

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ACEPRİX® 2.5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Silazapril monohidrat (2.5 mg silazaprile eşdeğer) : 2.610 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat	: 130.000 mg
Sodyum stearil fumarat	: 2.000 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Pembe renkli oval, tek taraflı çentikli film tabletlerdir.

Çentiğin amacı tablet içeriğinin eşit yarım dozlara bölünebilmesidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ACEPRİX®, esansiyel hipertansiyonun tüm evrelerinde ve renal hipertansiyon tedavisinde endikedir. ACEPRİX®, 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;

Standart doz

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

Özel doz talimatları

Esansiyel hipertansiyon

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

bir kez 2.5 ile 5 mg arasındadır. Günde 5 mg ACEPRİX® ile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamazsa; potasyum tutucu olmayan bir diüretikğin 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 karşılaşılabilir. Tedaviye günde bir kez 0.5 mg ya da daha az ACEPRİX® ile başlanmalıdır. İdame dozu bireysel olarak belirlenmelidir.

Diüretik kullanan hipertansif hastalar

Semptomatik hipotansiyon olasılığını azaltmak için, ACEPRİX® 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, ACEPRİX® dijital ve/veya diüretiklerle birlikte kullanılabilir. ACEPRİX® 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 klerensi ile kreatinin klerensi 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:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Aşağıdaki doz şeması önerilmektedir:

Kreatinin klerensi	ACEPRİX® başlangıç dozu	En yüksek ACEPRİX® dozu
> 40 mL/dk	Günde bir kez 1 mg	Günde bir kez 5 mg
10 – 40 mL/dk	Günde bir kez 0.5mg	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: ACEPRİX® tedavisi günde bir kez 0.5-1.0 mg'lık bir dozla başlatılmalıdır. Daha sonra, ACEPRİX®'in idame dozu bireysel tolerabilite ve yanıtla, klinik duruma göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki etkinlik ve güvenilirliği bilinmediğinden, silazaprilin çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

Hipertansiyon: ACEPRİX® 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 ACEPRİX® başlangıç dozuna kesinlikle uyulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

Anjiyotensin II reseptör blokörleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

ACEPRİX®, diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, gebelik ve laktasyon sırasında kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ACEPRİX®, diğer ACE inhibitörlerinde olduğu gibi, aort stenoz ve diğer darlık-tıkanma patolojileri olan vakalarda dikkatli kullanılmalıdır. Yüksek doz diüretik kullanmakta olan yaşlı kronik kalp yetmezliği vakalarında, önerilen 0.5 mg'lık silazapril 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. Bölüm 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 ACEPRİX® tedavisine devam edilebilir. Fakat eğer semptomlar devam ederse; doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında, ACE inhibitörlerine yanıt olarak kan basıncında belirgin düşüş olabilir. Fakat kronik kalp yetmezliği vakalarına 0.5 mg silazapril verilerek yürütülen klinik çalışmalarda, ilk doz sonrasında semptomatik hipotansiyon ile karşılaşılmamıştır.

Hipotansiyonun miyokardiyal veya serebral iskemiye sebep olduğu hastalarda, anjina pektoris veya serebrovasküler 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 ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek bozukluğu:

Böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kreatinin klerensine 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 stenoza hastalar gibi, renal fonksiyonu başlıca renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlı olan hastalarda, ACEPRİX® dahil ACE 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.

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 eferent arteriyoller 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 geliyorsa silazapril tedavisi kesilmelidir.

Hipersensitivite/anjioödem

Anjioödem, tekrar eden %0.1-0.5 insidansı ile, ACE inhibitörleriyle bağdaştırılmıştır. ACE inhibitörleri kaynaklı anjioödem; 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 anjioödemidir. Anjioödem risk, siyah tenli olmayan hastalara oranla siyah tenli hastalarda daha yüksektir. ACE inhibitörleriyle ilişkili olmayan anjioödem 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, anjioödem 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 olan 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, ACEPRİX®'e başlandıktan sonra dozları azaltılmalı, serum potasyumu ve böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. (Bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi / anestezi:

ACE inhibitörlerinin, tansiyon düşürücü etkisi olan anestezi ilaçlarıyla birlikte kullanılması arteriyel hipotansiyon oluşturabilir. Bu durum ortaya çıkarsa, intravenöz infüzyon ile volüm artırılması ile düzeltilir.

