

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MONOPRİL PLUS 10 mg/12.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir tablette;

Etkin madde:

Fosinopril sodyum.....10 mg

Hidroklorotiyazid (HCTZ).....12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz (sığır sütünden üretilir)80,3 mg

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir)83 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak, bikonveks, bir yüzünde "DEVA MP 10" yazılı, şeftali rengi tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MONOPRİL PLUS hipertansiyon tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Dozlar bireylere göre ayarlanmalıdır.

Yetişkinler ve yaşlılarda:

Mutad doz günde bir kez 10/12.5 mg veya 20/12.5 mg MONOPRİL PLUS tablettir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Uygulama şekli:

MONOPRİL PLUS yeterli miktarda (örneğin bir bardak) su ile sabahları alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak/1,73m², serum kreatini yaklaşık ≤ 3 mg/dl ya da 265 mikromol/L) günlük mutad doz önerilir. Ancak, ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dak/1,73m², serum kreatini yaklaşık > 3 mg/dl ya da 265 mikromol/L) loop diüretikler tiyazidlere tercih edilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer fonksiyonları azalmış hastalarda, MONOPRİL PLUS başlangıç dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Seyrek olarak, ADE inhibitörlerinin uygulanmasını takiben kolestatik sarılık, ve hepatik nekroz ve bazen de buna bağlı ölüm gözlenebilir. Bu sendromun mekanizması henüz aydınlatılamamıştır. MONOPRİL PLUS tedavisine başlayan ve sarılık veya hepatik enzim artışı gözlenen hastaların MONOPRİL PLUS (fosinopril sodyum ve hidroklorotiyazid) tedavisini sonlandırması ve medikal takibe alınması önerilir.

MONOPRİL PLUS karaciğer fonksiyonları bozulmuş ya da progresif karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır, çünkü sıvı ve elektrolit dengesindeki hafif değişiklikler hepatik komaya neden olabilir. Ayrıca, fosinoprilin fosinoprilata metabolize edilmesi normal olarak hepatik esterazlara bağlı olduğundan, karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda fosinoprilin plazma seviyeleri yükselebilir. Alkolik ya da biliyer sirozu olan hastaları kapsayan bir çalışmada fosinoprilata hidroliz hızı (oranı değil) düşmüştür. Bu hastalarda fosinoprilatın klerensi de düşmüş ve fosinoprilat-zaman eğrisi altındaki alan yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır.

Pediyatrik popülasyon:

MONOPRİL PLUS'ın 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Klinik tecrübelerle dayanarak 65 yaş ve üzerindeki böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal hastalarda doz ayarlanmasına gerek olmadığı düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

MONOPRİL PLUS aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmamalıdır:

- Fosinopril sodyum veya diğer anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine, hidroklorotiyazid veya sülfonamidler gibi diğer tiyazidlere (olası çapraz reaksiyonlara dikkat edilmelidir) veya bölüm 6.1'de listelenen diğer bileşenlerden herhangi birine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir. Aşırı hassasiyet reaksiyonları daha çok bilinen alerji öyküsü veya bronşiyal astımı olan hastalarda ortaya çıkmaktadır.
- Daha önce yapılmış olan bir ADE inhibitörü tedavisi nedeniyle anjiyonötik ödem oluşması halinde,
- Hereditör veya idiyopatik anjiyonötik ödem durumunda,
- Şiddetli böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi < 30 ml/dak.),
- Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluklarında (hepatik prekoma / koma),
- Kardiyojenik şok,
- Renal arter stenozu,
- Anüri durumunda,
- Gebelikte kontrendikedir.

MONOPRİL PLUS ile aliskiren içeren ilaçların birlikte kullanımı diyabetes 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

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).

Baş ve boyunda anjioödem:

ADE inhibitörleriyle (fosinopril sodyum dahil) tedavi edilen hastalarda anjioödem gözlemlenmiştir. Eğer anjioödem, dil, glottis ve larenksi kapsıyorsa havayolu tıkanıklığı gelişebilir ve fatal olabilir. Derhal acil durum tedavisi başlatılmalıdır. Yüz, ağız mukozası, dudaklar ve ekstremiteler ile sınırlı olan ödemler fosinoprilin kesilmesinden sonra çoğunlukla ortadan kalkmış, sadece bazı vakalarda tıbbi tedavi gerekli olmuştur. Solunum yetmezliği bulunmayan, sadece dilde ödem görülen durumlarda dahi antihistaminiklerle ve kortikosteroidlerle yapılan bir tedavi her zaman yeterli olmadığından, hastanın uzun süre gözlemlenmesi gerekebilmektedir.

Çok seyrek olarak, larenks veya dildeki ödemle ilişkili anjiyoödem neden olduğu ölüm vakaları raporlanmıştır. Dil, glottis ve larinksin de katıldığı durumda solunum yolu obstrüksiyonu, özellikle de geçmişinde solunum yolu operasyonu bulunan hastalarda olasıdır. Bu durumlarda derhal bir acil durum tedavisi başlatılmalıdır; duruma göre adrenalın verilmesi ve/veya solunum yollarının açık tutulması gereklidir. Hasta, semptomlar tamamen ve daimi şekilde ortadan kalkana kadar, çok sık aralıklarla hekim gözetimi altında kalmalıdır.

ADE inhibitörleri, siyah ırka ait insanlarda beyaz ırka ait insanlara nazaran daha sık anjiyoödeme neden olmaktadır.

Bir ADE inhibitörü ile bağlantılı olmaksızın anjiyoödem geçmişi olduğu bilinen hastalarda, bir ADE inhibitörü ile tedavi sırasında bir anjiyoödem oluşması riski daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.3).

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

ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında yüksek akımlı diyaliz membranları ile hemodiyaliz uygulanan hastalarda anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu hastalarda, değişik tipte bir diyaliz membranı veya değişik bir ilaç sınıfı kullanılması dikkate alınmalıdır.

Dekstran sülfat absorpsiyonuyla aferezi uygulanan hastalarda da anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda dekstran sülfat absorpsiyonuyla düşük-dansiteli lipoprotein aferezi sırasında seyrek olarak yaşamı tehdit edici reaksiyonlar meydana gelmiştir. Bu reaksiyonlar her aferez öncesi ADE inhibitörünün geçici süreyle kesilmesiyle engellenebilmiştir.

