

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MONOPRİL PLUS 20 mg/12.5 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Fosinopril sodyum.....20.0 mg

Hidroklorotiyazid (HCTZ).....12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Susuz laktoz.....126.7 mg

Laktoz monohidrat.....119.5 mg

Kroskarmeloz sodyum.....9 mg

Sodyum stearil fumarat.....6 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Yuvarlak, bikonveks, bir tarafı çentikli ve çentiksiz yüzünde "DEVA MP 20" yazılı, şeftali rengi tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

MONOPRİL PLUS hipertansiyon tedavisinde endikedir.

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.

Uygulama şekli:

MONOPRİL PLUS yeterli miktarda (örneğin bir bardak) su ile 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 μ mol/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 μ mol/L) lup diüretikler tiyazidlere tercih edilir (bkz. bölüm 4.4).

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

Seyrek olarak, ACE 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.

Geriatrik popülasyon: Klinik tecrübelerine dayanarak 65 yaş ve üzerindeki hastalarda doz ayarlanmasına gerek olmadığı düşünülmektedir (bkz. bölüm 4.4).

4.3 Kontrendikasyonlar

Fosinopril sodyum veya diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, hidroklorotiyazid veya diğer sulfonamid-kaynaklı ilaçlar (örn; tiyazidler) veya diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir. Alerjik ya da bronşiyal astımı olan hastalarda aşırı duyarlılık görülme olasılığı daha yüksektir.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler) veya anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

MONOPRİL PLUS, gebelikte ve emzirme döneminde kontrendikedir (bkz. bölüm 4.6).

MONOPRİL PLUS ayrıca anürik hastalarda da kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Duyarlı kişilerde, özellikle bu sistemi etkileyecek kombinasyon kullanımlarında hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi ve renal fonksiyonlarda değişiklikler (akut renal yetmezlik dahil) rapor edilmiştir. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskiren ile beraber kullanımı önerilmemektedir. Aliskirenin ARB'ler veya ACE inhibitörleri ile beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Anafilaktoid ve Muhtemelen Buna Bağlı Reaksiyonlar:

Tahminen anjiyotensin-dönüştürücü enzimler endojen bradikinin dahil, eikozanoidler ve polipeptidlerin metabolizmasını etkilediğinden, ACE inhibitörleri alan hastalar, bazıları ciddi olmak üzere farklı çeşitli advers reaksiyonlara maruz kalabilirler.

Baş ve Boyunda Anjioödem: Fosinopril dahil ACE inhibitör tedavisi gören hastalarda ekstremitelerde, yüzde, dudaklarda, müköz membranlarda, dilde, glottiste ya da larenkste anjioödem görülmüştür. Eğer anjioödem, dil, glottis ve larenksi kapsıyorsa havayolu tıkanıklığı gelişebilir ve fatal olabilir. Acil tedavi için derhal 1:1000 (0.3 – 0.5 mL) epinefrin çözeltisi subkutan yoldan uygulanmalıdır ancak tedavi bununla sınırlı değildir. Yüz, ağız mukozası, dudaklar ve ekstremiteler ile sınırlı olan şişlik MONOPRİL PLUS'ın kesilmesi ile düzelebilir; bazı vakalarda tıbbi tedavi gerektirmiştir.

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

Desensitizasyon sırasında anafilaktoid reaksiyonlar: ACE inhibitörü olan enalapril alırken aynı zamanda himenoptera zehiri ile desensitizasyon tedavisi gören iki hastada hayatı tehdit edici anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir. Aynı hastalarda, ACE inhibitörleri geçici olarak kesildiğinde bu reaksiyonlardan sakınılmıştır ancak yanlışlıkla yeniden zehire maruz kaldıklarında reaksiyonlar yeniden ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, ACE 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.

Nötropeni/Agranülositoz: ACE inhibitörlerinin agranülositozis ve kemik iliği depresyonuna yol açtığına dair bildirimler çok azdır; bu gibi vakalar daha ziyade böbrek yetmezliği olan ve özellikle aynı zamanda sistemik lupus eritematozus ya da skleroderma gibi kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda görülmüştür. Bu hastalarda lökosit sayısı izlenmelidir. Tiyazid diüretiklerinin de nadiren agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna neden oldukları bildirilmiştir.