Hemodiyaliz / anafilaksi:

İlgili mekanizma tam olarak tanımlanmasa da, silazapril dahil ACE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda, poliakrilonitrit metalit sülfat yüksek akım membranı (örn. AN69) veya LDL aferezi ile hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun hayatı tehdit eden şoku da kapsayan anafilaktik / anafilaktoid reaksiyonların provakasyonuna 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-glikoz 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 stenoza / hipertrofik kardiyomiyopati:

ACE inhibitörleri, obstruktif kardiyak hastalığı (örneğin mitral stenoz, aort stenoz, hipertrofik kardiyomiyopati) olanlarda dikkatli kullanılmalıdır çünkü kalp debisi sistemik vazodilatasyonu dengeleyebilecek kadar yükselmez ve bu sebepten şiddetli hipotansiyon riski vardır.

Laktoz intoleransı:

ACEPRİX® laktoz içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal 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 ACE 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

Lityum

Lityum ve ACE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı sonucunda serum lityum konsantrasyonlarında reversibl bir yükselme ve toksisite rapor edilmiştir. Tiyazid 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

ACEPRİX® 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 m²) 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. ACEPRİX® 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 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 (Tiyazid 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 alımının artması ve hacmin artırılması suretiyle diüretik kullanımının kesilmesi veya silazapril tedavisine düşük dozla başlanması ile azaltılabilir. Silazapril ve furosemid veya tiyazidler arasında anlamlı herhangi bir farmakokinetik ilaç etkileşmesi bildirilmemiştir.

Anjiyotensin-reseptör antagonistleri

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin-reseptör blokörleri ile eş zamanlı kullanımı tek bir renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi ajanı kullanımı ile karşılaştırıldığında hipotansiyon, senkop, hiperkalemi ve kötüleşen böbrek fonksiyonu (akut böbrek yetmezliği dahil) sıklığı artmıştır. Çift blokaj (örn ACE-inhibitörü ile anjiyotensin II reseptör antagonistinin kombine kullanılması) ayrı ayrı böbrek fonksiyonu, potasyum düzeyleri ve kan basıncı yakından takip edilerek kişiye göre sınıflandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler/ Narkotikler

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

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

Diğer ACE inhibitörleriyle olduğu gibi, ACEPRİX®'in non steroid antiinflatuvar bir ilaçla (örneğin, asetilsalisilik asitin antiinflatuvar dozları, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ) birlikte kullanımı, ACEPRİX®'in antihipertansif etkisini azaltabilir. Bu etki, NSAİİ kullanımından önce silazapril 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 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 reaksiyonları (yüz kızarması, bulantı, kusma ve hipotansiyon semptomlarını içeren) rapor edilmiştir.

Diğerleri

Silazapril, digoksin ile birlikte uygulandığında, digoksinin plazma konsantrasyonlarında artışla karşılaşmamıştır. Silazapril; nitratlar, kumarin antikoagülanlar ve H₂ reseptör blokörleri ile birlikte kullanıldığında klinikte anlamlı herhangi bir ilaç etkileşimi gözlenmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

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

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

ACEPRİX® gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

Gebelik teşhis edildiğinde ACEPRİX® tedavisi durdurulmalı ve uygun alternatif tedavi başlatılmalıdır.

Laktasyon dönemi

ACEPRİX®'in insanda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. ACEPRİX® 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); 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 (vaskulit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar, eritrosit sedimentasyon oranında artış, eozinofili, lökositoz gibi belirtileri içerebilir)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi

Seyrek: Serebral iske mi, geçici iskemik atak, iskemik inme, perifer al nöropati

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyokardiyal iskemi, anjina pectoris, 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 azalması, 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, makülo-papüler döküntü

Seyrek: Psoriasiform dermatit, psoriasis, liken planus, ekzfoliyatif 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 artışı, 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.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sağlıklı gönüllülerde 160 mg'a varan tek doz silazapril 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, palpasyon, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürüktür.