İntestinal anjioödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda seyrek olarak intestinal anjioödem bildirilmiştir. Bu hastalarda karın ağrısı (bulantı ve kusma ile birlikte veya tek başına) gözlenmiştir; bazı hallerde daha önce yüz ödemi de oluşmuş olup, C-1 esteraz seviyeleri normaldir. Anjioödem 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 anjioödem dahil edilmelidir.

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.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi gözlemlenmiştir. Nötropeni, böbrek fonksiyonları normal olan ve başka komplikasyon faktörlerinin bulunmadığı hastalarda seyrek olarak ortaya çıkmaktadır. Agranülositoz ve kemik iliği depresyonu sıklıkla böbrek fonksiyonları sınırlı olan hastalarda, özellikle de aynı zamanda sistemik lupus eritematozus veya skleroderma gibi kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda görülmüştür. Nötropeni ve agranülositoz ADE inhibitörü kesildikten sonra ortadan kalkmaktadır. Kollajenöz, immünsüpressif tedavi, allopurinol veya prokainamid alımı veya bu risk faktörlerine ilişkin bir kombinasyonun alımı durumunda fosinoprilin, özellikle de bir böbrek fonksiyon bozukluğu bilgisi bulunuyorsa, olağanüstü dikkatle kullanılması gerekmektedir. Bu tür bazı hastalarda, yoğun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ağır enfeksiyonlar bazı vakalarda gelişmiştir. Fosinoprilin belirtilen risk faktörlerinin varlığında kullanılması durumunda, beyaz kan hücresi seviyesinin düzenli olarak kontrol edilmesi önerilir; hastalara bir enfeksiyona işaret etmesi mümkün olan tüm semptomları hekimlerine bildirmeleri söylenmelidir. Seyrek olarak, tiyazid tedavisinde de agranülositoz ve kemik iliği depresyonu bildirilmiştir.

Hipotansiyon:

MONOPRİL PLUS komplike olmayan hipertansiyon vakalarında seyrek olarak hipotansiyon ile ilişkilendirilmiştir. Semptomatik hipotansiyon uzun süreli diüretik tedavisine bağlı tuz ve/veya volüm eksikliği görülen hastalarda (diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusma sonucu) veya renine bağlı şiddetli hipotansiyon durumunda (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8) fosinopril ile tedavi edilen hastalarda daha sık ortaya çıkar. MONOPRİL PLUS tedavisine başlamadan önce volüm ve/veya tuz eksikliği giderilmelidir. Semptomatik hipotansiyon riski yüksek olan hastalar tedavinin başlangıcında ve doz ayarlaması sırasında sık sık yakından izlenmelidir. Bu durum, kardiyak veya serebrovasküler iskemisi olan ve aşırı kan basıncı düşüşünün miyokard enfarktüsü veya apopleksiye neden olabildiği hastalarda da geçerlidir.

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 PLUS tedavisi sıkı tıbbi denetim altında başlatılmalıdır. Hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ve fosinopril ya da diüretik dozunun her artırılışında yakından izlenmelidir.

Tiyazidler başka antihipertansiflerin etkisini güçlendirmektedir. Sempatektomi sonrasında diazid içeren diüretikler de aynı şekilde kan basıncını daha güçlü şekilde düşürücü etki gösterebilmektedir.

Hipotansiyon görülmesi durumunda, hasta yatar duruma getirilmeli ve gerekirse serum fizyolojik (% 0,9 NaCl) intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Tuz ve/veya volüm replasmanından sonra rahatlıkla verilebilen başka dozlara karşı geçici hipotansif yanıt bir kontrendikasyon değildir.

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.

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.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda fosinoprilin plazma seviyeleri yükselebilir. 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 PLUS ile tedavi sırasında sarılık olan ya da karaciğer enzimleri dikkat çekecek kadar yükselen hastalarda MONOPRİL PLUS tedavisi kesilmeli ve uygun tedaviye başlamalıdır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu:

MONOPRİL PLUS karaciğer fonksiyonları bozulmuş ya da progresif karaciğer hastalığı olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır, çünkü sıvı ve elektrolit dengesindeki hafif değişiklikler hepatik komaya neden olabilir (bkz. Bölüm 4.3). Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda fosinopril/hidroklorotiyazid plazma seviyeleri yükselebilir. Alkolik ya da biliyer sirozu olan hastaları kapsayan bir çalışmada, fosinoprilatın görünen toplam vücut klerensi azalmış ve plazma EAA (eğri altında kalan alan) yaklaşık olarak iki katına çıkmıştır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda fosinopril başlangıç dozunun ayarlanması gerekmemektedir. Potasyum ve kreatininin rutin olarak kontrol edilmesi, kesinlikle bu hastaların standart bakımının bir parçasıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.3). Ancak, şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi < 30 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda MONOPRİL PLUS dikkatle uygulanmalıdır. Hidroklorotiyazidin kümülatif etkileri ve hidroklorotiyazidin başlattığı bir azotemi, böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Duyarlı hastalarda ayrıca, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin fosinopril ile inhibe edilmesi sonucunda böbrek fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelebilmektedir.

Kalp yetmezliği olan hastalarda ADE inhibitörleri ile tedaviye başlandığında ortaya çıkan kan basıncı düşüklüğüne ek olarak böbrek fonksiyonunda kötüleşmeye de neden olabilmektedir. Bu durumda, çoğunlukla geri dönüşlü akut böbrek yetmezliği vakaları gözlemlenmiştir.

Bir ya da her iki böbrekte renal arter stenozu olan hastalarda, ADE inhibitörü tedavisi sırasında kan üre azotu ve serum kreatininde artış görülebilir. Bu artışlar tedavi kesilince genelde reversibl olur. Bu durum özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda görülmektedir. Bunun dışında renovasküler hipertansiyonun da bulunması halinde, güçlü bir kan basıncı düşüşü ve bir böbrek yetmezliği açısından daha büyük risk bulunmaktadır. Bu hastalarda tedaviye kısa aralıklarla hekim kontrolü altında başlanmalıdır. Diüretik tedavisi bu komplikasyonlara katkıda bulunabildiğinden, diüretik kullanımı durdurulmalı, fosinopril sodyum tedavisinin ilk haftalarında böbrek fonksiyonu kontrol edilmelidir.

