

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RİLACE 40 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

40 mg lisinopril eşdeğer 43,56 mg lisinopril dihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol 34 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Sarı renkli, yuvarlak, bombeli tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

Hipertansiyon tedavisi (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi

Doz hasta profiline ve kan basıncı yanıtına göre bireysel olarak düzenlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Tüm endikasyonlarda başlangıç ve idame dozları için gerekli olan doz ayarlamaları, RİLACE 40 mg Tablet isimli ürünümüzün aynı endikasyonlara sahip alt dozaj formları olan 5 mg, 10 mg ve 20 mg dozlarındaki ruhsatlı, tabletleri çentikli olan RİLACE Tablet ürünleri kullanılarak yapılabilmektedir.

Hipertansiyon

Lisinopril monoterapi olarak ya da diğer antihipertansif ilaç sınıflarıyla kombinasyon halinde kullanılabilir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1).

Başlangıç dozu

Hipertansiyonlu hastalarda, normal önerilen başlangıç dozu 10 mg'dır. Güçlü renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonuna (özellikle, renovasküler hipertansiyon, tuz ve/veya hacim depleasyonu, kardiyak dekompanzasyon ya da şiddetli hipertansiyon) sahip hastalarda ilk dozun ardından kan basıncı aşırı düşebilir. Bu tip hastalarda 2,5 ila 5 mg'lık bir başlangıç dozu önerilmekte olup, tedavi tıbbi gözetim altında başlatılmalıdır. Renal bozuklukta başlangıç dozunun daha düşük olması gereklidir (Bkz. Tablo 1).

İdame dozu

Normal etkili idame dozajı, günde tek doz olarak verilen 20 mg'dır. Genel olarak, istenen tedavi etkisi belirli bir doz düzeyinde 2 ila 4 haftalık bir dönemde elde edilemezse, doz daha da artırılabilir. Uzun süreli, kontrollü klinik çalışmalarda kullanılan maksimum doz günde 80 mg'dır.

Diüretik tedavisi gören hastalar

Lisinopril ile tedaviye başladıktan sonra semptomatik hipotansiyon ortaya çıkabilir. Bu durum, diüretiklerle tedavi görmekte olan hastalarda daha olasıdır. Bu nedenle, bu hastalarda hacim ve/veya tuz depleasyonu olabileceği için dikkatli olunması önerilir. Mümkün olduğunda diüretik lisinopril ile tedaviye başlamadan 2-3 gün önce kesilmelidir. Diüretik tedavisinin kesilemediği hiperta



hastalarda, lisinopril tedavisi 5 mg dozda başlatılmalıdır. Renal fonksiyon ve serum potasyum düzeyi izlenmelidir. Lisinoprilin takip eden dozları kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır. Gerekirse, diüretik tedavisine devam edilebilir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Renal yetmezlikte dozun ayarlanması

Renal yetmezliği olan kişilerde dozaj aşağıda Tablo 1’de açıklandığı gibi, kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır.

Tablo 1 Renal yetmezlikte doz ayarlanması

Kreatinin klerensi (ml/dak.)	Başlangıç dozu (mg/gün)
< 10 ml/dak.(diyaliz hastaları dahil)	2,5 mg*
10 – 30 ml/dak.	2,5 – 5 mg
31 – 80 ml/dak.	5 – 10 mg

* Uygulama dozajı ve/veya sıklığı kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Dozaj kan basıncı kontrol edilene ya da günde maksimum 40 mg olana dek kademeli olarak artırılabilir.

6-16 yaş arası hipertansif pediatrik hastalarda kullanım

Önerilen başlangıç dozu, 20 ila <50 kg hastalarda günde bir kere 2,5 mg ve ≥50 kg hastalarda günde bir kere 5 mg’dır. Dozaj bireysel olarak, 20 ila <50 kg hastalarda günlük maksimum 20 mg’a ve ≥50 kg hastalarda günlük maksimum 40 mg’a ayarlanmalıdır. 0.61 mg/kg’ın (ya da 40 mg’ın üzerinde) üzerindeki dozlar pediatrik hastalarda incelenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.1).

Böbrek fonksiyonu azalmış pediatrik hastalarda, daha düşük bir başlangıç dozu ya da artmış bir doz aralığı uygulanması düşünülmelidir.

Uygulama şekli

Lisinopril oral olarak günde tek doz uygulanmalıdır. Günde bir kere alınan diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi, lisinopril her gün yaklaşık olarak aynı saatte alınmalıdır. Lisinopril tabletin emilimi besinlerden etkilenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Renal yetmezlikte (kreatinin klerensi < 80 ml/dak), başlangıç dozu hastanın kreatinin klerensine göre ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 1).

