

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MONOPRİL 20 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fosinopril sodyum.....20 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz126 mg

Sodyum stearil fumarat.....3 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz ila hemen hemen beyaz, yuvarlak, bir yüzünde DEVA M20 yazılı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon: MONOPRİL hipertansiyon tedavisinde endikedir. Tek başına, ya da tiyazid diüretikler gibi başka bir antihipertansif ajan ile kombine kullanılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Kalp Yetersizliği: MONOPRİL kalp yetersizliği tedavisinde bir diüretikle kombine kullanılır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1). Bu hastalarda fosinopril, semptomları geçirir ve egzersiz toleransını artırır, kalp yetmezliğinin ciddiyetini azaltır ve kalp yetersizliğinden dolayı hastaneye kaldırılma oranını düşürür.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon: Tedaviden önce, hastanın daha önce kullandığı antihipertansif ilaçlar, kan basıncı düzeyi, tuz ve/veya sıvı kısıtlamaları ve diğer klinik şartlar hakkında bilgi edinmek yararlıdır. Mümkünse, hasta MONOPRİL'e başlamadan bir kaç gün önce daha önce kullandığı antihipertansif ilacı kesmelidir.

Doktor tarafından başka türlü tavsiye edilmediği takdirde, MONOPRİL'in başlangıç dozu günde bir defa 10 mg'dır. Tedavi kan basıncındaki değişikliklere göre 4 hafta sonra ayarlanmalıdır. Genel doz günde bir defa 10-40 mg'dır. Kan basıncı MONOPRİL ile yeterince kontrol altına alınmadığında, bir diüretik ilavesi yapılabilir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Diüretik tedavisi gören hastaya MONOPRİL uygulanacağı zaman, tedavi tıbbi denetim altında başlatılmalı ve ilk birkaç saat kan basıncı stabil oluncaya kadar dikkatle izlenmelidir.

Hipotansiyonu engellemek için, MONOPRİL'e başlamadan iki ya da üç gün önce diüretik tedavisi kesilmelidir.

Kalp Yetmezliği: MONOPRİL'in tavsiye edilen başlangıç dozu günde bir defa 10 mg'dır. Tedaviye başlarken hasta yakından izlenmelidir. Eğer MONOPRİL'in başlangıç dozu iyi tolere edilirse, klinik cevaba göre doz her hafta artırılarak günde tek doz 40 mg'a kadar yükseltilebilir. Başlangıç dozundan sonra görülen tansiyon düşüklüğü dikkatle tedavi edilirse doz ayarlaması yapılması gerekmez. MONOPRİL bir diüretik ile beraber kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

MONOPRİL tablet yeterli miktarda (örneğin yarım bardak) su ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Fosinoprilat her iki yoldan da atıldığı için böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapmak genelde gereksizdir.

Pediyatrik popülasyon:

MONOPRİL'in 18 yaşın altındaki çocuklarda ve ergenlerde güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: 65 yaşın üzerindeki hastalarda doz ayarlanması gerekmemektedir (Bkz. bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Fosinopril sodyum veya diğer anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı alerjisi olanlarda,
- Anjiyonörotik ödem geçmişi olan hastalarda,
- Renal arter stenozu (bilateral ya da bir böbrekte tek taraflı),
- Kardiyojenik şok,
- Gebelikte,
- MONOPRİL ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar

Hipotansiyon:

MONOPRİL komplike olmayan hipertansiyon vakalarında seyrek olarak hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, yoğun diüretik tedavisi gören ve/veya tuz kısıtlaması olan, ya da diyalize giren hastalarda semptomatik hipotansiyon görülme olasılığı daha yüksektir. Fosinopril tedavisine başlamadan önce volüm ve/veya tuz

eksikliği düzeltilmelidir. Tuz ve/veya volüm replasmanından sonra rahatlıkla verilebilen başka dozlara karşı geçici hipotansif yanıt bir kontrendikasyon değildir.

Böbrek yetmezliği ile ilişkili veya ilişkili olmayan konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitör tedavisi oligüri veya azotemi ile ilişkili aşırı hipotansiyon ve seyrek olarak akut böbrek yetmezliği ve ölüme neden olabilir. Bu gibi hastalarda, MONOPRİL tedavisi sıkı tıbbi denetim altında başlatılmalıdır. Hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ve fosinopril ya da diüretik dozunun her arttırılışında yakından izlenmelidir.