Daha önce hiç bir belirgin böbrek damar hastalığı olmayan bazı hipertansif hastalara fosinopril bir diüretikle eşzamanlı verildiğinde kan üre azotlarında ve serum kreatininde genellikle hafif ya da geçici yükselmeler görülmüştür. Bu durum özellikle daha önceden böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. MONOPRİL PLUS dozunun azaltılması ve/veya diüretik kullanımının ve/veya ADE inhibitörünün kullanımının durdurulması gerekebilir.

Elektrolit dengesizliği:

Diüretik tedavisi gören her hastanın serum elektrolitleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir çünkü HCTZ dahil tiyazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) neden olabilir. Ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, sersemlik, yorgunluk, kas ağrıları ya da kramplar, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi veya bulantı/kusma gibi gastrointestinal bozukluklar sıvı veya elektrolit dengesizliğinin belirtisi olup, hastalar düzenli olarak izlenmelidir. Her ne kadar özellikle diürez ya da ciddi siroz ile birlikte tiyazid diüretiklerinin kullanılmasıyla hipokalemi ortaya çıkabilse de eşzamanlı fosinopril uygulanması, diüretik-kaynaklı hipokalemi riskini düşürür. Hipokalemi riski özellikle karaciğer sirozu olan hastalarda, şiddetli diürezde, elektrolitlerin yetersiz veya oral yoldan alınmasında ve eş zamanlı kortikosteroid veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) tedavisi durumunda çok yüksektir (bkz. Bölüm 4.5). Ödematöz hastalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir. MONOPRİL PLUS'ın net etkisi, serum potasyum seviyelerini yükseltmek, azaltmak veya değişmeden kalmasını sağlamak olabilir.

Gözlemlenen klorür eksiklikleri genellikle hafif dereceli olup tedavi gerektirmez. Tiyazidler böbreklerden kalsiyum atılımını azaltabilir ve kalsiyum metabolizmasını etkilemeden kalsiyum seviyesinde bir süre hafif bir artışa neden olabilmektedir. Uzun süreli tiyazid tedavisi gören az sayıda hastada paratiroid bezinde patolojik değişiklikler ile beraber hiperkalsemi ve hipofosfatemi görülmüştür. Hiperparatiroidizmin daha ciddi komplikasyonları (renal litiazis, kemik rezorpsiyonu ve peptik ülser) görülmemiştir. Paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazidler magnezyumun idrarla atılımını artırabilir ve hipomagnezemiye neden olabilirler.

Metabolik bozukluklar:

Tiyazid tedavisi alan bazı hastalarda hiperürisemi gelişebilir ve akut gut atakları meydana gelebilir. Diyabet hastalarında insülin gereksinimi değişebilir ve tiyazid uygulaması sırasında gizli diyabetes mellitus alevlenebilir. Tiyazid içeren diüretiklerle tedavide kolesterol ve trigliserit seviyelerinde de artış tespit edilmiştir.

Öksürük:

Fosinopril dahil ADE inhibitörlerinin kullanımıyla öksürük bildirilmiştir. Karakteristik olarak öksürük nonproduktif ve sürekli olup tedavinin kesilmesiyle ortadan kalkar. ADE inhibitörüyle-indüklenen öksürük, öksürüğün ayırıcı tanısında göz önüne alınmalıdır.

Ameliyat/Anestezi:

Ameliyata alınan ya da tansiyon düşüren ajanlarla anestezi altında olan hastalarda fosinopril, dengeleyici renin salınımı nedeniyle ortaya çıkan anjiyotensin II oluşumunu bloke edebilmektedir. Bu mekanizma sonucu oluşan hipotansiyon volüm artışı ile düzeltilebilir.

Sistemik lupus eritematozus:

Tiyazid diüretiklerinin lupus eritematozusun alevlenmesine veya etkinleşmesine neden oldukları bildirilmiştir.

Aort kapakçığı ve mitral kapakçık stenozu/hipertrofik kardiyomiyopati:

Diğer ADE inhibitörleri gibi fosinopril sodyum da mitral kapakçık stenozu ve sol ventriküler akış yolunun obstrüksiyonu (örneğin aort stenozu veya hipertrofik kardiyomiyopati nedeniyle) olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Çocuklarda kullanım:

Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Yaşlılarda kullanım:

Klinik çalışmalarda fosinopril/HCTZ alan hastaların % 20'si 65-75 yaşlarındadır. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında etkililik ve güvenlilik açısından genel bir fark gözlenmemiştir; ancak yaşlıların daha hassas olduklarını da unutmamak gerekir.

Böbrek transplantasyonu sonrası kullanım:

Kısa süre önce böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarla ilgili deneyim bulunmadığından, bu hasta grubunda fosinopril kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Etnik faktörler:

Diğer ADE inhibitörlerinde de olduğu gibi, fosinopril sodyumun kan basıncını düşürücü etkisi siyahi hastalarda diğer nüfus gruplarına göre daha zayıf olmaktadır; bunun nedeni muhtemelen kan basıncı yüksek olan siyahi hastaların daha düşük bir renin seviyesine sahip olmalarıdır.

Hiperkalemi:

Bazı hastalarda ADE inhibitörleri verildiğinde (fosinopril dahil) serum potasyum seviyesinde artış ölçülmüştür. Hiperkalemi riski özellikle de böbrek yetmezliği veya diabetes mellitus'u olan hastalar ile aynı zamanda potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviyeleri veya potasyum içeren tuz ikame preparatları alan veya serum potasyum seviyesinin artmasına neden olabilen ilaçlar (örneğin heparin) kullanan hastalarda mevcuttur. Bu maddelerin eş zamanlı olarak kullanımının gerekli görülmesi halinde, serum potasyum seviyesinin düzenli şekilde kontrolü tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diabetes mellitus:

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

Hidroklorotiyazid

Endokrin ve metabolik etkileri:

Tiyazid ile tedavi sırasında glukoz toleransı azalmış olabilmektedir. Diyabetiklerde insülinin veya oral antidiyabetiklerin dozunun ayarlanması gerekebilir (bkz. Bölüm 4.5). Tiyazid ile tedavide latent bir diabetes mellitus açığa çıkabilir.

