KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1- BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
İNHİBACE PLUS 5 mg/12,5 mg film kaplı tablet

2- KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Silazapril ..... 5 mg
Hidroklorotiyazid ..... 12,5 mg
Yardımcı maddeler:
Laktoz (inek sütünden üretilir) ..... 119,18 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3- FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Bir tarafında çentik, bulunan açık kırmızı renkli oval, bikonveks film kaplı tabletler.
Tabletler kırılmamalı ve çiğnenmemelidir.

4- KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonları
İNHİBACE PLUS, esansiyel hipertansiyonun tedavisinde kullanılır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;
Yetişkinler için standart doz: İNHİBACE PLUS dozu günde bir kez bir tablettir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Yemek yemenin emilim üzerine klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığından İNHİBACE PLUS yemeklerden önce ya da sonra verilebilir. Doz daima günün yaklaşık aynı saatinde alınmalıdır.

Uygulama şekli:
İNHİBACE PLUS oral yolla, aç veya tok karnına bir bardak su ile alınır. Tabletler kırılmadan ve çiğnenmeden yutulmalıdır.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda diüretik tedavisi gerektiğinde, silazapril ile birlikte kullanılmak üzere tiyazid grubu bir diüretik yerine bir kıvrım (loop) diüretiği tercih edilir; bu nedenle şiddetli böbrek bozukluğu (kreatinin klerensi <30 ml/dk) olan hastalar için İNHİBACE PLUS önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer sirozu olan hastalarda INHİBACE PLUS ile farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Standart dozlarda ADE inhibitörü kullanan karaciğer sirozlu hastalarda hipotansiyon görülebileceğinden, silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte kullanımı sırasında doz titrasyonu dikkatle yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliği henüz belirlenmemiş olduğundan, İNHİBACE PLUS'ın çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar
İNHİBACE PLUS,

- Silazapril veya diğer ADE inhibitörlerine, hidroklorotiyazid veya diğer tiyazid diüretiklerine, sülfonamidlere veya İNHİBACE PLUS'ın bileşimindeki diğer maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Daha önce bir ADE inhibitörü tedavisine bağlı anjiyonörotik ödem gelişmiş hastalarda,
- Kalıtsal veya idiyopatik anjiyonörotik ödemi olan hastalarda,
- Anürisi olan veya böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk/1,73 m^2 olan hastalarda,
- İNHİBACE PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı, diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml / dk / 1,73 m^2) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).
- Gebelikte ve laktasyon döneminde kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.6)
- İNHİBACE PLUS'ın sakubitril/valsartan ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5.)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Akut Solunum Toksisitesi
Hidroklorotiyazid alımından sonra akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dâhil olmak üzere çok seyrek olarak ciddi akut solunum toksisitesi vakaları bildirilmiştir. Pulmoner ödem gelişimi tipik olarak hidroklorotiyazid alımından sonra dakikalar veya saatler içinde gelişir. Başlangıçta semptomlar dispne, ateş, pulmoner açıdan kötüye gitme ve hipotansiyonu içerir. ARDS teşhisinden şüpheleniliyorsa, İNHİBACE PLUS tedavisi durdurulmalı ve uygun tedavi uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazid alımını takiben daha önce ARDS yaşayan hastalara hidroklorotiyazid uygulanmamalıdır.

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

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut renal yetmezlik dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri 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.

Karaciğer yetmezliği:

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

Hipertansiyon tedavisi alması gereken karaciğer sirozlu ancak asidi bulunmayan hastalarda silazapril küçük dozlarda başlanmalı ve belirgin hipotansiyon meydana gelebileceğinden çok dikkatli olunmalıdır. Asidi olan hastalarda ise silazapril tavsiye edilmemektedir.

Karaciğer fonksiyonları bozuk olan ya da progresif karaciğer hastalığı olan hastalarda, sıvı-elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatik komaya neden olabileceğinden, İNHİBACE PLUS dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar yakından izlenmelidir.

Nötropeni:

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

Böbrek yetmezliği:

İNHİBACE PLUS kreatinin klerensi 30 ml/dak/1,73 m^2'den küçük olan hastalarda kontrendikedir. Hafif böbrek bozukluğu olan hastalarda silazaprilin dozu kreatinin klerens değerine göre ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda normal tıbbi tedavinin parçası olarak potasyum ve klor düzeyleri takip edilmelidir.