Diüretiklerle yoğun olarak tedavi edilen veya hiponatremik olan kan basıncı normal ya da düşük olan hastalarda diüretik dozunun düşürülmesi dikkate alınmalıdır.

Hipotansiyon tek başına fosinopril tedavisini kesmek için bir sebep değildir. Erken tedavi döneminde bu azalmanın derecesi en yüksektir. Bu etki bir veya iki hafta içinde stabilize olur ve genellikle terapötik etkinlikte bir azalma olmadan tedavi öncesi düzeylere geri döner.

Böbrek yetmezliği:

Bir ya da her iki böbrekte renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda, ADE inhibitör tedavisi sırasında kan üre azotu ve serum kreatinini artabilir. Bu artışlar çoğunlukla tedavinin kesilmesiyle birlikte geri dönüşlüdür. Bu hastalarda, tedavinin ilk birkaç haftası böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

Görünürde önceden mevcut bir böbrek damar hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalarda fosinopril bir diüretikle birlikte verildiğinde çoğunlukla minör veya geçici olan kan üre azotu ve serum kreatinin artışları gelişir. Bu etki önceden böbrek hastalığı olan hastalarda daha olasıdır. MONOPRİL dozunun azaltılması gerekebilir.

Böbrek fonksiyonu renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesine bağlı olabilen şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, bir ADE inhibitörüyle tedavi oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut böbrek yetmezliği ve/veya ölümle ilişkili olabilir.

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

Diğer bir ADE inhibitörü olan enalapril alırken aynı zamanda himenoptera zehiri ile desensitizasyon tedavisi gören iki hastada hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir. Aynı hastalarda, ADE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlar görülmemiştir ancak yanlışlıkla yeniden zehire maruz kaldıklarında reaksiyonlar yeniden ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalara bu gibi desensitizasyon prosedürleri uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Yüksek-akımlı diyaliz/lipoprotein aferezi membranı teması sırasında anafilaktoid reaksiyonlar:

ACE inhibitörleri ile tedavi sırasında yüksek akımlı diyaliz membranları ile hemodiyaliz uygulanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Dekstran sülfat absorpsiyonuyla düşük-dansiteli lipoprotein aferezi uygulanan hastalarda da anafilaktoid reaksiyonlar

bildirilmiştir. Bu hastalarda, değişik tipte bir diyaliz membranı veya değişik bir ilaç sınıfı kullanılması dikkate alınmalıdır.

Baş ve boyunda anjiyoödem:

ADE inhibitör tedavisi gören hastalarda ekstremitelerde, yüzde, dudaklarda, müköz membranlarda, dilde, glottiste ya da larenkste anjiyoödem görülmüştür. MONOPRİL ile tedavi sırasında bu tür semptomlar görülürse tedavi kesilmelidir.

Çok seyrek olarak, larenks veya dildeki ödemle ilişkili anjiyoödem neden olduğu ölüm vakaları raporlanmıştır. Anjiyoödem, dil, glottis ve larenkste olduğu hastalarda ve özellikle havayolundan operasyon geçirmiş hastalarda havayolu tıkanıklığı gelişebilir. Bu gibi durumlarda, acil tedavi olarak derhal adrenalin (epinefrin) verilmeli ve/veya havayolunun açık kalması sağlanmalıdır. Semptomlar tam olarak düzelinceye kadar hasta yakın medikal gözlem altında tutulmalıdır.

İntestinal anjiyoödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda seyrek olarak intestinal anjiyoödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı (bulantı ve kusma ile birlikte veya tek başına) gözlenmiştir; bazı vakalarda yüz anjiyoödem hikayesi yoktur ve C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Anjiyoödem tanısı, karın CT tarama veya ultrasonu içeren prosedürler ile ya da cerrahi sırasında konulur ve ADE inhibitörü kesildiğinde belirtiler ortadan kalkar. ADE inhibitörü alan ve karın ağrısı gözlenen hastaların ayırt edici tanısına intestinal anjiyoödem dahil edilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Çok seyrek olarak, kolestatik sarılık veya hepatit ile başlayan ve fulminan hepatik nekroz ve ölüm (bazen) ile ilerleyen bir sendrom ADE inhibitörlerinin kullanımı ile ilişkili olmuştur. Bu sendromun mekanizması anlaşılmış değildir. MONOPRİL ile tedavi sırasında sarılık olan ya da karaciğer enzimleri dikkat çekecek kadar yükselen hastalarda MONOPRİL tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlamalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda fosinoprilin plazma düzeyleri yükselebilir. Alkolik veya biliyer sirozu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, fosinoprilatin görünen toplam vücut klerensi azalmış ve plazma EAA yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır.