Tiyazid ile tedavi sırasında kolesterol ve trigliserit seviyesinde yükselme görülmüştür. Tiyazid tedavisi belirli hastalarda hiperürisemi veya gut ataklarını başlatabilmektedir.

Diğer uyarılar:

Geçmişinde alerjisi veya bronşiyal astımı olan veya olmayan hastalarda aşırı hassasiyet reaksiyonları görülebilmektedir.

Fosinopril sodyum/hidroklorotiyazid

Hipokalemi riski:

Bir ADE inhibitörü ile tiyazid içeren bir diüretikten oluşan kombinasyon, hipokalemi oluşması olasılığını ortadan kaldırmamaktadır. Potasyum seviyesinin düzenli olarak kontrolü gerekir.

Doping testi:

Bu ilacın içinde bulunan hidroklorotiyazid doping testinin pozitif çıkmasına neden olabilir.

Laktoz:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Fosinopril sodyum

Diüretikler

Eğer fosinopril tedavisi gören bir hastaya ilaveten bir diüretik verilirse, kan basıncını düşürücü etki genellikle artar.

Halihazırda diüretik kullanan hastalarda, özellikle de diüretik tedavisine kısa süre önce başlanmış olan hastalarda, ilave olarak fosinopril sodyum verildiğinde bazen kan basıncında şiddetli bir düşüş meydana gelebilmektedir. Fosinopril sodyum tedavisinde semptomatik hipotansiyon görülme olasılığı, fosinopril sodyum tedavisine başlanmadan önce diüretik kullanımına son verilerek azaltılabilmektedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Potasyum takviyeleri, potasyumu tutucu diüretikler, potasyum içeren tuz takviyeleri veya serum potasyum seviyesini arttıran diğer ilaçlar (örneğin heparin) (bkz. Bölüm 4.4, Hiperkalemi)

Serum potasyum seviyesi klinik araştırmalarda normal aralık içinde kalmış olmasına rağmen, bazı hastalarda hiperkalemi ortaya çıkabilmektedir. Hiperkalemi gelişmesine yönelik risk faktörleri böbrek yetmezliği, diabetes mellitus ve eş zamanlı olarak potasyum tutucu diüretik

(örneğin spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri, potasyum içeren tuz takviyeleri veya serum potasyumunda artışa neden olan diğer ilaçların (örneğin heparin) kullanımınıdır. Yukarıda belirtilen ürünlerin kullanımı özellikle de böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda serum potasyumda belirgin bir artışa neden olabilmektedir.

Fosinopril sodyumun potasyumun atılmasını sağlayan bir diüretikle birlikte kullanılması durumunda diüretik nedeniyle ortaya çıkan hipokalemi iyileşme görülebilmektedir.

Lityum

Lityum ile eşzamanlı ADE inhibitörleri alan hastalarda serum lityum düzeylerinde artışlar ve lityum toksisitesi riski rapor edilmiştir. MONOPRİL PLUS ve lityum bir arada dikkatli uygulanmalıdır ve serum lityum düzeylerinin sık sık gözlenmesi önerilir.

Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) ve asetilsalisilik asit ≥ 3 g/gün

Kronik NSAİİ uygulaması, ADE inhibitörünün kan basıncını düşürücü etkisini azaltabilmektedir. NSAİİ ve ADE inhibitörleri serum potasyum üzerinde katlanan bir etki yapmakta ve böbrek fonksiyonlarında bir düşüşe neden olabilmektedir. Bu etki genelde tersinir bir etkidir. Seyrek hallerde, özellikle de böbrek fonksiyonları bozulmuş olan yaşlı veya dehidratasyonu olan hastalarda böbrek yetmezliği görülmektedir.

Diğer antihipertansif ilaçlar

Beta-blokerler, metildopa, kalsiyum antagonistleri ve diüretikler gibi diğer antihipertansif etkili maddelerle kombinasyon kan basıncını düşürücü etkiyi arttırabilmektedir.

Gliserol trinitrat ve diğer nitratları veya diğer vazodilatörleri içeren kombinasyonlar kan basıncını daha da düşürebilmektedir.

Trisiklik antidepresanlar / Antipsikotikler / Anestezikler

Bazı anestezikler, trisiklik antidepresanlar ve antipsikotiklerle ADE inhibitörlerinin eş zamanda kullanımı kan basıncının daha da düşmesine neden olabilmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Sempatomimetikler

Sempatomimetikler ADE inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkisini azaltabilir.

Antidiyabetikler

Epidemiyolojik çalışmalar, ADE inhibitörleri ile antidiyabetiklerin (insülin, oral antidiyabetikler) birlikte kullanılmasının hipoglisemi riski eşliğinde kan şekerini düşürücü etkinin şiddetlenmesine neden olduğunu göstermiştir. Bu olayın bir kombine tedavinin ilk haftaları sırasında ve böbrek fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda daha yüksek bir olasılıkla görüleceği düşünülmektedir.

Asetilsalisilik asit, trombolitikler, beta-blokerler, nitratlar

Fosinopril sodyum asetilsalisilik asit (kalbe etkili dozlarda), trombolitikler, beta-blokerler ve/veya nitratlar ile aynı zamanda kullanılabilir.

İmmünsüpresifler, sitostatikler, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid, allopurinol Fosinopril sodyumun immünsüpresifler ve/veya lökopeniye neden olabilen diğer ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Alkol

Alkol, fosinopril sodyumun kan basıncını düşürücü etkisini güçlendirir.

Antasitler

Antasitler (örn. alüminyum hidroksit, magnezyum hidroksit, dimetikon) MONOPRİL PLUS'ın emilimini yavaşlatabilirler. Bu yüzden, eğer bu ajanların eşzamanlı uygulanması gerekiyorsa, dozlar arasında 2 saat beklenmelidir.