Karaciğer yetmezliği:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

6 yaş üzeri hipertansif çocuklarda sınırlı bir etkililik ve güvenlilik deneyimi olmakla birlikte, diğer endikasyonlarda herhangi bir deneyim mevcut değildir (Bkz. Bölüm 5.1). Lisinopril çocuklarda hipertansiyon dışındaki diğer endikasyonlarda önerilmemektedir.

Lisinopril 6 yaş altı çocuklarda ya da şiddetli böbrek bozukluğu olan çocuklarda önerilmez (GFR < 30 ml/dak/1,73m²) (Bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, ilacın etkililik ya da güvenlilik profilinde yaşa bağlı değişiklikler görülmemi



Bununla birlikte, ileri yaş böbrek fonksiyonunda bir azalma ile ilişkili olduğundan, lisinoprilin başlangıç dozunu belirlemek için Tablo 1’de verilen kılavuzlar kullanılmalıdır. Bundan sonra, dozaj kan basıncı yanıtına göre ayarlanmalıdır.

Böbrek nakli olanlar:

Yakın zamanda böbrek nakli olmuş hastalarda lisinopril kullanımı ile ilgili deneyim bulunmamaktadır. Bu nedenle, RİLACE ile tedavi önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Lisinopril, Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddeler ya da diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine karşı aşırı hassasiyet.
- Geçmiş ADE inhibitörü tedavisi ile ilişkili anjiyoödem öyküsü.
- RİLACE’in sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı. RİLACE sakubitril/valsartan son dozundan sonra en az 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Kalıtsal ya da idiyopatik anjiyoödem.
- Gebelikte.
- RİLACE ile aliskirenin beraber kullanımı diabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Semptomatik hipotansiyon

Semptomatik hipotansiyon, komplikasyonsuz hipertansif hastalarda seyrek görülür. Lisinopril kullanan hipertansif hastalarda, diüretik tedavisi, beslenmedeki tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusmadan kaynaklanan hacim depleasyonu ya da şiddetli renine bağımlı hipertansiyon varsa, hipotansiyonun oluşması daha olasıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Eşlik eden renal yetmezlik olsun/olmasın kalp yetmezliği olan hastalarda, semptomatik hipotansiyon gözlenmiştir; bu durum daha çok yüksek dozlarda loop diüretik kullanımı, hiponatremi ya da fonksiyonel renal yetmezliğin eşlik ettiği şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmıştır. Semptomatik hipotansiyon riski artmış olan hastalar tedaviye başlanırken ve doz ayarlanırken yakından izlenmelidir. Benzer uygulamalar, kan basıncında aşırı düşüşün miyokard infarktüsüne ya da serebrovasküler olaya yol açabileceği, iskemik kalp hastalığı ya da serebrovasküler hastalığı olan kişiler için de geçerlidir.

Hipotansiyon geliştiğinde, hasta sırt üstü yatar konuma getirilmeli ve gerekirse, intravenöz serum fizyolojik infüzyonu uygulanmalıdır. Geçici bir hipotansif yanıt daha sonraki dozlar için bir kontrendikasyon olmayıp, hacim genişlemesi ardından kan basıncının yükselmesi sonrasında kolaylıkla verilebilir.

Kan basıncı normal ya da düşük olan bazı kalp yetmezliği hastalarında, lisinopril ile sistemik kan basıncında ek düşüşler görülebilir. Bu, beklenen bir etki olup, genellikle tedaviye son vermek için bir neden değildir. Hipotansiyonun semptomatik hale gelmesi durumunda, lisinopril dozunun azaltılması ya da kesilmesi gerekebilir.

Aort ve mitral kapak stenozu / hipertrofik kardiyomiyopati

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, lisinopril aort stenozu ya da hipertrofik kardiyomiyopati gibi sol ventrikül çıkışında tıkanıklık olan ve mitral kapak stenozu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi görmüş, bilateral renal arter stenozu ya da tek böbreğe giden arterde stenozu olan bazı hastalarda, kan üre ve serum kreatinin düzeylerinde, tedavinin kesilmesiyle birlikte düzelen artışlar görülmüştür. Bu özellikle renal yetmezliği olan hastalarda olasıdır. Eğer renovasküler hipertansiyon da mevcutsa, şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artış söz konusudur. Bu hastalarda, tedavi düşük doz, dikkatli doz titrasyonu ile yakın tıbbi gözlem ile başlatılmalıdır. Diüretik tedavisi yukarıda sayılanlara katkıda bulunan bir fa



olduğundan, diüretik tedavisi kesilmeli ve lisinopril tedavisinin ilk haftalarında renal fonksiyon izlenmelidir.