Hiperkalemi:

Fosinopril dahil, ADE inhibitörü tedavisi gören bazı hastalarda serum potasyum seviyelerinde artışlar gözlemlenmiştir. Hiperkalemi riski daha ziyade böbrek yetmezliği, diabetes mellitus gibi rahatsızlıkları olan ve aynı zamanda potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyesi, potasyum tuzu içeren maddeler ya da serum potasyumunun artırabilecek diğer ilaçları (örneğin, heparin) alan hastaları kapsamaktadır.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörlerinin geri dönüşümlü agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna neden olduğu nadiren bildirilmiştir. Bu gibi vakalar daha ziyade böbrek yetmezliği olan ve özellikle aynı zamanda sistemik lupus eritematozus ya da skleroderma gibi kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda daha sık görülmüştür. Bu hastalarda beyaz kan hücre sayısı izlenmelidir.

Ameliyat/Anestezi:

ADE inhibitörleri anestetiklerin ve analjeziklerin hipotansif etkilerini arttırabilir. Eğer eş zamanlı olarak ADE inhibitörü kullanan ve ameliyata alınacak veya anestezi alacak olan hastada hipotansiyon gelişirse, bu durum intravenöz olarak sıvı verilmesiyle genellikle düzeltilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Yaşlılarda Kullanım:

Klinik çalışmalarda fosinopril alan hastalar arasında, yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri) ile daha genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından çok fazla fark gözlenmemiştir; ancak bazı yaşlıların daha hassas oldukları unutulmamalıdır.

Önlemler

Öksürük:

ADE inhibitörlerinin kullanımıyla öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak öksürük nonprodüktif ve persistan olup tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar. ADE inhibitörüyle indüklenen öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır.

Diyabetik hastalar:

ADE inhibitörleriyle tedavinin ilk ayında, oral diyabetik ilaçlarla veya insülin ile tedavi edilen hastaların glisemik kontrolleri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavi öncesi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

Tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında (uygun olduğu durumlarda), hipertansif hasta böbrek fonksiyonları açısından değerlendirilmelidir.

Aortik stenoz, mitral stenoz ve hipertrofik kardiyomiopati:

Bu durumların ciddi olduğu, sabit kalp debisi olan hastalar, kalp debisindeki artış ile periferik dirençteki azalmayı kompanse edemeyeceğinden, fosinopril bu hastaların kan basıncında büyük bir düşüşe neden olabilir.

Etnik faktörler:

Siyahi hastalarda siyahi olmayanlara göre ADE inhibitörleri sebebiyle anjiyoödem görülmesi sıklığı daha yüksektir. Fosinopril hipertansiyon için tek başına kullanıldığında, Afro-Karayip kökenli hastalarda daha az terapötik etki gözlenebilir.

Hamilelik:

ADE inhibitörleri hamilelik döneminde kullanılmamalıdır. ADE inhibitörleriyle tedavinin zorunlu olmadığı durumlarda, hamile kalmayı planlayan hastaların tedavisi hamilelik dönemi boyunca güvenlik profili uygun olan alternatif bir antihipertansif ajanla değiştirilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, ADE inhibitörleri derhal kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda başka bir tedaviye başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Fetal/Neonatal morbidite ve mortalite:

Hamilelik döneminde kullanıldığında, ADE inhibitörleri fetusa zarar verebilir ve hatta ölüme neden olabilir.

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 dual 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.

Laktoz: Laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz dayanıksızlığı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Sodyum: Bu tıbbi ürün her tabletinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez"

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Antasitler:

Antasitler (örn.alüminyum hidroksit, magnezyum hidroksit ve simetikon) MONOPRİL emilimini bozabilir. Bu nedenle MONOPRİL ile antasitler 2 saat ara ile verilmelidir.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ):Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların ve günde 3 g'dan fazla aspirinin kullanımı, ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini bozabilir. Ancak fosinopril ve NSAİ ilaçların (aspirin dahil) eş zamanlı kullanımı, klinik olarak önemli advers reaksiyonlarda artış ile ilişkili değildir. Diğer ADE inhibitörleriyle olduğu gibi, böbrek yetmezliği olan bazı hastalarda fosinopril ve NSAİ ilaçların birlikte uygulanması böbrek fonksiyonlarının daha da bozulmasına neden olabilir.