Laboratuvar incelemeleri

Fosinopril sodyum karbon absorpsiyon yöntemiyle (RIA Digi-Tab® Digoksin kiti) serum digoksin seviyesi ölçümünde yanlış sonuç alınmasına neden olabilir. Bunun yerine antikorlarla kaplı tüplerin kullanıldığı diğer kitler kullanılabilir. Paratiroid bezinin fonksiyonunun ölçümünden birkaç gün önce fosinopril sodyum tedavisine ara verilmesi tavsiye edilir.

Hidroklorotiyazid

Alkol, barbitüratlar ve narkotik analjezikler

Potansiyel ortostatik hipotansiyon artışı meydana gelebilir.

Amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) veya motiliteyi arttırıcı laksatifler

Hidroklorotiyazid elektrolit dengesizliğini, özellikle de hipokalemiyi şiddetlendirebilir.

Kan şekerini düşürücü ilaçlar (oral ilaçlar ve insülin)

Tiazidler kan glukoz seviyesini yükseltebilirler, bu nedenle antidiyabetiklerde doz ayarlamasının yapılması gerekli olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Kalsiyum tuzları ve D vitamini

Aynı zamanda tiyazid grubu diüretik kullanılması durumunda, serum kalsiyum seviyesi atılımın azalması nedeniyle yükselebilmektedir.

Dijital glikozitler

Tiyazidin neden olduğu bir hipokalemi ile bağlantılı olarak daha yüksek bir dijital intoksikasyon riski mevcuttur.

Kolestiramin ve kolestipol

Bunlar hidroklorotiyazidin emilimini geciktirebilir veya düşürebilirler. Bu nedenle sülfonamidli diüretikler bu ilacın alınmasından 1 saat önce veya 4-6 saat sonra alınmalıdır.

Vazopressörler (örneğin epinefrin)

Vazopressörlere verilen reaksiyonda düşüş olabilmektedir, ancak bu düşüş, kullanımını öncelikli olarak gözden çıkarmayı gerektirecek ölçüde değildir.

Sitostatikler (örneğin siklofosamid, fluorurasil, metotreksat)

Hidroklorotiyazid, sitotoksik maddelerin renal atılımının azalması nedeniyle kemik iliği toksisitesini (özellikle granülositopeni) arttırmaktadır.

Gut ilaçları (örneğin allopurinol, benzbromaron)

Hidroklorotiyazid kandaki ürik asit seviyesi yükseltebileceğinden, gut ilaçlarının dozunda ayarlama yapılması gerekecektir. Probenesidin veya sülfipirazonun dozunun arttırılması gerekli olabilir.

Torsade de pointes'e neden olan ilaçlar

Hidroklorotiyazidin torsade de pointes'e neden olabilecek ilaçlarla (örneğin antiaritmikler, bazı antipsikotikler ve torsade de pointes'e yol açan diğer ilaçlar) kullanımı sırasında hipokalemi oluşma riskine dikkat edilmelidir.

Cerrahide kullanılan ilaçlar

Cerrahide kullanılan depolarizan olmayan anestezi ve preanestezi kas gevşeticilerinin (örneğin tüboküarin klorit ve galamin) etkileri hidroklorotiyazid tarafından artırılabilir; doz ayarlaması gerekebilir. Eğer mümkünse cerrahiden önce hidroelektrolitik dengesizlikler izlenmeli ve düzeltilmelidir. MONOPRİL PLUS ile birlikte vazopressör ilaçların (örneğin norepinefrin) birlikte kullanımı sırasında tedbirli olunmalıdır. Preanestezi ve anestezi ilaçlar azaltılmış dozda verilmelidir, eğer mümkünse cerrahiden bir hafta önce hidroklorotiyazid tedavisi sonlandırılmalıdır.

Klinik biyokimya

Hidroklorotiyazid bentromid testinde diagnostik bir etkileşime neden olabilir. Tiyazidler serum PBI (proteine bağlı iyot) seviyesini bir tiroid bezi fonksiyon bozukluğu belirtisi vermeden yükseltebilir.

Diğer diüretikler ve kan basıncını düşürücü ilaçlar

MONOPRİL PLUS'ın içerdiği HCTZ diğer kan basıncını düşürücü ilaçların (özellikle de ganglion blokerlerinin veya periferik adrenerjik reseptör blokerlerin) etkisini güçlendirebilmektedir. HCTZ diazoksit ile etkileşebilmektedir; kan şekeri, ürik asit seviyesi ve kan basıncı düzenli şekilde kontrol edilmelidir.

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).

Fosinopril sodyum/hidroklorotiyazid

Potasyum tutucu diüretikler ve potasyum takviyeleri

ADE inhibitörleri diüretiklerin indüklediği potasyum kaybını azaltmaktadır. Potasyum tutucu diüretikler (örneğin spironolakton, triamteren veya amilorid), potasyum takviyeleri veya potasyumu tutucu tuz takviyeleri, özellikle de böbrek fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda serum potasyumu belirgin şekilde yükseltebilirler. Kanıtlanmış bir hipokalemi nedeniyle aynı zamanda kullanımının endike olması durumunda, bunun dikkatle ve serum potasyum sık sık ölçülerek yapılması gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Lityum

Lityumla ADE inhibitörlerinin aynı zamanda kullanımı durumunda, serum lityum konsantrasyonunda ve serum lityum toksisitesinde tersinir bir artış gözlemlenmiştir. Diüretiklerle birlikte kullanımı, ADE inhibitörleri nedeniyle var olan lityum toksisitesi riskini daha da arttırmaktadır. Fosinopril sodyum ve hidroklorotiyazidin lityum ile kombine halde kullanımı bu nedenle tavsiye edilmemektedir; kombinasyonun zorunlu görülmesi halinde, serum lityum seviyeleri dikkatle takip edilmelidir.

Endojen prostaglandin sentezi inhibitörleri

Bazı hastalarda bu maddeler diüretiklerin etkisini zayıflatmaktadır. Ayrıca, indometazinin başka ADE inhibitörlerinin kan basıncını düşürücü etkisini (özellikle de düşük renin hipertansiyonu olan olgularda) azaltabildiği açıklanmıştır. Diğer non-steroidal antiinflatuar ilaçların (örneğin asetilsalisik asit) benzer bir etkileri olabilir.