Görünürde önceden var olan renal vasküler hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle lisinopril bir diüretik ile birlikte verildiğinde, kan üre ve serum kreatinin düzeyinde, genellikle küçük ve geçici artışlar gözlenmiştir. Bu durum, önceden renal bozukluğu olan hastalarda daha olasıdır. Diüretiğin ve/veya lisinoprilin dozunun azaltılması veya ilacın kesilmesi gerekebilir.

Aşırı duyarlılık/Anjiyoödem

Lisinopril dahil olmak üzere, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda nadiren yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larinksde anjiyoödem bildirilmiştir. Bu, tedavi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Bu tip durumlarda, lisinopril derhal kesilmeli ve hastalar gönderilmeden önce semptomların tamamen ortadan kalkmasını sağlamak için uygun tedavi ve izlem uygulanmalıdır. Solunum sıkıntısı olmaksızın sadece dilde şişkinlik durumunda bile, antihistaminik ve kortikosteroid tedavisi yeterli olmayabileceğinden, hastaların uzun süre izlenmesi gerekebilir.

Çok nadiren, laringeal ödem ya da dil ödemi ile ilişkili anjiyoödemle ilgili ölümler bildirilmiştir. Dil, glotis ya da larinkste etkilenme gözlenen hastaların, özellikle de hava yolları cerrahisi öyküsü olan hastaların hava yollarında tıkanma yaşamaları olasıdır. Bu tip durumlarda, derhal acil durum tedavisi uygulanmalıdır. Bu tedavi adrenalin uygulamasını ve/veya hava yolunun açık tutulmasını kapsayabilir. Semptomlar tamamen ve kalıcı olarak ortadan kalkana kadar hastaya yakın tıbbi gözetim uygulanmalıdır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri diğer ırklara göre siyah ırktaki hastalarda daha yüksek bir anjiyoödem oranına yol açmaktadır.

ADE inhibitörü tedavisi ile bağlantılı olmayan anjiyoödem öyküsü olan hastalarda ADE inhibitörü kullanırken anjiyoödem riski artabilir (Bkz. Bölüm 4.3.).

Lisinoprilin sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırdığından kontrendikedir. Lisinopril, sakubitril/valsartan son dozundan sonra en az 36 saat geçmeden başlatılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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

Hemodiyaliz hastalarında görülen anafilaktoid reaksiyonlar

Yüksek geçirgenlikli membranlarla (örneğin, AN 69) diyalize giren ve eş zamanlı olarak bir ADE inhibitörü ile tedavi gören hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda, farklı türde bir diyaliz membranı ya da farklı bir antihipertansif ilaç sınıfı kullanması düşünülmelidir.

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında gözlenen anafilaktoid reaksiyonlar

Nadiren, dekstran sülfat ile düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit eden anafilaktoid reaksiyonlar gelişmiştir. Bu reaksiyonlar, her bir aferezden önce ADE inhibitörü tedavisinin geçici olarak kesilmesi ile önlenmiştir.

Desensitizasyon

Desensitizasyon tedavisi sırasında (örneğin, himenoptera venom) ADE inhibitörü kullanan hastalar



uzun süreli anafilaktoid reaksiyonlar gözlenir. Aynı hastalarda, ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar önlenmiş fakat tıbbi ürünün yanlışlıkla yeniden uygulanmasıyla tekrar ortaya çıkmıştır.

Karaciğer yetmezliği

Çok nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan nekroz ve (bazen) ölüme ilerleyen bir sendrom ile ilişkilendirilmiştir. Bu sendromun mekanizması bilinmemektedir. Sarılık ya da hepatik enzimlerde belirgin yükselme saptanan hastalarda lisinopril kesilmeli ve bu hastalar uygun tıbbi takibe alınmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Normal renal fonksiyonuna sahip ve komplikasyon oluşturan diğer faktörlerin olmadığı hastalarda, nötropeni nadiren oluşur. ADE inhibitörünün kesilmesinden sonra nötropeni ve agranülositoz geri dönüşümlüdür. Lisinopril kollajen vasküler hastalığı olan kişilerde, immünosupresan tedavi, allopurinol ya da prokainamid tedavisi gören kişilerde ya da bu komplikasyon oluşturan faktörlerin bir kombinasyonuna sahip kişilerde, özellikle önceden böbrek fonksiyonu bozukluğu varsa, çok dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastaların bazılarında, bazı durumlarda yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir. Lisinopril bu tip hastalarda kullanılıyorsa, periyodik olarak akyuvar sayımı önerilir ve hastalara da herhangi bir enfeksiyon belirtisini bildirmeleri yönünde talimat verilmelidir.

