bir tiyazid diüretik ajanı) kombinasyonudur. Bu kombinasyondaki silazapril ve hidroklorotiyazidin antihipertansif etkileri, ayrı ayrı uygulandığında hipertansif hastaların daha yüksek bir oranında yeterli yanıt ile sonuçlanan aditif etkilerdir. ACEPRİX®

PLUS hipertansiyonun tedavisinde oldukça etkilidir ve 24 saat boyunca etkisi devam eder. Silazaprilin hidroklorotiyazid ile birlikte kullanılışı tamamlayıcı mekanizma ile daha düşük bir kan basıncıyla sonuçlanmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Silazapril

Emilim:
Silazapril yüksek oranda emilir. ACEPRİX® alınmasından hemen önce yemek yenmesi emilimi biraz geciktirir ve çok hafif azaltır, ancak bunun terapötik yönden önemi yoktur. Oral silazaprilden silazaprilatın biyoyararlılığı, idrarda saptanmasına dayanarak, yaklaşık %60'tır. Günlük 2.5 – 5 mg çoklu dozlardan sonra ilacın birikimi olmaz. Ayrıca idrarda % 20'den daha az görülen silazaprilat gastrointestinal yoldan çok az emilir. Silazaprilatın başlangıç plazma yarılanma ömrü 1,5 – 2 saat ve terminal yarılanma ömrü 30 – 50 saattir. Bu uzun terminal yarılanma ömrü, enzimlere bağlanan ilacın yavaş çözündüğünü ifade eder. Maksimum plazma konsantrasyonları ilaç alındıktan sonra iki saat içinde saptanır ve doz ile doğrudan orantılıdır.

Dağılım:
Silazaprilin plazma proteinlerine bağlanma oranı % 20 - % 30'dur ve küçük bir dağılım hacmine (20 – 30 litre) sahiptir.

Biyotransformasyon:
Yüksek oranda emilen silazapril, hızla aktif olan silazaprilata dönüşür.

Eliminasyon:
Metabolit olarak belirtilen silazaprilatın büyük bir kısmı böbreklerle, üretilenin (dozun %50'si) % 90 geri kazanımı ile değişmeden atılır ve günde bir doz ACEPRİX® alınması ile efektif yarı-ömrü dokuz saattir.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Ağızdan alınan hidroklorotiyazid, hızla emilir (t_{max} yaklaşık 2 saattir); süspansiyon ve tablet formülasyonlarının emilim karakteristikleri birbirine benzer. Oral hidroklorotiyazidin mutlak biyoyararlanımı % 60-80'dir. Hidroklorotiyazidin yemeklerle birlikte alınmasının, açlık durumuna kıyasla sistemik biyoyararlanımı artırdığından söz eden yayınlar kadar, azalttığından söz eden yayınlar da vardır. Ancak bu etkiler hafiftir ve klinikte önemi azdır.

Dağılım:

Dağılım ve emilim kinetikleri genellikle, terminal yarı-ömrün 6-15 saat arasında değiştiği bir bi-eksponansiyel azalma kinetiği şeklinde tarif edilmiştir.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid biyotransformasyona uğramaz fakat böbrekte hızla elimine olur.

Eliminasyon:

Emilen dozun > %95'i değişmemiş olarak idrarla; yaklaşık % 4'ü ise bir hidroliz ürünü olan 2-amino-4-klorom- benzendisülfonamid olarak vücuttan uzaklaştırılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:

Terapötik alanda ortalama EAA artışı lineer olup kullanılan dozla orantılıdır.
Tekrarlanan doz kullanımında hidroklorotiyazid kinetiği değişmez ve günde tek doz şeklindeki kullanımda birikim minimaldir.

Silazapril/hidroklorotiyazid

Silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulanması ile ayrı ayrı uygulanması biyoyararlanım üzerinde çok az veya hiç etkisi yoktur. Bu kombine tablet ayrı ayrı maddelerin birlikte kullanımı ile biyoeşdeğedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik:

Pediyatrik popülasyonda farmakokinetik veri yoktur.

Geriyatrik:

Yaşlarına göre böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda, plazma silazaprilat konsantrasyonları genç hastalarınkine göre %40'a kadar daha yüksek ve klerensi %20 daha düşük olabilir.

Sınırlı veriler hidroklorotiyazidin sistemik klerensinin, ileri yaştaki hem sağlıklı hem de hipertansif kişilerde, sağlıklı genç gönüllülere kıyasla azaldığı izlenimini vermektedir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma silazaprilat konsantrasyonları, böbrek fonksiyonları normal olanlara göre daha yüksektir, çünkü kreatinin klerensi düşük olduğu için ilacın klerensi de azalır. Tam böbrek yetmezliği olan hastalarda hiç eliminasyon olmaz, ancak hemodiyaliz hem silazapril, hem de silazaprilat konsantrasyonlarını belirli bir seviyeye kadar indirir.

Hidroklorotiyazidin renal klerensinde pasif filtrasyon ve böbrek tübülleri içerisine aktif sekresyon söz konusudur. Vücuttan neredeyse tamamı böbrek yoluyla uzaklaştırılan bir bileşikten beklendiği üzere böbrek fonksiyonu, hidroklorotiyazid kinetiği üzerinde belirgin etkiye sahiptir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozu olan hastalarda, silazaprildeki etki, aktif metaboliti silazaprilatın etkisinden daha fazla olmasıyla, plazma konsantrasyonlarında artış ve plazma ve böbrek klerensinde düşüş gözlemlenmiştir.

Karaciğer hastalığı hidroklorotiyazid farmakokinetiğini anlamlı şekilde etkilemez ve bu hastalarda hidroklorotiyazid dozunun azaltılmasının gerekli olduğu düşünülmez.

Kronik kalp yetmezliği:

Kronik kalp yetmezliği olan hastalarda, silazaprilat klerensi ile kreatinin klerensi arasında korelasyon vardır. Dolayısıyla, böbrek fonksiyon bozukluğu hastalarına önerilen dozlardan daha ileri bir doz ayarlamasına gerek duyulmaz.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenite

Ames testleri, metabolik aktivasyonla ve metabolik aktivasyon olmaksızın, silazaprilin hidroklorotiyazid ile kombinasyonunda zayıf mutajeniteye ilişkin kanıt göstermiştir. Bu aktivite sınırda olsa da, doza bağlıdır ve tekrarlanabilirdir.

Silazapril ve hidroklorotiyazid kombinasyonunun (1:5 oranında) mutajenitesi ilave üç testte belirlenmiştir. Kombinasyon, sakaromiçes cerevisiae D7 maya türü (5,000 µcg/ml'ye kadar) ve Çin hamster V79 hücreleri (1,920 µcg/ml'ye kadar) üzerinde test edildiğinde, boşaltım sisteminin varlığında veya yokluğunda gen mutasyonuna rastlanmıştır. Bununla birlikte, silazapril ve hidroklorotiyazidin kombinasyonu (1:5) uygulanan fare mikronükleus testleri (in vivo), farenin kemik iliği hücresinde genotoksik aktivite göstermemiştir.

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

25ºC'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.
Eski Büyükdere Caddesi
Dilaver Sokak No:4
34418 Oto Sanayi – 4. Levent/İstanbul
Tel: 0212 316 78 00 Faks:0212 549 25 50

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