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

gerçekleştirilmesi önleyici tedbir olarak uygulanabilir.

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

Hemodiyaliz/anafilaksi:
İlgili mekanizma tam olarak tanımlanmasa da silazapril dahil ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda poliakrilonitrit metalil sülfat yüksek akım membranı (örn. AN69) veya LDL aferezi ile hemodiyaliz veya hemofiltrasyonun hayatı tehdit eden şoku da kapsayan anafilaksi/anafilaktoid reaksiyonların provakasyonuna neden olacağına dair bulgular vardır. Bu nedenle bu tip hastalarda yukarıda bahsedilen tipteki diyaliz membranlarından sakınmalıdır.

ADE inhibitörleri kullanırken arı zehiri için desensitizasyon tedavisi gören hastalarda da anafilaktik reaksiyonlar oluşabilir. Bu yüzden desensitizasyon tedavisine başlamadan önce silazaprile ara verilmelidir. Ayrıca, bu durumda silazaprilin yerine beta blokör kullanılmamalıdır.

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

Semptomatik hipotansiyon:
ADE inhibitörleri, özellikle tedavinin başlangıç dönemlerinde şiddetli hipotansiyona sebep olabilir. İlk doz hipotansiyonu daha çok, renovasküler hipertansiyon veya renal hipoperfüzyonun diğer sonuçları, sodyum veya hacim deplesyonu, veya diğer vazodilatörlerle daha önce tedavi ile renin-anjiyotensin sistemi aktive edilmiş hastalarda görülür. Bu koşullar, özellikle ciddi kalp yetmezliği ile eş zamanlı olarak bulunabilir.

ADE inhibitörleri ile tedavi anjina pektoris veya serebrovasküler bozukluğu olan hastalarda, aşırı hipotansiyon miyokardiyal enfarktüs veya serebrovasküler olay ile sonuçlanabileceğinden yakın tıbbi denetimi altında başlatılmalıdır.

Akut hipotansiyon, hastayı sırtüstü yatırarak ve gerektiğinde serum fizyolojik ve benzeri replasman sıvıları verilerek tedavi edilmelidir. Sıvı replasmanı sonrasında silazapril tedavisine devam edilebilir. Fakat eğer semptomlar devam ederse doz azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Kronik kalp yetmezliği hastalarında ADE inhibitörlerine yanıt olarak kan basıncında belirgin düşüş olabilir.

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

Metabolik ve endokrin etkiler:
Tiyazidler idrarda kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyum seviyesini artırabilirler; paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce kesilmelidirler.

Tiyazid kullanan bazı hastalarda hiperürisemi gelişebilir ya da akut gut krizi ortaya çıkabilir. Bu nedenle, İNHİBACE PLUS, geçmişinde gut hastalığı öyküsü olan kişilerde dikkatle kullanılmalıdır.
İNHİBACE PLUS porfirisi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

Serum elektrolitleri:
İNHİBACE PLUS alan bütün hastalarda, elektrolitler ve renal fonksiyonlar izlenmelidir.
ADE inhibitörleri, aldosteron supresyonu ile hiperkalemiye sebep olabilir. Bu etki, normal renal fonksiyonları olan hastalarda genellikle belirgin değildir. Ancak, bozulmuş renal fonksiyonu olan ve/veya potasyum takviyesi alan hastalarda hiperkalemi görülür.

Tiyazidler, potasyum atılımını artırır ve hipokalemiye sebep olur. Tiyazid monoterapisi gören hastalara göre daha az olmakla beraber, İNHİBACE PLUS kullanan hastalarda hipokalemi görülebilir. Tiyazidler ayrıca hiponatremi ve dehidratasyona sebep olabilir. Hiponatremi riski kadınlarda, hipokalemisi olan veya düşük sodyum alan hastalarda ve yaşlılarda daha yüksektir. Tiyazidler, üriner kalsiyum atılımını azaltabilir ve serum kalsiyum seviyelerinde artışa sebep olabilir. Bu sebeple, paratiroid fonksiyon testlerinden önce tiyazid alımı durdurulmalıdır.