Doz aşımı %0.9'luk intravenöz infüzyon NaCl çözeltisi ile tedavi edilir. Eğer hipotansiyon gerçekleşirse hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer uygun durumdaysa, anjiyotensin 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, ACEPRİX®'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: Silazapril, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayarak, inaktif anjiyotensin I'in güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşümünü engelleyen spesifik ve uzun etkili bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörüdür. Önerilen

dozlarda, ACEPRİX®'in hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği hastalarındaki etkisi 24 saate kadar devam eder. Normal böbrek fonksiyonlu vakalarda, ACEPRİX® tedavisi sırasında serum potasyumu genellikle normal sınırlarda seyrederek. ACEPRİX® ile birlikte potasyum tutucu diüretik kullanmakta olan hastalarda potasyum seviyeleri yükselebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Klinik etkililik çalışmaları:

Hipertansiyon

Silazapril, ayakta ve yatar pozisyonundaki sistolik ve diyastolik kan basıncında, genellikle ortostatik özellik göstermeksizin düşüş sağlar. Renal hipertansiyonda ve esansiyel hipertansiyonun tüm evrelerinde etkilidir. Silazapril'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 önemi olmayan değişiklikler oluşabilir. Bazı hastalarda kan basıncını düşürücü etkisi, ilaç alım dönemi sonuna doğru azalabilir.

Silazapril'in antihipertansif etkisi, uzun süreli tedavi boyunca devam eder. Silazapril'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, silazapril 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 ile hidroklorotiyazid kombine kullanıldığında daha belirgindir.

Kronik kalp yetmezliği

Kronik kalp yetmezliği hastalarında, aktive olan renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi genellikle sistemik vazokonstrüksiyona, su ve tuz retansiyonuna yol açmaktadır. Silazapril, 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. ACEPRİX® alınmasından hemen önce yemek yenmesi emilimi biraz geciktirir ve çok hafif azaltır, ancak bunun terapötik yönden önemi yoktur.

Dağılım:

Maksimum plazma konsantrasyonları ilaç alındıktan sonra iki saat içinde saptanır ve doz ile doğrudan orantılıdır. 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. Oral silazapril alındığında aktif şekil olan silazaprilatın biyoyararlanımı, idrarda saptanmasına dayanarak, yaklaşık %60'tır.

Eliminasyon:

Silazaprilat böbreklerle değişmeden atılır ve günde bir doz ACEPRİX® 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 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.

Yaşlarına göre böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda, plazma silazaprilat konsantrasyonları genç hastalara göre %40 kadar yüksek ve klerensi %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 klerensi ile kreatinin klerensi 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 güvenlik verileri

Genel farmakoloji, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksosite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanan prelinik veriler, silazprilin insanlar için özel bir tehlike oluşturmadığını göstermektedir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitör grubu ilaçların geç dönem fetal gelişim üzerindeki advers etkileri indüklediği ve böylelikle fetal ölümlere ve konjenital etkilere (özellikle kafatası) yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, fetal toksisite, rahimiçi gelişme geriliği ve patent duktus arteriozus (PDA) da gözlemlenmiştir. Bu gelişimsel anomalilerin bir kısmının ACE inhibitörlerinin fetal renin-anjiyotensin sistemine direkt etkisinden kaynaklanmaktadır. Diğer bir etki ise maternal hipotansiyonun ve fetal plasental kan akımı ve fütüsa oksijen/besin iletimindeki azalmanın yol açtığı iskemiden kaynaklandığı düşünülmektedir.

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

ACEPRİX®, Al/Al blister içerisinde 30 film tabletlik paket büyüklüğünde satışa sunulmuştur.

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

225/59

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