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 bir doğum kontrolü ve planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

| |
|---|
| MONOPRİL PLUS gebelikte kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4). |
|---|

ADE inhibitörleri

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 fetotoksositeye (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 kalırsa, 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).

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazidin hamilelikte, özellikle de hamileliğin ilk trimesterinde kullanımı ile ilgili olarak sadece sınırlı deneyim mevcuttur. Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentaya geçmektedir. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması nedeniyle hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanımı fetoplazental perfüzyonda bozulma ve sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi fetal ve neonatal etkiler söz konusu olabilmektedir.

Hastalığın seyri üzerinde uygun bir etkisi olmaksızın plazma hacminde azalma ve plasental hiperfüzyon riski nedeniyle hidroklorotiyazid hamilelik ödemi, hamilelik hipertonsisi veya preeklampsi durumunda kullanılmamalıdır.

Hamile kadınlarda esansiyel hipertansiyon görülmesi durumunda hidroklorotiyazid başka bir tedavinin mümkün olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Fosinopril

Fosinopril/hidroklorotiyazidin 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.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid düşük miktarlarda anne sütüne geçmektedir. Yoğun diürez için yüksek dozlarda uygulanan tiazidli diüretikler laktasyonu engelleyebilmektedir. MONOPRİL PLUS'ın laktasyon döneminde kullanılması durumunda, doz mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité:

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Fosinopril sodyum, diğer ADE inhibitörleri ve hidroklorotiyazid ile yapılan tedavilerde aşağıda belirtilen yan etkiler gözlemlenmiştir.

İstenmeyen etkiler görülme sıklıklarına göre aşağıda belirtilen tabloda gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan kategoriler şunlardır: 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 |
| Yaygın olmayan: | Rinit |
| Seyrek: | Tükürük bezi iltihabı |
| Bilinmiyor: | Farenjit |

İyi huylu neoplazmlar, malign ve belirtilmemiş (kist ve polip dahil):

| | |
|-------------|--|
| Bilinmiyor: | Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom) |
|-------------|--|

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın olmayan: | Hemoglobin konsantrasyonunda geçici azalma, hematokrit seviyesinde azalma |
| Seyrek: | Eozinofili, kemik iliği depresyonu |
| Bilinmiyor: | Lenfadenopati, lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, anemi (aplastik ve hemolitik formları) |

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

| | |
|-----------------|--|
| Çok yaygın: | Hiperglisemi, glikozüri, hiperürisemi, elektrolit bozuklukları (hiponatremi ve hipokalemi dahil), kolesterol ve trigliserit miktarında artış |
| Yaygın olmayan: | Anoreksi, hiperkalemi |
| Bilinmiyor: | Gut, hipokloremik alkaloz, metabolik alkaloz |

Psikiyatrik hastalıkları:

| | |
|-----------------|--------------------------------|
| Yaygın olmayan: | Konfüzyon |
| Seyrek: | Huzursuzluk, uyku bozuklukları |
| Bilinmiyor: | Depresyon, libido bozuklukları |

Sinir sistemi hastalıkları:

| | |
|-----------------|--|
| Yaygın: | Baş ağrısı, baş dönmesi |
| Yaygın olmayan: | Tat alma duyusunda değişiklik, tremor |
| Seyrek: | Konuşma bozuklukları, hafıza bozuklukları, dezoryantasyon |
| Bilinmiyor: | Somnolans, parestezi, hipoestezi, senkop, bayılma, apopleksi |

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor: Görme bozuklukları, ksantopsi (sarı görme), geçici olarak bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı

Bilinmiyor: Tinnitus, baş dönmesi

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın: Taşikardi, palpasyon

Yaygın olmayan: Kardiyak arrest, kalp iletim bozuklukları

Bilinmiyor: Aritmi, anjina pektoris, miyokard enfarktüsü

Vasküler hastalıkları:

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, şok, geçici iskemi

Seyrek: Hemoraji, periferel damar hastalıkları

Bilinmiyor: Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, aralıklı topallama (Claudicatio intermittens), nekrotizan vaskülit, yüzde kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne, trakeobronşit, sinüzit

Seyrek: Epistaksis, larenjit/ses kısıklığı, pnömoni

Bilinmiyor: Nazal sinüslerde tıkanma, nefes darlığı, pulmoner ödem, bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın: Konstipasyon, midede iritasyon

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, meteorizm

Seyrek: Oral lezyonlar, dilde şişlik, karında gaz birikmesi, yutma bozukluğu

Çok seyrek: İntestinal anjiyoödem, ileus

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, dispepsi, gastrit, özofajit, pankreatit, tat alma bozukluğu

Hepatobiliyer hastalıkları:

Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği

Bilinmiyor: Hepatit, kolestatik ikterus

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Dermatit

Yaygın olmayan: Terlemede artış

Seyrek: Lupus eritematozus benzeri cilt reaksiyonları, kutanöz lupus eritematozus'un tekrarlaması, anafilaktik reaksiyon, toksik epidermal nekroliz

Bilinmiyor: Anjiyoödem, deri döküntüsü, Stevens-Johnson sendromu, purpura, pruritus, ürtiker, fotosensitivite reaksiyonları, kompleks reaksiyonlar*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

| | |
|-------------|--|
| Yaygın: | Kas-iskelet ağrıları |
| Seyrek: | Artrit |
| Bilinmiyor: | Miyalji, kas krampları, eklem ağrıları |

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

| | |
|-----------------|---|
| Yaygın olmayan: | İnterstisyel nefrit, proteinüri |
| Seyrek: | Renal disfonksiyon, prostat hastalıkları |
| Çok seyrek: | Akut böbrek yetmezliği |
| Bilinmiyor: | Sık idrara çıkma, dizüri, böbrek yetmezliği |

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

| | |
|-------------|----------------------|
| Bilinmiyor: | Seksüel disfonksiyon |
|-------------|----------------------|

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

| | |
|-----------------|--|
| Yaygın: | Yorgunluk, güçsüzlük |
| Yaygın olmayan: | Ateş, periferik ödem, ani ölüm, göğüs ağrısı |
| Seyrek: | Ekstremitelerde güçsüzlük |
| Bilinmiyor: | Ödem, göğüs ağrısı, asteni |

Araştırmalar:

| | |
|-----------------|--|
| Yaygın: | İdrarla atılan maddelerde tersinir artış (kreatinin, üre) |
| Yaygın olmayan: | Kilo artışı |
| Seyrek: | Hemoglobin seviyesinde hafif yükselme, hiponatremi |
| Bilinmiyor: | Karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (transaminazlar, laktat dehidrojenaz, alkali fosfataz ve bilirubinde artış), elektrolitler, ürik asit, glikoz, magnezyum, kolesterol, trigliserit, kalsiyum ile ilgili patolojik kan seviyeleri |

* Aşağıda belirtilen yan etkileri kapsayabilen bir semptom kompleksi açıklanmıştır: Ateş, vaskülit, miyalji, artralji/artrit, antinükleer antikor kanıtı (ANA), artmış kan sedimentasyon hızı (BSG), eozinofili ve lökositoz, ekzantem, fotosensitivite veya başka dermatolojik manifestasyonlar.