Lityum:

Lityum ile eşzamanlı ADE inhibitörleri alan hastalarda serum lityum düzeylerinde artış ve lityum toksisitesi riskinde artış bildirilmiştir. MONOPRİL lityum ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır ve serum lityum düzeylerinin sık sık izlenmesi önerilir.

Endojen prostaglandin sentezi inhibitörleri:

İndometazin özellikle düşük renin hipertansiyonu olan olgularda, başka ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini düşürebileceği bildirilmiştir. Diğer nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (örn. aspirin) benzer etkileri olabilir.

Diüretikler:

Diüretik alan hastalar ve özellikle diüretik tedavisine yakın zamanda başlamış olan hastaların yanı sıra ciddi tuz kısıtlaması veya diyaliz uygulanan hastalarda MONOPRİL'in başlangıç dozunun alınmasından sonra çoğunlukla ilk saat içinde kan basıncında hızlı bir düşme nadiren meydana gelebilir.

Diğer antihipertansif ajanlar:

Beta-blokerler, metildopa, kalsiyum antagonistleri ve diüretikler gibi diğer antihipertansif ajanların kombine kullanımı antihipertansif etkiyi artırabilir.

İmmünoşpresanlar:

Fosinopril ile immünoşpresanların (örn. azatioprin) eş zamanlı kullanımı lökopeni oluşma riskini artırabilir.

Kombine olarak kullanımı önerilmeyenler:

Potasyum takviyeleri ve potasyum tutucu diüretikler:

Fosinopril tiazid diüretiklerinin neden olduğu potasyum kaybını hafifletebilir. Potasyum tutucu diüretikler (örn. spironolakton, amilorid veyatriamteren) veya potasyum takviyeleri hiperkalemi riskini artırabilir. Bu nedenle, eğer MONOPRİL ve bu gibi ajanların eşzamanlı kullanımı endike ise bunlar dikkatle verilmeli ve hastanın serum potasyumu sık sık izlenmelidir.

Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla dual 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).

Diğer ilaçlar:

Antidiyabetikler:

Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörleriyle antidiyabetik tıbbi ürünlerin (insülin, oral hipoglisemik ajanlar) eş zamanlı kullanımı hipoglisemi riski ile kan glukoz düşürücü etkinin artmasına neden olabileceğini göstermiştir. Bu olayın böbrek yetmezliği olan hastalarda ve kombine tedavinin ilk haftalarında görülmesi daha olasıdır.

Nifedipin, propranolol, simetidin, metoklopramid ve propantelin ile yapılan farmakokinetik çalışmalarında, fosinoprilatin biyoyararlanımı bu ilaçlardan herhangi birinin beraber verilmesiyle değişmemektedir.

Fosinopril, parasetamol, antihistaminikler, lipid düşürücü ilaçlar veya östrojen ile klinik olarak önemli advers etkiye neden olmadan eş zamanlı olarak kullanılmıştır.

Seroloji testleri ile etkileşmeler:

MONOPRİL, organik kömür absorpsiyon metodu ile yapılan serum digoksin düzeyi ölçümlerinin hatalı olarak düşük çıkmasına neden olabilir. Bu durumda, antikor kaplı-tüp metoduna dayanan diğer kitler kullanılabilir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan bir kaç gün önce MONOPRİL tedavisi kesilmelidir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda uygun doğum kontrolü uygulanmalıdır ve planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

ADE inhibitörlerinin gebeliğin ilk trimesterinde kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). ADE inhibitörlerinin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörü kullanımından sonra teratojenite oluşma riskine ilişkin epidemiyolojik kanıtlar kesinleşmemiştir. Fakat bu riskte küçük bir artış olduğu dışlanmamalıdır. ADE inhibitörleriyle tedavinin zorunlu olmadığı durumlarda, hamile kalmayı planlayan hastaların tedavisi hamilelik dönemi boyunca güvenlilik profili uygun olan alternatif bir antihipertansif ajanla değiştirilmelidir. Gebelik tespit edildiğinde, ADE inhibitörleri derhal kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda başka bir tedaviye başlanmalıdır.

İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörüne maruz kalmanın insanda fetotoksisiteye (böbrek fonksiyonlarında azalma, oligohidramniyoz, kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) neden olduğu bilinmektedir (bkz. Bölüm 5.3). İkinci trimesterde ADE inhibitörüne maruz kalınırsa, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrason ile kontrol edilmesi önerilir. ADE inhibitörleri kullanan annelerin bebekleri hipotansiyon açısından yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Fosinoprilin emzirme döneminde kullanımı ile ilgili sınırlı veri mevcuttur. Emzirme döneminde fosinopril kullanımı önerilmemektedir ve (özellikle yenidoğan veya prematüre bebeği emzirirken) daha yüksek güvenilirlik profili olan alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MONOPRİL'in araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemesi beklenmemesine rağmen sersemlik, vertigo veya hipotansiyon gibi yan etkilere neden olabilir. Hastalar araç veya makine kullanmadan önce bu tür etki yaşamadıklarından emin olmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

MONOPRİL ile tedavi edilen hastalardan görülen advers etkiler genellikle hafif ve geçicidir.

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, rinit, viral enfeksiyonlar
Bilinmiyor: Pnömoni, larenjit, sinüzit, trakeobronşit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Eozinofili, lökopeni, lenfadenopati, nötropeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: İştah azalması, iştah bozukluğu, kilo değişimi, gut, hiperkalemi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın: Duygu durum değişikliği, uyku bozukluğu
Bilinmiyor: Depresyon, anormal davranışlar, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, parestezi
Yaygın olmayan: Senkop
Bilinmiyor: Serebral enfarktüs, geçici iskemik atak, tremor, denge bozukluğu, hafıza bozukluğu, somnolans, serebrovasküler olay

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz bozukluğu, görme bozuklukları

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Kulak ağrısı, kulak çınlaması, vertigo

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: Aritmi, çarpıntı, anjina pektoris

Bilinmiyor: Taşikardi, kardio-pulmoner arrest, miyokard enfarktüsü, kardiyak arrest, kalp iletim bozuklukları

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon

Yaygın olmayan: Şok

Bilinmiyor: Kızarma, hipertansif kriz, hemoraj, periferel damar hastalığı, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük, sinüs hastalıkları

Bilinmiyor: Dispne, bronkospazm, pulmoner konjesyon, disfoni, burun kanaması, sinüzit, plöretik göğüs ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, dispepsi, disguzi

Bilinmiyor: Pankreatit, dilin şişmesi, yutma güçlüğü, kabızlık, ağız kuruluğu, gaz, ağız problemleri, karın şişliği

Hepato-bilier hastalıkları

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Anjioödem

Bilinmiyor: Hiperhidroz, ekimoz, kaşıntı, dermatit, ürtiker

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Kas-iskelet ağrısı, kas ağrısı

Bilinmiyor: Kas güçsüzlüğü, artrit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: İdrar yapmada anormallik

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Seksüel disfonksiyon

Bilinmiyor: Prostat hastalığı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk, göğüs ağrısı, ödem, asteni

Bilinmiyor: Periferal ödem, ağrı, ateş

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinin değişmesi

Fosinopril ile yapılan klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda (65 yaş ve üstü) görülen yan etki sıklığı daha genç hastalardan farklı değildir.

Hipotansiyon ya da senkop hastaların %0.3'ünde tedaviyi bırakma nedenidir.

Öksürük, bronkospazm ve eozinofili semptom kombinasyonu fosinopril ile tedavi edilen iki hastada gözlenmiştir.

Pediyatrik popülasyonda fosinopril kullanımı ile ilgili güvenlik bilgisi sınırlıdır ve sadece kısa süreli maruz kalma değerlendirilmiştir. 6 ila 16 yaş arası 253 çocuk ve adolesanın bulunduğu bir randomize klinik çalışmada, aşağıdaki advers olaylar 4 haftalık çift kör fazda oluştu: baş ağrısı (%13.9), hipotansiyon (%4.8), öksürük (%3.6) ve hiperkalemi (%3.6), yükselmiş serum kreatinin seviyesi (%9.2) ve yükselmiş serum kreatinin kinaz seviyesi (%2.9). Yetişkinlerden farklı olarak CK seviyesi bu çalışmada yükselmiştir (geçici ya da klinik semptom görülmeden). Fosinoprilin büyüme, ergenlik ve genel gelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri incelenmemiştir.