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın doğal blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

İrk

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, siyah ırktan olmayanlara kıyasla siyah ırka mensup kişilerde daha yüksek bir anjiyoödem oranına neden olmaktadır.

Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, muhtemelen siyah ırka mensup hipertansif popülasyonda düşük renin düzeyi prevalansının yüksek olması nedeniyle, lisinopril siyah olmayanlara kıyasla siyah ırka mensup hastalarda kan basıncını düşürmede daha az etkili olabilir.

Öksürük

ADE inhibitörlerinin kullanımı ile öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak, öksürük balgamsız ve inatçı olup, tedavinin kesilmesinden sonra düzelir. ADE inhibitörü ile indüklenen öksürük, öksürüğün ayırt edici teşhisinin bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Cerrahi/Anestezi

Majör cerrahiye giren hastalarda ya da hipotansiyona neden olan ilaçlarla anestezi sırasında, lisinopril, kompensatuvar renin salgılanmasına sekonder olarak anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilir. Bu mekanizmaya bağlı olarak geliştiği düşünülen hipotansiyon gelişimi hacim genişletilmesi ile düzeltilebilir.



Hiperkalemi

ADE inhibitörleri aldosteron salımını inhibe ettiğinden hiperkalemiye neden olabilir. Bu etki normal renal fonksiyona sahip hastalarda genellikle belirgin değildir. Ancak, böbrek yetmezliği ve diyabeti olan hastalarda, eş zamanlı olarak potasyum takviyeleri (tuz ikameleri dahil), potasyum tutucu diüretikler (örn. spirinolakton, triamteren veya amlorid) kullanan ya da serum potasyum değerinde artış ile ilişkili diğer ilaçları (örneğin, heparin, trimetoprim veya trimetoprim/sülfametaksazol olarak da bilinen ko-trimoksazol) ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin-reseptör blokerleri kullanan hastalarda hiperkalemi gelişebilir. ADE inhibitörleri kullanmakta olan hastalarda potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri dikkatle kullanılmalıdır ve serum potasyum düzeyi ve renal fonksiyonunun izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Diyabetik hastalar

Oral antidiyabetik ilaçlar ya da insülin ile tedavi edilen diyabetik hastalarda, glisemik kontrol ADE inhibitörü ile tedavinin ilk ayında yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5.).

Lityum

Lityum ve lisinopril kombinasyonu genellikle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5.).

Gebelik

ADE inhibitörlerine gebelik sırasında başlanmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda, ADE inhibitörü ile tedavi derhal kesilmeli ve uygunsa, alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3. ve 4.6.).

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antihipertansif ajanlar

Lisinoprilin diğer antihipertansif ajanlar ile birlikte kullanımı (ör. gliseril trinitrat ve diğer nitratlarla ya da diğer vazodilatörlerle) kan basıncını daha da düşürebilir.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS-etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırdığından kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ADE inhibitörlerinin rapamisin memeli hedefi (mTOR) inhibitörleri (örn. temsirolimus, sirolimus, everolimus,) veya nötral endopeptidaz (NEP) inhibitörleri (örn. rasekadotril), vildagliptin veya doku plazminojen aktivatörleri ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırır (Bkz. Bölüm 4.4).

Diüretikler

Lisinopril kullanan hastanın tedavisine diüretik eklendiğinde, antihipertansif etki genellikle aditifdir.

Özellikle diüretik tedavisine yakın bir zamanda başlayanlar olmak üzere, diüretik kullanmakta olan hastalarda lisinopril tedaviye eklendiğinde, bazen kan basıncı aşırı düşebilir. Lisinopril



semptomatik hipotansiyon gelişme olasılığı, lisinopril ile tedaviye başlamadan önce diüretik tedavisinin kesilmesi ile minimuma indirilebilir (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.2.).