Aşırı duyarlılık/Anjiyonörotik ödem:
ADE inhibitörleri anjiyoödemle ilişkilendirilmiştir (bildirilme sıklığı %0,1-0,5). ADE inhibitörü kaynaklı anjiyoödem, ilacın kesilmesiyle geçen, yüzde tekrarlayan şişme epizodları

şeklinde veya hayatı tehdit edici olabilecek ve acil tıbbi müdahale gerektiren akut orofarenjiyal ödemle birlikte havayollarının tıkanması şeklinde gerçekleşebilir. Anjiyoödemin diğer bir şekli tedavinin ilk 24-48 saati içinde ince barsakta gerçekleşen anjiyoödemdir. Anjiyoödem riski siyah ten rengine sahip hastalarda siyah ten rengine sahip almayan hastalara oranla daha yüksek gözükmektedir. ADE inhibitörlerinden bağımsız anjiyoödem geçmişi olan hastalarda risk daha yüksek olabilir.

ADE inhibitörleri ile sakubitril/valsartanın birlikte kullanımı anjiyoödem riskini arttırması nedeniyle kontrendikedir. İNHİBACE PLUS'ın son dozunun üzerinden 36 saat geçmeden önce sakubitril/valsartan ile tedavi başlatılmamalıdır. Sakubitril/valsartanın son dozunun üzerinden 36 saat geçmeden önce İNHİBACE PLUS ile tedavi başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Ayrıca, ADE inhibitörleriyle rasekadotrilin birlikte kullanılması anjiyoödem riskinde artışa sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Melanom dışı cilt kanseri
Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca bkz. Bölüm 4.8).

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Silazapril ile ilgili etkileşimler
Anjiyotensin reseptör/ Neprilisin inhibitörleri (ARNİ'leri)
Anjiyoödem riskinde artış nedeniyle ADE inhibitörleriyle sakubitril/valsartanın birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Diğer Neprilisin inhibitörleri
ADE inhibitörleriyle rasekadotrilin birlikte kullanımı anjiyoödem riskinde artışa sebep olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) dual blokajı
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).

Lityum
Lityum ve ADE inhibitörlerinin eş zamanlı kullanımı sonucunda serum lityum konsantrasyonlarında revesibl bir yükselme ve toksisite rapor edilmiştir. Tiyazid diüretikleri ile lityumun eş zamanlı kullanılması da lityum toksisitesini artırabileceği gibi ADE inhibitörleriyle birlikte kullanılması sonucu oluşmuş lityum toksisite riskini de yükseltir.
Silazapril ile lityumun eşzamanlı kullanılması önerilmemekle beraber, birlikte kullanımın zorunlu olduğu durumlarda dikkatli kullanılmalı ve serum lityum düzeyi düzenli olarak gözlenmelidir.

Diğer antihipertansif ajanlar
İNHİBACE PLUS kan basıncını düşüren diğer ilaçlarla birlikte uygulandığında, aditif bir etki gözlemlenebilir.

Potasyum tutucu diüretikler, Potasyum takviyesi ve/veya Potasyum içeren tuzlar
Serum potasyum değerleri genellikle normal limitler içerisinde seyretmesine karşın bazı hastalarda silazapril kullanımına bağlı olarak hiperkalemi görülebilir. İNHİBACE PLUS ile birlikte kullanılan potasyum tutucu diüretikler (örneğin; spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum ilaveleri veya potasyum içeren tuz destekleri serum potasyumunu önemli derecede artırabilmektedir. Trimetoprimin, amilorid gibi potasyum tutucu diüretik özelliği gösterdiği bilindiğinden, İNHİBACE ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyum seviyesini arttıran diğer ilaçlar ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1). Bu sebeple, yukarıda sözü edilen ilaçlar ile silazaprilin eş zamanlı kullanılması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4) Ancak, bu ilaçlar kombine uygulanacakları zaman (örneğin kanıtlanmış hipokaleminin tedavisinde), dikkatli kullanılmalı ve serum potasyum düzeyinin sık aralıklarla izlenmesi gerekmektedir.

Siklosporin
ADE inhibitörleri ile siklosporinlerin birlikte kullanımı sırasında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyum seviyeleri izlenmelidir.

Heparin
ADE inhibitörleri ile heparinin birlikte kullanımı sırasında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyum seviyeleri izlenmelidir.