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

Semptomlar

Doz aşımı semptomları şiddetli hipotansiyon, elektrolit bozukluğu ve böbrek yetmezliğini içerebilir. Aşırı doz alımından sonra hasta çok yakından gözlemlenmelidir. Terapötik önlemler semptomların tipine ve ciddiyetine bağlıdır. Emilimi önleyecek ve eliminasyonu hızlandıracak yöntemler kullanılmalıdır. Eğer şiddetli hipotansiyon gelişirse hasta şok pozisyonuna getirilmeli ve normal salin solüsyonu intravenöz olarak hızlıca verilmelidir. Anjiyotensin II ile tedavi (eğer mümkünse) düşünülmelidir. Yüksek akımlı poliakrilonitril diyaliz membran kullanımından kaçınılmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinin sık sık izlenmelidir.

Tedavi:

A: Aktif kömür: Bulamaç olarak uygulanır (240 mL su/30 g kömür). Standart doz: Yetişkinler/ergenlerde 25 ila 100 g; çocuklarda 25 ila 50 g ve 1 yaşından küçük bebeklerde 1 g/kg

B:Hipotansiyon: 10 ila 20 mL/kg izotonik solüsyonu infüzyon olarak uygulanır, Tredelenburg pozisyonu verilir. Eğer hipotansiyon devam ederse dopamin (5 ila 20 mikrogram/kg/dk) veya noradrenalin (norepinefrin) (0.1 ila 0.2 mikrogram/kg/dk) verilir, doz istenilen etkiye göre ayarlanır.

1. Hacime ve presör ajanlarla infüzyona cevap vermeyen hastalarda 8.5 ila 18 mikrogram/dk doz aralığında uygulanan anjiyotensin infüzyonu hipotansiyonu tersine çevirmede başarılı olmuştur.
2. Nalokson da bazı hipotansif hastalarda etkili olmuştur.

C: Anjiyoödem: Antihistamin ve kortikosteroid verilir. Havayolu kontrol edilir ve oksijen verilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ATC Kodu: C09AA09

Etki mekanizması:

Fosinopril, uzun etkili, aktif bir ADE inhibitörü olan fosinoprilatın ön ilacıdır (ester formu). Oral olarak verilen fosinopril, hızla ve tamamenaktif formu fosinoprilata metabolize edilir. Yapısındaki fosfinat grubu ile anjiotensin dönüştürücü enzimin aktif yerine spesifik bağlanarak anjiotensin I'in vazokonstriktör madde anjiotensin II'ye dönüşümünü engeller. Anjiotensin II'nin azalması vazopressör aktiviteyi ve aldosteron salınımını düşürür. Bu son etki, serum potasyumunda, sodyum ve sıvı kaybı ile birlikte, küçük bir artışa neden olabilir.

ADE inhibisyonu , aynı zamanda kuvvetli bir vazodepresör peptid olan ve antihipertansif etkisi bulunan bradikininin parçalanmasını da engeller. Fosinopril, renin düzeyi düşük hipertansiyonlu hastalarda da etkilidir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda, fosinoprilin yararlarının başlıca renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin supresyonu ile ortaya çıktığı düşünülmektedir; anjiotensin dönüştürücü enzimin inhibisyonu hem önyükte (preload) hem de ardyükte (afterload) düşmelere yol açar.

Tek doz aldıktan 1 saat sonra antihipertansif etki başlar. Maksimum etki 3-6 saat sonra görülür. Antihipertansif etki normal günlük doz ile 24 saat boyunca devam eder.

Farmakodinamik etkiler:

Kan basıncı ayaktayken ve sırtüstü yatar pozisyondayken azalır. Ortostatik etkiler ve taşikardi seyrek olarak görülür, ancak tuz ve hacim azalması olan hastalarda görülebilir. Kan

basıncındaki düşme progresif olabilir ve terapötik etkiyi elde etmek için birkaç hafta gerekli olabilir.

Fosinopril ve tiyazid tipi diüretiklerin kan basıncını düşürücü etkileri aditifdir.

Kalp yetmezliğinde, fosinopril semptomları ve egzersiz toleransını iyileştirir, kalp yetmezliğinin ciddiyetini ve kalp yetmezliğinden dolayı hastaneye yatma sıklığını azaltır.