Diğer bir ACE inhibitörü olan kaptopril, komplike olmayan hastalarda seyrek olarak (insidens < % 0.01), fakat böbrek yetersizliği ve özellikle sistemik lupus eritematozus ya da skleroderma gibi kollajen vasküler hastalığı olan hastalarda daha sık olmak üzere (insidens % 0.1) agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna sebep olmuştur. Fosinoprilin benzer oranlarda agranülositoza yol açmadığını göstermek için eldeki veriler yetersizdir. Kollajen vasküler

hastalığı olanlarda, özellikle hastalık böbrek fonksiyon yetersizliği ile bağlantılıysa beyaz kan hücrelerinin sayımı yapılmalıdır.

Nötropeni / agranülositoz aynı zamanda tiyazid diüretikleri ile de ilişkilidir.

Hipotansiyon: MONOPRİL PLUS semptomatik hipotansiyona neden olabilir. Diğer ACE inhibitörleri gibi, komplike olmayan hipertansif hastalarda fosinopril seyrek olarak hipotansiyona neden olur. Semptomatik hipotansiyon uzun süreli diüretik tedavisine bağlı tuz ve/veya volüm eksikliği görülen hastalarda, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ya da kusma sonucu daha sık ortaya çıkar. MONOPRİL PLUS tedavisine başlamadan önce volüm ve/veya tuz eksikliği giderilmelidir.

MONOPRİL PLUS aynı anda başka antihipertansif ilaç alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. MONOPRİL PLUS'ın tiyazid bileşeni özellikle ganglionik ya da periferik adrenerjik blokörler gibi diğer antihipertansif ilaçların etkisini kuvvetlendirebilir (bkz. bölüm 4.5). Tiyazidin antihipertansif etkileri postsempatektomili hastalarda artabilir.

Konjestif kalp yetmezliği ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ACE inhibitör tedavisi aşırı hipotansiyona neden olabilir. Bu durumda oligüri, azotemi ve seyrek olarak akut böbrek yetmezliği ve ölüm görülebilir. Bu gibi hastalarda, MONOPRİL PLUS tedavisi sıkı tıbbi denetim altında başlatılmalıdır. Hastalar tedavinin ilk iki haftası boyunca ya da dozun her arttırılışında yakından izlenmelidir.

Eğer hipotansiyon görülürse, hasta yatırılmalı ve eğer gerekirse serum fizyolojik intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Kan basıncı ve hacim normale döndükten sonra genellikle MONOPRİL PLUS tedavisine devam edilebilir.

Fetal/ Neonatal Morbidite ve Mortalite: Gebelikte kullanıldığında, ACE inhibitörleri gelişmekte olan fetüste hasara ve hatta ölüme neden olabilir. Gebelik saptandığında, MONOPRİL PLUS kullanımı en kısa sürede kesilmelidir.

Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterleri sırasında ACE inhibitörlerinin kullanımı hipotansiyon, neonatal kafatası hipoplazisi, anüri, reversibl ya da irreversibl böbrek yetmezliği, ve ölüm dahil fetal ve neonatal bozukluklar ile bağlantılı bulunmuştur. Tahminen azalan fetal böbrek fonksiyonunun bir sonucu olarak oligohidramnios da rapor edilmiştir; bu şartlar altındaki oligohidramnios fetal kol ve bacak kasılmaları, kranofasyal deformiteler, ve

hipoplastik akciğer gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Prematürite, intrauterin gelişmede gecikme ve patent ductus arteriosus da rapor edilmiştir.

Sadece birinci trimestırda intrauterin ACE inhibitörü alımına maruz kalan hastalarda bu yan etkilerin ortaya çıkmadıkları düşünülmektedir. Embriyoları ve fetusları sadece birinci trimestırda ACE inhibitörlerine maruz kalan annelere bu bilgi verilmelidir. Buna rağmen, hastalar gebe kaldıkları zaman, doktorlar MONOPRİL PLUS kullanımını mümkün olan en kısa süre içinde kesmek için ellerinden gelen gayreti göstermelidirler.