Potasyum takviyeleri, potasyum tutucu diüretikler ya da potasyum içeren tuz ikameleri ve serum potasyum düzeyini yükseltebilecek diğer ilaçlar

Klinik çalışmalarda serum potasyum düzeyi genellikle normal sınırlar içerisinde kalmakla birlikte, bazı hastalarda hiperkalemi oluşmuştur. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri ya da potasyum içeren tuz ikamelerinin kullanımı, özellikle renal disfonksiyonu olan hastalarda serum potasyum düzeyinde anlamlı bir artışa neden olabilir. Lisinopril, trimetoprimin amilorid gibi potasyum tutucu diüretiklere benzer şekilde hareket ettiği bilindiğinden, trimetoprim ve ko-trimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) gibi serum potasyum düzeyini artıran diğer ajanlar ile birlikte kullanıldığında da dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, lisinoprilin yukarıda belirtilen ilaçlarla kombinasyonu önerilmez. Eğer eş zamanlı kullanımı gerekirse, dikkatle ve sık sık serum potasyum düzeyi izlenerek kullanılmalıdır.

Lisinopril bir potasyum tutucu diüretik ile birlikte veriliyorsa, diüretik tarafından indüklenen hipokalemi iyileşebilir.

Siklosporin

Siklosporin ile birlikte ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı sırasında hiperkalemi gelişebilir.

Serum potasyum düzeyinin izlenmesi tavsiye edilir.

Heparin

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

Lityum

Lityumun ADE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı sırasında lityum konsantrasyonlarında geri dönüşlü artış ve toksisite bildirilmiştir. Tiyazid diüretiklerinin eş zamanlı kullanımı lityum toksisitesi riskini artırabilir ve ADE inhibitörleri ile zaten artmış olan lityum toksisitesini şiddetlendirebilir. Lisinoprilin lityum ile eş zamanlı kullanımı önerilmemekle birlikte, kombinasyonun gerekli olduğu düşünülürse, serum lityum düzeyi dikkatle izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

≥3 g/gün asetilsalisilik asit dahil non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler)

ADE inhibitörlerinin NSAİİ'ler (örn. Antiinflamatuar doz rejimlerinde asetilsalisilik asit, COX-2 inhibitörleri ve seçici olmayan NSAİİ) ile eş zamanlı kullanımında antihipertansif etki azalabilir. NSAİİ'ler ve ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı, özellikle önceden renal fonksiyonu kötü olan hastalarda olası akut renal yetmezlik ve serum potasyum düzeyinde artış dahil olmak üzere renal fonksiyonda kötüleşmeye neden olabilir. Bu etkiler genellikle geri dönüşlüdür. Kombinasyon özellikle yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hastaların hidrasyonu yeterli biçimde sağlanmalı ve eş zamanlı tedaviye başladıktan sonra ve devam ederken periyodik olarak renal fonksiyonlar izlenmelidir.

Altın

ADE inhibitörü kullanan hastalarda, enjektabl altın uygulamasını takiben (örneğin; sodyum arotiyomalat) nitritoid reaksiyonlar (ciltte kızarma, bulantı, baş dönmesi ve hipotansiyon dahil, çok şiddetli olabilecek vazodilatasyon semptomları) daha sık bildirilmiştir.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler /Anestezikler

Bazı anestezik tıbbi ürünlerin, trisiklik antidepresanların ve antipsikotiklerin ADE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımı kan basıncında ilave bir düşüşe neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4.).



Sempatomimetikler

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

Antidiyabetikler

Epidemiyolojik çalışmalar ADE inhibitörleri ile antidiyabetik ilaçların (insülin, oral hipoglisemik ilaçlar) eş zamanlı uygulamasının hipoglisemi riski ile birlikte kan glukozu düşürücü etkide artışa neden olabileceğini düşündürmüştür. Bu olayın olasılığının kombine tedavinin ilk haftalarında ve renal bozukluğu olan hastalarda daha yüksek olduğu görünmüştür.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler, beta blokerler, nitratlar

Lisinopril asetilsalisilik asit (kardiyolojik dozlarda), trombolitikler, beta blokerler ve/veya nitratlar ile eş zamanlı kullanılabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü/Kontrasepsiyon

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkili doğum kontrolü uygulamalıdır.

ADE inhibitörü tedavisine devam edilmesi gerekli görülmedikçe, gebe kalmayı planlayan hastalar, gebelikte kullanım için kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavisine geçirilmelidir.

Gebelik dönemi

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

RİLACE gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyeti takiben oluşan teratojenite riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesin olmamakla birlikte, riskte küçük bir artış olasılık dışı bırakılamaz. ADE inhibitörleri ile tedavinin zaruri olduğu düşünülmüyorsa, hamile kalmayı planlayan hastalarda gebelikte kullanım için ispatlanmış güvenlik profili olan alternatif hipertansif tedavilere geçilmelidir. Gebelik teşhisi konulduğunda, ADE inhibitörü ile tedavi derhal kesilmeli ve uygunsa, alternatif bir tedaviye başlanmalıdır.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörlerine maruziyetin insan fetotoksisitesini (azalmış renal fonksiyon, oligohidramnion, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteyi (renal yetmezlik, hipotansiyon, hiperkalemi) indüklediği bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ADE inhibitörüne maruziyet olması durumunda, renal fonksiyonun ve kafatasının ultrason incelemesi önerilir.