Fosinopril/hidroklorotiyazid ile yapılan klinik araştırmalarda yan etkilerin sıklığı açısından yaşlı hastalar (> 65 yaş) ile genç hastalar arasında farklılık görülmemektedir.

Seçilen yan etkilerin tanımı

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)

Süphemeli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası süphemeli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir süphemeli 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

Aşırı dozun miktarına bağlı olarak aşağıda belirtilen semptomların görülmesi mümkündür: Şiddetli hipotansiyon, bradikardi, dolaşım şoku, elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, inatçı diürez, bilinç bozuklukları (komaya varabilen), konvülsiyonlar, parezi, kalp ritm bozuklukları, paralitik ileus.

Tedavi

Aşırı doz durumunda tavsiye edilen tedavi intravenöz fizyolojik tuz solüsyonu infüzyonudur. Hasta, aşırı dozda ilaç aldıktan sonra sıkı bir denetim altında, tercihen yoğun bakım koşulları altında tutulmalıdır. Serum elektroliti ve kreatinin sık sık kontrol edilmelidir. Diğer işlemler olarak kusturma ve/veya mideyi yıkama ile dehidratasyonun, elektrolit bozukluklarının ve hipotansiyonun yerleşik yöntemlerle düzeltilmesi tavsiye edilir. Eğer aşırı doz alımı kısa süre önce gerçekleşmişse, ilacın alınmasından itibaren 30 dakika içinde midenin yıkanması, rezorbe edici maddeler ve sodyum sülfat verilmesi ile hızlı bir eliminasyon uygulanmalıdır. Kan basıncının düşmesi durumunda hasta şok pozisyonuna getirilmeli ve hızlı bir şekilde tuz ve volüm takviyesi yapılmalıdır.

Anjiyotensin II ile tedavi düşünülmelidir. Bradikardi veya şiddetli vagal reaksiyonlar atropin ile tedavi edilmelidir. Bir kalp pilinin kullanılması düşünülmelidir. Fosinoprilat diyaliz ile uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü ve Diüretik Kombinasyonları

ATC kodu: C09BA09

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 ($\geq 50,000$ 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 (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

MONOPRİL PLUS bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (fosinopril sodyum) ile bir diüretik'in (hidroklorotiyazid) kombinasyonudur.

Fosinopril sodyum

Etki mekanizması

Fosinopril sodyum uzun etkili bir ADE inhibitörü olan fosinoprilatin ön ilacıdır. Oral yoldan verildikten sonra hızlı bir şekilde ve tamamen fosinoprilata metabolize olur. Fosinopril sodyum, peptidil-dipeptidaz anjiyotensin dönüştürücü enzimin aktif bağlanma noktasına bağlanan bir fosfinik asit grubu içermekte olup, bunun sonucunda dekapeptit anjiyotensin I'in oktapeptit anjiyotensin II'ye dönüşmesi engellenmektedir. Bunun sonucunda anjiyotensin II seviyesinde meydana gelen düşüş vazokonstriksiyonun azalmasına ve aldosteron sekresyonunun azalmasına neden olmaktadır; bu ise serum potasyumunda hafif bir artışa ve sodyum ve sıvı kaybına neden olabilmektedir. Kural olarak, renal plazma akışında ve glomerular filtrasyon hızında klinik açıdan önemli değişiklikler olmamaktadır.

ADE inhibisyonu aynı şekilde etkili vazodepressör bradikininin metabolizmasını engellemekte ve bu nedenle de kan basıncını düşürücü etki göstermektedir; fosinopril sodyum renin seviyesi düşük olan hastalarda terapötik etkinlik göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Fosinopril sodyum, hipertansiyonu olan hastalarda yatar durumdayken ve ayakta dururken kan basıncının düşmesine neden olmakta, bu sırada kalp atım hızı kompanse edici şekilde artmaktadır.

Hipertansiyonda, fosinopril sodyum oral olarak alındıktan sonra bir saat içinde kan basıncının düşmesine neden olmuştur, maksimum etkiye 3-6 saat sonra erişilmiştir. Normal günlük dozda kan basıncını düşürücü etki 24 saat sürmektedir. Daha düşük doz alan hastalarda, etki doz aralığının sonunda düşmüş olabilmektedir. Ortostatik etki ve taşikardi seyrek oluşmakla birlikte, tuz eksikliği olan hastalarda veya hipovolemi durumunda tespit edilebilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Bazı hastalarda optimal kan basıncının ayarlanması için 3-4 haftalık bir tedavi süresi gerekmektedir. Fosinopril sodyum ve tiazid grubu diüretikler arttırıcı etkiye sahiptirler.

Klinik etkililik ve güvenlilik

İki büyük randomize kontrollü alışma (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.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid bir benzotiazidaziddir. Tiyazidler, sodyum klorür atımını ve buna bağlı olarak da su atımını arttırmak suretiyle, doğrudan böbreklere etki etmektedir.

Klinik açıdan önemli ana etki yeri distal tubulus'un ilk segmentidir. Orada luminal hücre membranında elektronötral Na-Cl kotransportu inhibe edilmektedir. Potasyum ve magnezyum artan miktarda, kalsiyum ise azalan miktarda atılmaktadır. Hidroklorotiyazid bikarbonat atılımının düşük olmasına neden olmakta ve klorür atılımı sodyum atılımını aşmaktadır. Hidroklorotiyazid etkisi altında metabolik bir asidoz gelişebilmektedir.