Seyrek olarak (muhtemelen her bin gebelikten birinden daha seyrek) ACE inhibitörü tedavisine bir alternatif bulunamayacaktır. Bu ender vakalarda, annelere fetuslarına gelebilecek potansiyel zararlar açıklanmalı ve intramniyon ortamı değerlendirmek için ultrason muayeneleri yapılmalıdır. Eğer oligohidramnios gözlenirse, anne için yaşam-kurtarıcı olduğu düşünülmeyişi sürece MONOPRİL PLUS kesilmelidir. Gebeliğin haftasına göre, kontraksiyon stress testi (CST), non-stress test (NST) ya da biofizik profil (BPP) uygun olabilir. Ancak, hastalar ve doktorlar fetus irreversibl yara almadan oligohidramniosun ortaya çıkmama ihtimali olduğuunun bilincine varmalıdırlar.

Uterus içi ACE inhibitörüne maruz kalmış olan infantlarda hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi olup olmadığı yakından gözlenmelidir. Eğer oligüri ortaya çıkarsa, dikkatler kan basıncının ve böbrek perfüzyonunun desteklenmesine yoğunlaştırılmalıdır. Kan transfüzyonu ya da dializ hipotansiyonu geri dönüştürmek ve/veya bozulan böbrek fonksiyonunu düzeltmek için gerekebilir.

Fosinopril yetişkinlerde sirkülasyondan hemodializ ve peritoneal dializ ile iyi dialize edilemez. Neonatal sirkülasyondan fosinoprili uzaklaştırmak için herhangi bir prosedürle ilgili herhangi bir deneyim yoktur.

Fosinopril gebe sıçanlara, insanlar için önerilen maksimum dozun yaklaşık 80 ila 250 katı (mg/kg bazında) dozlarda verildiği zaman, yavrularda üç adet benzer orofasyal malformasyonlu ve bir *situs inversus*'lu fetus gözlenmiştir. Gebe tavşanlarda, önerilen maksimum insan dozunun 25 katına kadar çıkan dozlarda (mg/kg bazında) fosinoprilin herhangi bir teratojenik etkisi görülmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği: ACE inhibitörlerinin kullanımı seyrek olarak kolestatik sarılık ile başlayan ve fulminan karaciğer nekrozuna dönüşen ve bazen ölüm ile sonuçlanan bir sendrom ile ilişkili bulunmuştur. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. MONOPRİL PLUS alan ve sarılık gelişen ya da karaciğer enzimlerinde belirgin artış görülen hastalar MONOPRİL PLUS tedavisi kesilerek uygun tıbbi gözetim altında tutulmalıdır.

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.

Böbrek Yetmezliği: MONOPRİL PLUS ciddi böbrek hastalığı olan hastalarda (kreatinin klerensi $< 30 \text{ mL/dak/1,73 m}^2$) dikkatli kullanılmalıdır. Hidroklorotiyazid (HCTZ) ve HCTZ ile bağlantılı azotemi atılmasının kümülatif etkileri böbrek fonksiyonları zayıflamış hastalarda görülebilir. Ayrıca, fosinoprilin renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini inhibe etmesinin bir sonucu olarak, böbrek fonksiyonunda değişiklikler hassas veya duyarlı insanlarda görülebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin ACE inhibitörleri ile inhibe edildiğinde bunun bir sonucu olarak, duyarlı olan bazı bireylerde böbrek fonksiyonlarında değişiklikler beklenebilir. Böbrek fonksiyonları renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin etkisine bağlı olan **ciddi konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda**, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü tedavisi (fosinopril dahil) oligüri ve/veya progresif azotemi ve seyrek olarak akut böbrek yetersizliği ve/veya ölüme neden olabilir.

Bir ya da her iki böbrekte renal arter stenozu olan hipertansif hastalarda, ACE inhibitörü tedavisi sırasında kan üre azotu ve serum kreatininde artış görülebilir. Bu artışlar tedavi kesilince genelde reversibl olur. Bu hastalarda böbrek fonksiyonu tedavinin ilk bir kaç haftasında gözlenmelidir.

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 geliştirirler. Bu etkinin daha önceden böbrek

yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha fazladır. MONOPRİL PLUS dozunun azaltılması gerekebilir.