Anneleri ADE inhibitörü kullanmış olan bebeklerde hipotansiyonun yakından izlenmesi gereklidir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon

Lisinopril tabletin emzirme sırasında kullanımına dair bilgi olmadığı için, bu dönemde kullanılması önerilmez; özellikle yeni doğan bir bebeği ya da prematüre bir bebeği emzirirken, emzirme döneminde daha iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu kanıtlanmış alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.



4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ya da makine kullanırken, bazen baş dönmesini de içeren sersemlik halinin ya da yorgunluğun oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lisinopril ve diğer ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında aşağıdaki istenmeyen etkiler, belirtilen sıklıklarda gözlenmiştir: Çok yaygın ($\geq 10\%$), yaygın ($\geq 1\%$ ila $< 10\%$), yaygın olmayan ($\geq 0,1\%$ ila $< 1\%$), seyrek ($\geq 0,01\%$ ila $< 0,1\%$), çok seyrek ($< 0,01\%$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Hemoglobinde azalma, hematokrit düzeyinde azalma.

Çok seyrek: Kemik iliği depresyonu, anemi, trombositopeni, lökopeni, nötropeni, agranülositoz (Bkz. Bölüm 4.4), hemolitik anemi, lenfadenopati, otoimmün hastalık.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafaktik/anafilaktoid reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Duygu-durum değişiklikleri, halüsinasyonlar

Bilinmiyor: Depresif semptomlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Uyku bozuklukları, parestezi, vertigo, tat alma bozukluğu

Seyrek: Mental konfüzyon, koku alma bozukluğu

Bilinmiyor: Senkop

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüksek riskli hastalarda muhtemelen aşırı hipotansiyona bağlı miyokard infarktüsü ya da serebrovasküler olay (Bkz. Bölüm 4.4), çarpıntı, taşikardi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ortostatik etkiler (hipotansiyon dahil)

Yaygın olmayan: Raynaud fenomeni.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Rinit

Çok seyrek: Bronkospazm, sinüzit, alerjik alveolit/eozinofilik pnömoni

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Diyare, kusma

Yaygın olmayan: Bulantı, karın ağrısı ve hazımsızlık

Seyrek: Ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit, intestinal anjiyoödem, hepatoselüler ya da kolestatik hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği (Bkz. Bölüm 4.4)



Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, kaşıntı

Seyrek: Ürtiker, saç dökülmesi, psöriazis, aşırı duyarlılık/anjiyonörotik ödem: yüz, ekstremiteler, dudaklar, dil, glotis ve/veya larinkste anjiyonörotik ödem (Bkz. Bölüm 4.4).

Çok seyrek: Terleme, pemfigus, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritema multiforme, kütanöz psödolenfoma

Aşağıdakilerden birini ya da daha fazlasını içerebilecek kompleks bir semptom bildirilmiştir: ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, pozitif antinükleer antikorlar (ANA), kırmızı kan hücresi sedimentasyon hızında (ESR) artış, eozinofili ve lökositoz, döküntü, ışığa duyarlılık ya da diğer dermatolojik belirtiler oluşabilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Renal fonksiyonu bozukluğu

Seyrek: Üremi, akut renal yetmezlik

Çok seyrek: Oligüri/anüri

Endokrin hastalıklar

Seyrek: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması (SIADH)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Empotans

Seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Yorgunluk, asteni

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kanda üre yükselmesi, serum kreatinin artışı, karaciğer enzimlerinde artış, hiperkalemi

Seyrek: Serum bilirubin artışı, hiponatremi

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'ne (TÜFAM) bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımına dair sınırlı düzeyde veri mevcuttur. ADE inhibitörlerinin doz aşımına dair semptomlar arasında hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit bozuklukları, renal yetmezlik, hiperventilasyon, taşikardi, çarpıntı, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürük yer almaktadır.

Doz aşımı için önerilen tedavi intravenöz serum fizyolojik infüzyonudur. Hipotansiyon geliştiği takdirde, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Mümkünse, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminlerle tedavi de düşünülebilir. Eğer ilaç yakın bir zamanda alındıysa, lisinoprili vücuttan atmaya yönelik önlemler uygulanır (örneğin, kusma, gastrik lavaj, absorban madde ve sodyum sülfat uygulaması). Lisinopril genel dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir (Bkz. Bölüm 4.4.). Tedaviye dirençli bradikardi için pacemaker uygulaması endikedir. Yaşamsal belirtiler, serum elektrolit düzeyleri ve kreatinin konsantrasyonu sıkça izlenmelidir.