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

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

Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) (Aspirin dahil) ≥ 3 g/gün
Diğer ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, İNHİBACE PLUS'ın non steroid antiinflamatuar bir ilaçla (örneğin, asetilsalisilik asitin antiinflamatuvar dozları, COX-2 inhibitörleri ve selektif olmayan NSAİİ) birlikte kullanımı, İNHİBACE PLUS'ın antihipertansif etkisini azaltabilir. Bu etki, NSAİİ kullanımından önce İNHİBACE PLUS tedavisi yapılan hastalarda ortaya çıkmamaktadır.

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

Sempatomimetikler
Sempatomimetikler, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir.

mTOR inhibitörleri
ADE inhibitörleri ile mTOR inhibitörlerin (rapamisin memeli hedefi) beraber kullanılması anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir.

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

ADE inhibitörleri ile DPP-IV (dipeptidil peptidaz-IV) inhibitörlerinin birlikte kullanımı anjiyoödem riskinde artışa neden olabilir.

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

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

Hidroklorotiyazid ile ilgili etkileşimler
Digoksin
İNHİBACE PLUS tedavisi sırasında tiyazide bağlı hipokalemiyi ortaya çıkabileceğinden ve bu durum digoksine bağlı aritmi riskini artıracağından plazma potasyum düzeyleri izlenmelidir.

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

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

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

Kolestiramin / kolestipol
Kolestiramin ve kolestipol hidroklorotiyazid absorpsiyonunu azaltır.

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

Amantidin
Eş zamanlı amantidin tedavisi amantidinin olası advers etkileri artırabilir.

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

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelikte kontrendike olmakla birlikte,
Gebelik kategorisi: Tüm trimesterler için D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
ADE inhibitör tedavisinin hayati önem taşımadığı, tedaviye devam edilmesi gerekli olmayan durumlarda hamile kalmayı planlayan hastalar, hamilelikte güvenli profil olarak belirlenen alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik saptandığında, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen durdurulmalıdır ve eğer uygulanabilirse, alternatif tedaviye başlanmalıdır.

Gebelik dönemi
İNHİBACE PLUS'ın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

İNHİBACE PLUS gebelerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Gebelikte silazapril kullanımı kontrendikedir.
Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörlerine maruz kalımdan sonra teratojenite riskine işaret eden epidemiyolojik kanıtlar kesinlik kazanmamıştır; bununla birlikte riskte küçük bir artış göz ardı edilemez.
İkinci ve üçüncü trimester boyunca uygulanan ADE inhibitor tedavisi insan fetotoksisite (böbrek fonksiyonlarında düşüş, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesi retardasyonu) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetersizliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterinde olan hastalara ADE inhibitörü uygulanması gerekirse, böbrek fonksiyonunun ve kafatasının ultrason kontrolü tavsiye edilebilir. Anneleri ADE inhibitörleri alan infantlar, hipotansiyon açısından yakından gözlemlenmelidir.

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

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

Üreme yeteneği/Fertilite
Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Özellikle tedaviye yeni başlandığında baş dönmesi ve halsizlik gibi etkilerin ortaya çıkabileceği araç ve makine kullanırken göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler
a) Güvenlik profili özeti
ADE inhibitörü kullanan hastalarda ilaca bağlı en sık görülen advers etki öksürük, deri döküntüsü, renal disfonksiyondur. Kadınlarda ve sigara içmeyen kişilerde öksürük daha sık gözlenmiştir. Öksürüğü tolere edebilen hastalarda, tedaviye devam edilmesi uygun bulunmaktadır. Bazı durumlarda ise dozun azaltılması gerekebilir. Tedavinin kesilmesine neden olacak şiddetteki ilaca bağlı yan etkiler, tek başına ADE inhibitör tedavisi gören hastaların % 5'inden daha az kısmında görülmektedir.

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

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

b) Advers etki listesi
Aşağıda listelenen advers etkiler klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası verilerden elde edilmiştir. Belirtilen advers etkiler tek başına silazapril ve/veya ADE inhibitörü, tek başına hidroklorotiyazid ve/veya diğer tiyazid tipi diüretikler ve kombinasyon tedavisine bağlı olarak bildirilmiştir.