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 çalışması, tip 2 diyabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar, renal ve/veya kardiyovasküler sonuçları 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 blokerleri 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.

Pediyatrik popülasyon

6 ila 16 yaş aralığında hipertansiyonu veya yüksek-normal kan basıncı olan 252 çocuk ve ergenlerde yapılan randomize çift kör çalışmada, günde bir kez verilen düşük (0.1 mg/kg), orta (0.3 mg/kg) ve yüksek (0.6 mg/kg) fosinopril dozları ile kan basıncındaki düşme değerlendirilmiştir. 4 haftalık tedavinin sonunda, başlangıca göre sistolik kan basıncındaki ortalama azalma düşük, orta ve yüksek doz fosinopril ile tedavi edilen çocuklarda benzer

olmuştur. 3 doz arasında doz-yanıt ilişkisi kurulmamıştır. Çocuklarda optimum dozaj belirlenmemiştir. 50 kg'dan az olan çocuklar için uygun doz miktarı bulunmamaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

MONOPRİL, oral uygulamayı takiben ortalama % 30-40 oranında emilir. Fosinoprilin emilimi gastrointestinal kanaldaki yiyeceklerden etkilenmez; ancak emilim hızı yavaşlayabilir. Maksimum plazma konsantrasyonuna yaklaşık 3 saat sonra ulaşılır ve verilen dozdan bağımsızdır.

Dağılım:

Fosinoprilat, serum proteinlerine yüksek oranda (\geq %95) bağlanır ancak kanın hücresel bileşenlerine bağlanması ihmal edilebilir düzeydedir.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulama sonrasında fosinopril karaciğer ve böbrekler yoluyla atılır. Tekrarlayan dozlarda fosinopril alan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan hipertansif hastalarda, fosinoprilatın eliminasyon yarı ömrü 11,5 saat, kalp yetmezliği olan hastalarda 14 saattir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum :

Tek ve birden fazla oral dozu takiben farmakokinetik parametreleri (örn. C_{maks} , EAA) uygulanan dozla doğrudan ilişkilidir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 80 mL/dak/1,73m²), fosinoprilatın toplam vücut klerensi normal böbrek fonksiyonu olan hastaların yaklaşık yarısı iken emilim, biyoyararlanım ve proteine-bağlanmada belirgin bir değişiklik olmamaktadır. Fosinoprilat klerensi böbrek yetmezliğinin derecesine bağlı olarak belirgin bir fark göstermez; azalan böbrek eliminasyonu, artan hepato-bilier eliminasyonla dengelenir. Son dönem böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 10 mL/dak./1,73m²) dahil çeşitli derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma EAA düzeylerinde hafif bir artış (normallerin iki katından daha az) gözlemlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (alkolik veya biliyer siroz) fosinopril hidrolizi önemli ölçüde azalmaz ancak hidroliz hızı yavaşlayabilir. Karaciğer yetmezliği olanlarda fosinoprilatın görünen toplam vücut klerensi hepatik fonksiyonu normal olan kişilerin yaklaşık yarısı kadardır.

Pediyatrik popülasyon

0.3 mg/kg fosinopril solüsyonu alan 6-16 yaşları arasında 19 hipertansiyon hastasında yapılan tek doz farmakokinetik çalışmasında çocuklar ve ergenlerle ilgili kısıtlı veri bulunmaktadır.

6-16 yaş arasındaki çocuklarda fosinoprilatın (fosinoprilin aktif formu) EAA ve C_{maks} değerlerinin, solüsyon olarak 20 mg fosinopril alan erişkinlerde görülen değerlerle karşılaştırılabilir olup olmadığı gösterilmelidir.

Fosinoprilatın terminal eliminasyon yarı ömrü 11-13 saati ve çalışmadaki tüm aşamalarda benzerdi.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvan çalışmaları, fosinoprilin farmakolojik etkilerinin bir uzantısı olan toksisite profilini işaret eder. Rodentlerde yapılan çalışmalarda karsinojenite belirtisi görülmemiştir ve *in vitro* veya *in vivo* çalışmalarda mutajente potansiyeli görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz
Povidon K30
Krospovidon
Mikrokristalin selüloz
Sodyum stearil fumarat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklanmalıdır.

Nemden korumak için kuru yerde saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 tabletlik blister ambalajlarda sunulmaktadır.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG 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: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

226/31

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.10.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