5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
ATC Kodu: C09AA03

Etki mekanizması

Lisinopril bir peptidil dipeptidaz inhibitörüdür. Anjiyotensin I'in vazokonstriktör peptid, anjiyotensin II'ye dönüşmesini katalize eden anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) inhibe eder. Anjiyotensin II ayrıca adrenal korteksten aldosteron salgısını da stimüle eder.

ADE'nin inhibisyonu anjiyotensin II konsantrasyonlarında azalmaya neden olup, vazopressör aktivitesinde ve aldosteron salgısında azalmaya yol açar; bu durum serum potasyum konsantrasyonunda artışa neden olabilir.

Farmakodinamik etkiler

Lisinoprilin kan basıncını düşürme mekanizmasının primer olarak renin-anjiyotensin- aldosteron sisteminin baskılanması olduğu düşünülmektedir; lisinopril düşük reninli hipertansiyona sahip hastalarda bile antihipertansif etki göstermektedir. ADE, bradikininin degradasyonuna yol açan bir enzim olan kininaz II ile özdeşdir. Güçlü bir vazodilatör peptid olan bradikininin artmış düzeylerinin, lisinoprilin terapötik etkisinde rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Mikroalbuminüri ile karakterize 335 hipertansif tip 2 diyabet hastasında, lisinopril bir kalsiyum kanal blokeri ile karşılaştıran çift kör, randomize, çok merkezli bir çalışmada, 12 ay süresince 10 mg ila 20 mg'lık dozda günde bir kere uygulanan lisinopril sistolik/diyastolik kan basıncını 13/10 mmHg ve üriner albümin atılım oranını %40 oranında azaltmıştır. Kan basıncında benzer bir azalma sağlayan kalsiyum kanal blokerine kıyasla, lisinopril üriner albümin atılım hızında anlamlı olarak daha fazla azalma göstererek, ADE inhibitörü etkisinin, kan basıncını düşürücü etkisini ortaya koymuştur.

Lisinopril tedavisi, glikozillenmiş hemogloblin (HbA1c) düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkinin oluşmaması ile gösterildiği üzere, glisemik kontrolü etkilememektedir.

Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) etkili ajanlar

İki büyük randomize kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE-inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokerleriyle kombine kullanımını incelemiştir.

Pediyatrik popülasyon

6 ila 16 yaş arası, hipertansiyonlu 115 pediyatrik hastayı kapsayan bir klinik çalışmada, 50 kg altındaki hastalar günde bir kere 0,625 mg, 2,5 mg ya da 20 mg lisinopril kullanmış ve 50 kg ve üzerindeki hastalar ise günde bir kere 1,25 mg, 5 mg ya da 40 mg lisinopril kullanmıştır. 2 haftanın sonunda, günde bir kere uygulanan lisinopril, 1,25 mg'ın üzerinde dozlarda gösterilen tutarlı bir antihipertansif etkililik ile kan basıncını doza bağımlı bir şekilde düşürmüştür.

Bu etki, orta ve yüksek doz lisinopril tedavisinde kalmaya randomize edilenlere kıyasla plaseboya randomize edilen hastalarda diyastolik basıncın 9 mm Hg daha fazla yükseldiği bir geri çekme fazı ile doğrulanmıştır. Lisinoprilin doza bağımlı antihipertansif etkisi çeşitli demografik alt gruplar arasında tutarlılık sergilemiştir: yaş, Tanner evresi, cinsiyet ve ırk.



5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lisinopril oral yoldan etkili, sülfidril içermeyen bir ADE inhibitörüdür.

Emilim:

Oral lisinopril uygulamasını takiben, akut miyokard infarktüsü olan hastalarda doruk serum konsantrasyonlarına ulaşma süresinde biraz uzama eğilimi olsa da, doruk serum konsantrasyonları yaklaşık 7 saat içerisinde gözlenmektedir. İdrardan geri kazanıma dayalı olarak, hastalar arasında %6-60 oranında bir değişkenlik görülmek üzere, çalışılan doz aralığında (5-80 mg) lisinoprilin ortalama emilim miktarı yaklaşık %25'dir. Mutlak biyoyararlanım kalp yetmezliği olan hastalarda yaklaşık %16 oranında azalmaktadır. Lisinoprilin emilimi besinlerden etkilenmemektedir.