Hidroklorotiyazid de diğer organik asitlerde olduğu gibi proksimal tübülde aktif olarak salgılanmaktadır. Diüretik etkisi metabolik asidozda veya metabolik alkalozda muhafaza edilmektedir.

Hidroklorotiyazidin antihipertansif etki mekanizmaları olarak sodyum dengesinde değişim, ekstrasellüler su hacminde ve plazma hacminde azalma, renal damar direncinde değişiklik ile norepinefrine ve anjiyotensin II'ye karşı cevapta düşüş tartışılmaktadır.

Hidroklorotiyazide elektrolit ve su atılımı 2 saat sonra oluşmakta, azami etkiye 3-6 saatte erişmekte ve 6-12 saat etkisini muhafaza etmektedir. Antihipertansif etki ilk olarak 3-4 gün sonra ortaya çıkmakta ve tedaviye son verildikten sonra bir haftaya kadar sürebilmektedir.

Fosinopril sodyum/hidroklorotiyazid

Fosinopril sodyum/hidroklorotiyazid kullanımında şimdiye kadar kardiyovasküler morbidite ve mortalite incelemeleri bulunmamaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda, hidroklorotiyazidin uzun süreli kullanımında kardiyovasküler morbiditenin ve mortalitenin azalmış olduğu gösterilebilmiştir.

MONOPRİL PLUS hem antihipertansif hem de diüretik etkiye sahiptir. Yüksek kan basıncı tedavisi için fosinopril ve hidroklorotiyazid her biri tek tek ve kombine halde kullanılabilir. Klinik testlerde fosinoprilin ve hidroklorotiyazidin kan basıncını düşürücü etkisinin sinerjistik olduğu görülmüştür.

Azami kan basıncı düşüşü kombinasyonun verilmesinden 2-6 saat sonra görülmüş olup, antihipertansif etki 24 saat korunmuştur.

Fosinopril, hidroklorotiyazide eşlik eden potasyum kaybını azaltabilmektedir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Fosinopril sodyum

Emilim:

Fosinopril, oral uygulamayı takiben ortalama % 30-40 oranında emilir. Fosinoprilin emilimi gastrointestinal kanaldaki yiyeceklerden etkilenmez, ancak emilim oranı yavaşlayabilir. Aktif fosinoprilatın hızlı ve tam olarak hidrolizi gastrointestinal mukozada ve karaciğerde gerçekleşmektedir. C_{maks} değerine erişene kadar geçen süre doza bağlıdır, C_{maks} değerine yaklaşık 3 saat sonra erişilmekte ve bu değer kullanımdan 3-6 saat sonra kan basıncının anjiyotensin I'e gösterdiği reaksiyonla azami inhibisyonla çakışmaktadır. Tek veya çoklu dozdan sonra farmakokinetik parametreler (C_{maks} , EAA) doğrudan alınan fosinopril dozu ile orantılıdır.

Dağılım:

Fosinoprilat serum proteinlerine yüksek oranda (> % 95) bağlanır. Fosinoprilat nispeten küçük bir dağılım hacmine sahiptir ve proteinlere yüksek oranda bağlanır.

Biyotransformasyon:

Fosinopril sodyum oral olarak verildikten bir saat sonra fosinoprilin % 1'inden azı plazmada değişime uğramadan bulunur; % 75'i aktif fosinoprilat, %15-20'si (inaktif) fosinoprilat glukuronid, geri kalanı (~% 5) ise (aktif) fosinoprilatın 4-hidroksi metaboliti olarak bulunmaktadır.

Eliminasyon:

Fosinoprilat intravenöz olarak verildikten sonra hemen hemen eşit şekilde karaciğer ve böbrekler üzerinden atılır. Tekrarlayan dozlarda fosinopril alan, böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olan hipertansif hastalarda, fosinoprilatın eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 11,5 saattir. Fosinopril hem karaciğerden hem de böbreklerden elimine edilir.

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.

Hidroklorotiyazid

Emilim:

Hidroklorotiyazid oral olarak alındıktan sonra yaklaşık % 80 oranında gastrointestinal kanaldan emilmektedir. Sistemik biyoyararlanımı %71±15'tir.

Dağılım:

Hidroklorotiyazidin plazma proteinine bağlanma oranı % 65, relatif dağılım hacmi 0,5-1,1 lt/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Hidroklorotiyazid sağlıklı insanlarda % 95'in üzerinde bir oranda böbrekler yoluyla atılmaktadır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü böbrek fonksiyonlarının normal olması durumunda 2,5 saattir. Maksimum plazma seviyesine normal olarak 2-5 saat sonra erişilmektedir. Bu süre böbrek fonksiyon bozuklukları olması durumunda uzamakta olup, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 20 saat olmaktadır.

Diüretik etki 1-2 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Bu etkinin süresi, doza bağlı olarak 10-20 saat olup, kan basıncını düşürücü etki 24 saate kadar sürmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan uygulamada toksisite, genotoksisite ve karsinojenite potansiyeli ile ilgili olarak konvansiyonel çalışmalara dayalı prelinik veriler insan açısından özel riskler olmadığını göstermektedir.

Hayvanlarla yapılan deneylerde, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörünün geç fetal gelişme üzerinde negatif bir etkisinin olduğu, bunun ise fetal mortaliteye ve kongenital deformasyonlara, özellikle de kafatasında deformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Aynı şekilde fetotoksisite, rahimiçi gelişme bozuklukları ve süregelen ductus arteriosus da gözlemlenmiştir. Bu gelişme bozukluklarına muhtemelen kısmen ADE inhibitörünün fetal renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki etkisi, kısmen iskemi, kısmen de annede görülen hipotansiyon, fetoplasental dolaşımdaki ve fetüsün oksijen/besin tedarikindeki düşüş neden olmaktadır (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz (sığır sütünden üretilir)

Laktoz monohidrat (inek sütünden üretilir)

Kroskarmeloz sodyum

Povidon K30

Sodyum stearil fumarat

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C 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 Atıklarının 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

Faks: 0 212 697 00 24

E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

226/39

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