Sıklık tahmini toplam 1097 hastanın katıldığı İNHİBACE PLUS klinik çalışmasında her bir advers etkiyi raporlayan hasta oranına göre yapılmıştır.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Silazapril ile ilişkili advers etkiler:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Seksüel disfonksiyon, jinekomasti

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Disguzi, serebral iskemi, geçici iskemik atak, iskemik felç, periferal nöropati

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Baş dönmesi

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne, bronkospazm, rinit, intersitisyel akciğer hastalığı, bronşit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı

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

Hepato-bilier hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü, makülopapüler döküntü, psöriyaziform dermatit, psöriyazis (sedef hastalığı) (şiddetlenme), liken planus, eksfoliyatif dermatit, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, büllöz pemfigoid, pemfigus, Karposi sarkomu, vaskulit/purpura, fotosensitivite reaksiyonları, alopesi, onikoliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kas krampları, miyalji, artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Renal bozukluk, akut renal yetmezlik (bkz. Bölüm 4.4), kan kreatinin artışı, kan üre artışı, hiperkalemi, hiponatremi, proteinüri, nefrotik sendrom, nefrit

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

Hidroklorotiyazid ile ilişkili advers etkiler:
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar
Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

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

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

Endokrin hastalıkları
Yaygın olmayan: Seksüel disfonksiyon

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

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi
Yaygın olmayan: Konfüzyon

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

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Aritmi

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: İnterstisyel akciğer iltihabı, akut pulmoner ödem
Çok seyrek: Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) (bkz. Bölüm 4.4)

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

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın olmayan: Kolestatik sarılık

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

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

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Yorgunluk

c) Seçilmiş advers olayların açıklanması
Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)
Tedavinin başlangıcında veya doz artışına bağlı olarak, özellikle risk altındaki hastalarda hipotansiyon ve postural hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyon belirtileri, senkop, halsizlik, baş dönmesi ve görme bozukluğunu içerebilir.

Renal hasar ve böbrek yetmezliği daha çok, şiddetli kalp yetmezliği, renal arter stenozu, önceden böbrek hastalığı var olan hastalarda veya hacim eksikliği olan hastalarda meydana gelir.

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

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

Tek başına tiyazid uygulanan hastalarda daha seyrek görülmesine karşın İNHİBACE PLUS kullanan hastalarda da hipokalemi meydana gelebilir.

Hiponatremi riski kadınlarda, hipokalemisi olan hastalarda veya sodyum alımı az olan kişilerde ve yaşlılarda daha yüksektir.

İNHİBACE PLUS kullanan bütün hastalarda, elektrolit seviyeleri ve renal fonksiyonları izlenmelidir.

Silazapril ve hidroklorotiyazidin birlikte uygulandığı hastalara oranla plasebo alan hastalarda baş ağrısının görülme sıklığı daha fazla olsa da baş ağrısı, yaygın olarak rapor edilen bir advers olaydır.

Kombinasyon tedavisi (silazapril + hidroklorotiyazid)gören hastalar ile yalnızca silazapril tedavisi gören hastalarda görülen advers reaksiyonlar arasında farklılıklar vardır. Bunun sebebleri; (i) İNHİBACE ile İNHİBACE PLUS ile tedavi olan popülasyonun farklı olması, (ii) silazapril dozlarının farklı olması ve (iii) kombinasyon tedavisinin spesifik etkileri olabilir.

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
İNHİBACE PLUS ile doz aşımına ait sınırlı bilgi bulunmaktadır.

Aşırı doz ADE inhibitörü kullanımına ilişkin semptomlar hipotansiyon, dolaşım şoku, elektrolit dengesizliği, böbrek yetmezliği, hiperventilasyon, taşikardi, palpitasyon, bradikardi, baş dönmesi, anksiyete ve öksürüktür.

Aşırı doz hidroklorotiyazid, eğilimi olan hastalarda (ör. prostat hiperplazisi) akut üriner retansiyona yol açabilir.

Doz aşımında İNHİBACE PLUS tedavisi kesilmeli ve hasta yakından gözlenmelidir.
Doz aşımında, %0,9'luk intravenöz infüzyon NaCl çözeltisi ile tedavi önerilmektedir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmelidir. Eğer uygunsa, anjiyotensin II infüzyonu ve/veya intravenöz katekolaminlerin kullanılması düşünülebilir.