Dağılım:

Lisinopril, dolaşımdaki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) dışında, serum proteinlerine bağlanır gibi görünmemektedir. Sıçanlarda gerçekleştirilen çalışmalar lisinoprilin kan-beyin bariyerini az miktarda geçtiğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Lisinopril metabolize olmaz ve idrardan tamamen değişmemiş olarak atılır. Çoklu doz uygulamasında, lisinoprilin etkili birikim yarı ömrü 12,6 saattir. Lisinoprilin sağlıklı gönüllülerde klerensi yaklaşık 50 ml/dakika'dır. Azalan serum konsantrasyonları, ilaç birikimine katkıda bulunmayan, uzamış bir terminal faz sergilemektedir. Bu terminal faz muhtemelen ADE'e doyurulabilir bir bağlanmayı temsil etmekte olup, dozla orantılı değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Hepatik yetmezlik

Sirozlu hastalarda gözlenen karaciğer fonksiyonu bozukluğu, azalmış klerens nedeniyle, sağlıklı gönüllülere kıyasla, lisinopril emiliminde azalma (idrarda geri kazanıma ile tayin edildiği üzere yaklaşık %30), fakat maruziyette artış (yaklaşık %50) ile sonuçlanmaktadır.

Renal yetmezlik

Renal fonksiyon bozukluğu, böbreklerden atılan lisinoprilin eliminasyonunu azaltmakla birlikte, bu azalma yalnızca glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dakika'nın altında olduğunda klinik önem kazanmaktadır. Hafif ila orta dereceli renal yetmezlikte (kreatinin klerensi: 30 - 80 ml/dak.), ortalama EAA yalnızca %13 artarken, şiddetli renal yetmezlikte (kreatinin klerensi: 5 - 30 ml/dak) ortalama EAA'da 4.5 misli bir artış gözlenmiştir.

Lisinopril diyaliz ile atılabilir. 4 saatlik hemodiyaliz sırasında, plazma lisinopril konsantrasyonları, 40 ila 55 ml/dak arası bir diyaliz klerensiyle ortalama %60 azalmıştır.

Kalp yetmezliği:

Kalp yetmezliği olan hastalar sağlıklı gönüllülere kıyasla (EAA'de ortalama %125'lik bir artış) daha yüksek bir lisinopril maruziyetine sahiptir, fakat lisinoprilin idrarda geri kazanımına dayalı olarak, sağlıklı gönüllülere kıyasla yaklaşık %16'lık bir emilim azalması görülür.

Pediyatrik popülasyon

Lisinoprilin farmakokinetik profili, 30 ml/dak/1,73m²'lik bir GFR'ye sahip, 6 ila 16 yaş arası, 29 pediyatrik hipertansif hastada incelenmiştir. 0,1 ila 0,2 mg/kg'lık dozlardan sonra, lisinoprilin kararlı durum doruk plazma konsantrasyonları 6 saat içerisinde gözlenmiş ve idrarda geri kazanıma dayalı emilim miktarı yaklaşık %28 bulunmuştur.

Bu değerler daha önce yetişkinlerde elde edilenlere benzerdir. Bu çalışmada çocuklarda gözlenen E



ve C_{maks} değerleri yetişkinlerde gözlenenlerle uyumlu bulunmuştur.

Yaşlılar

Yaşlı hastalar genç gönüllülere kıyasla daha yüksek kan düzeyi ve plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan için daha yüksek değerlere sahiptir (yaklaşık %60 artmış).

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Preklinik veriler konvansiyonel genel farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin, sınıf olarak, geç fetus gelişimi üzerinde advers etkileri indükleyerek, özellikle kafatasını etkilemek üzere, konjenital etkilere ve fetus ölümüne neden olduğu gösterilmiştir. Fetotoksisite, rahim içi büyüme gecikmesi ve açık duktus arteriozus da bildirilmiştir. Bu gelişimsel anomalilerin, kısmen ADE inhibitörlerinin fetus renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki doğrudan etkisine ve kısmen de maternal hipotansiyondan kaynaklanan iskemi ile fetus-plasenta kan akışındaki ve fetusa giden oksijen/besin maddesi miktarındaki azalmalara bağlı olduğu düşünülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Dibazik kalsiyum fosfat (susuz)
Mısır nişastası
Prejelatinize nişasta
Sarı demir oksit (E172)
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tablet içeren, PVC/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14, 34460 Sarıyer/İstanbul
Tel : (212) 362 18 00
Faks: (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

216/78



9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