Bradikardinin tedavi edilemediği durumlarda pacemaker kullanımı dikkate alınabilir. Yaşamsal belirtiler, serum elektrolit ve kreatinin konsantrasyonları sürekli olarak takip edilmelidir.

Gerekli görüldüğünde, silazapril ve aktif formu olan silazaprilat, hemodiyaliz ile vücuttan

uzaklaştırılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü ve Diüretik Kombinasyonları
ATC kodu: C09BA08

Etki mekanizması:
İNHİBACE PLUS, bir silazapril (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) ve hidroklorotiyazid (tiyazid grubu bir diüretik) kombinasyonudur. Kombine kullanıldıklarında silazapril ve hidroklorotiyazidin antihipertansif etkileri aditiftir. Böylelikle, hipertansif hastalarda kullanıldığında, her bir ilacın tek başına uygulandığı durumlara göre daha yüksek cevap oranları elde edilir.

Silazapril aktif metaboliti olan, silazaprilata dönüşür. Silazaprilat, uzun etkili anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörüdür ve anjiyotensin I'in, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'ye dönüşmesini engellemek suretiyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar. Önerilen dozlarda, hipertansif hastalarda silazaprilin etkisi 24 saate kadar sürer.

İNHİBACE PLUS ile yürütülen çalışmalar, günde bir kez değişik dozlarda verilen silazapril ile hidroklorotiyazid kombinasyonunun, dozdan 24 saat sonra plaseboya oranla sistolik ve diastolik kan basıncını istatistiki olarak önemli ve klinik olarak anlamlı derecede düşürdüğünü göstermiştir. Değişik dozlarda kombinasyon kan basıncında her iki özgün bileşenden daha fazla düşüş sağlamaktadır. 5 mg silazaprilin tek başına verildiği tedaviye cevap vermeyen hastalarda, tedaviye günde bir defa 12,5 mg gibi düşük bir dozda hidroklorotiyazid eklenmesi, tedaviye verilen cevabı önemli ölçüde iyileştirmektedir. Kombinasyon, yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak etkilidir.

Hidroklorotiyazid, tiyazid grubu bir diüretiktir. Kortikal dilüe edici segmentte sodyumun tubular reabsorpsiyonunun artırılmasına yol açan hidroklorotiyazid kan basıncının düşürülmesi ve sıvı atılımının artışında görev almaktadır. Böylece idrar ile büyük ölçüde sodyum ve klor, daha az oranda ise potasyum ve magnezyum kaybı meydana gelir ve buna bağlı olarak sıvı atılımı artar ve antihipertansif etki ortaya çıkar. Bu ajanın kullanılması plazma renin aktivitesini ve aldosteron salınımını artırarak serum potasyumunda bir azalmaya yol açar.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı (≥50,000 mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (CI): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 CI: 3,68 – 4,31)

düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 CI: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

Silazapril anjiyotensin/aldosteron aksını baskılayarak diüretik kullanımı sırasında ortaya çıkan potasyum kaybını azaltır. Silazapril tek başına bir antihipertansif olmasına karşın, hidroklorotiyazid ile birlikte kullanıldığında tamamlayıcı düzenekler yardımı ile kan basıncında daha fazla bir azalma sağlar.

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 blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son-organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diyabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır.

Bu nedenle ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokörleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diyabetes mellitus hastalarında standart bir ADE-inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptörü blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

Oral İNHİBACE PLUS uygulamasının ardından silazapril yüksek oranda emilir ve ester bağının kopması ile hızla aktif şekli olan silazaprilata dönüşür. Oral silazaprilden oluşan silazaprilatın biyoyararlanımı, idrarda saptanmasına dayanarak yaklaşık %60'tır. İlaç alındıktan sonraki 2 saat içinde, maksimum plazma silazaprilat konsantrasyonlarına ulaşılır.

Oral İNHİBACE PLUS uygulamasının ardından hidroklorotiyazid hızla emilir. Hidroklorortiyazidin maksimum plazma konsantrasyonu ilaç alındıktan sonra 2 saat içinde saptanır. Oral uygulamadan sonra hidroklorotiyazidin biyoyararlanımı idrarda saptanmasına dayanarak yaklaşık %65'tir.

Silazapril ve hidroklorotiyazidin EAA (eğri altında kalan alan) değerleri, silazapril ve hidroklorotiyazidin kombinasyon dozaj formunda, artan dozları ile orantılıdır. Silazaprilatın farmakokinetik parametreleri, hidroklorotiyazidin artan dozları ile değişiklik göstermez. Silazapril ve hidroklorotiyazidin eş zamanlı kullanımı, her iki aktif maddenin de biyoyararlanımını etkilemez.

Silazapril ve hidroklorotiyazidin yemekle birlikte alınması silazaprilat T_{maks}'ını 1,5 saat geciktirip C_{maks}'ını %24 azaltırken, hidroklorotiyazid T_{max}'ını 1,4 saat geciktirir ve C_{maks}'ını %14 azaltır; EAA_{0-24} değeri açısından incelendiğinde her iki molekül için genel biyoyararlanım üzerinde etkisi yoktur. Bu durum, her iki molekülün emilim hızında bir etkisi olduğunu ancak emilim miktarında bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Dağılım ve Biyotransformasyon:

Yüksek oranda emilen silazapril, hızla aktif olan silazaprilata dönüşür. Silazprilatın dağılım hacmi yaklaşık olarak 0,5–0,7 l/kg'dır ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %25 – 30'dur.
Hidroklorotiyazidin bağıl dağılım hacmi 0,5–1,1 l/kg'dır ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %65'tir. Hidroklorotiyazid biyotransformasyona uğramaz fakat böbrekte hızlı elimine olur.

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyonları normal olan hastalara oranla böbrek yetersizliği olan kişilerde kreatinin klerensinin düşük olması sebebiyle klerens düşüktür ve silazaprilat plazma konsantrasyonları daha yüksektir. Tam böbrek yetmezliği olan hastalarda hiç eliminasyon olmaz, ancak hemodiyaliz hem silazapril, hem de silazaprilat konsantrasyonlarını belirli bir seviyeye kadar düşürür.

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda hidroklorotiyazidin böbreklerden atılımı azalmıştır. Hidroklorotiyazidin renal klerensi kreatin klerensi ile orantısaldır. Yükselmiş hidroklorotiyazid plazma konsantrasyonu düşme hızı renal fonksiyonları normal olan hastalara oranla daha yavaştır.

Yaşlı hastalar:

Böbrek fonksiyonları normal olan yaşlı hastalarda silazprilat plazma konsantrasyonu daha genç hastalara oranla %40 daha yüksek, klerens ise %20 daha düşük gözlenebilir.

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer sirozlu hastalarda plazma konsantrasyonunun arttığı, plazma klerensi ve böbrek klerensinin ise azaldığı gözlenmiştir.

Bununla birlikte, karaciğer hastalığının hidroklorotiyazid farmakokinetiğini büyük ölçüde etkilemediği bilinmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Toksisite

Silazaprilin akut oral toksisitesi düşüktür. Ortalama letal doz; sıçanlarda, farelerde ve sinomolgus maymunlarında 2000 mg/kg'dan fazladır. Silazaprilin hidroklorotiyazid ile kombine kullanımında farelerde, akut oral toksisitede artış görülmemiştir.

Diğer ADE inhibitörlerinde de olduğu gibi, silazapril ile gerçekleştirilen subkronik ve kronik toksisite çalışmaları böbreğin sistemik toksisitede ilk hedef olduğunu göstermektedir.

Karsinojenisite

Fare ve sıçanlarda silazapril ve hidroklorotiyazidin kanserojenik olduğuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Tiyazid ve silazaprilin birlikte kullanıma ilişkin karsinojenisite testi yoktur.

Mutajenisite

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Laktoz (inek sütünden üretilir)
Mısır nişastası
Hidroksipropilmetil selüloz 3 cp
Talk
Sodyum stearil fumarat

Film kaplama maddeleri:
Hidroksipropilmetil selüloz 6 cp
Talk
Titanyum dioksit
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü
36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
İNHİBACE PLUS, ALU/PA/PVC folyo blister içerisinde 28 tabletlik paket büyüklüğünde satışa sunulmuştur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereksinim yoktur.

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

7- RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No: 1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel : 0 212 692 92 92
Fax : 0 212 697 00 24
E-mail: saba@sabailac.com.tr

8- RUHSAT NUMARASI

2018/629

9- İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2018
Ruhsat yenileme tarihi: 19.11.2018

10- KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