Elektrolit Dengesizliği:

Uygun aralarla serum elektrolitleri kontrol edilmelidir.

Fosinoprilin monoterapi olarak kullanıldığı klinik çalışmalarda, fosinopril alan hastaların yaklaşık % 2,6'sında hiperkalemi (serum potasyumu normal üst sınırın en az % 10'undan daha fazla) görülmüştür. Pek çok olguda, bunlar tedavinin devam etmesine rağmen elde edilen değerlerdir. Hiperkalemi gelişmesindeki risk faktörleri arasında böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus ve potasyum tutucu diüretikler, potasyum suplemanları ve/veya potasyum içeren tuzlar ile birlikte kullanılması sayılabilir.

HCTZ dahil tiazidler sıvı veya elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) neden olabilir. Hastalar ağız kuruluğu, susama, güçsüzlük, letarji, sersemlik, yorgunluk, kas ağrıları ya da kramplar, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi, bulantı ve kusma gibi belirtiler açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hipokalemi aynı zamanda digitalisin toksik etkilerine kalbin cevabını daha hassas ya da abartılı hale getirebilir. Her ne kadar özellikle diürez ya da ciddi siroz ile birlikte tiazid diüretiklerinin kullanılmasıyla hipokalemi ortaya çıkabilse de eşzamanlı fosinopril uygulanması, diüretik-kaynaklı hipokalemi riskini düşürür. MONOPRİL PLUS'ın net etkisi, serum potasyum seviyelerini yükseltmek, azaltmak veya değişmeden kalmasını sağlamak olabilir.

Fosinopril ve hidroklorotiyazidin serum potasyumu üzerindeki zıt etkileri pek çok hastada birbirlerini dengeler ve böylece serum potasyumu üzerinde bir etki görülmeyebilir. Bazı hastalarda bu etkilerden biri dominant olabilir. Olası elektrolit dengesizliklerini saptamak için başlangıçta ve periyodik olarak uygun aralarla serum elektrolitleri ölçülmelidir.

Klorür eksiklikleri genellikle hafif olup sadece olağanüstü durumlarda spesifik tedavi gerektirir (örneğin karaciğer ya da böbrek hastalığı). Ödematöz hastalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir; hiponatreminin hayatı tehdit ettiği ender durumlar dışında uygun tedavi tuz verilmesi değil su kısıtlamasıdır. Tuz eksikliğinde seçilecek tedavi uygun bir replasmandır.

Tiyazidler vücuttan kalsiyum atılımını azaltır. Uzun süreli tiyazid tedavisi gören az sayıda hastada paratiroid bezinde patolojik değişiklikler ile beraber hiperkalemi 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. Kolesterol, trigliserit ve ürik asit seviyelerindeki yükselmeler tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.

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

Ameliyat/Anestezi: Ameliyata alınan ya da tansiyon düşüren ajanlarla anestezi altında olan hastalarda fosinopril tansiyonu daha da düşürebilir. Bu mekanizma sonucu oluşan hipotansiyon volüm artışı ile düzeltilebilir.

Sistemik Lupus Eritematozus: Tiyazid diüretiklerinin lupus eritematozusun alevlenmesine veya etkinleşmesine neden oldukları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

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

Çocuklarda Kullanım: Çocuklarda güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

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.

Sodyum: Her dozunda 1 mmol (23mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aliskiren: ARB veya ACE inhibitörlerinin aliskirenle kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60 \text{ ml/dak/1.73 m}^2$) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Alkol, barbitüratlar ya da narkotikler:

Tiazid diüretiklerin indüklediği ortostatik hipotansiyon gözlenebilir.

Antasitler:

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

Antidiyabetik ilaçlar (oral ajanlar ve insülin):

Tiazidler kan glukoz düzeylerini yükseltebilirler; bu yüzden, antidiyabetik ajanların dozajlarının ayarlanması gerekebilir.

Antigut ilaçlar:

Antigut ilacın dozajının ayarlanması gerekebilir, çünkü HCTZ kandaki ürik asidin düzeyini yükseltebilir. Probenesid ya da sulfinpirazon dozajının artırılması gerekebilir.

Kalsiyum tuzları:

Tiazid diüretikleri atımdaki azalmaya bağlı olarak serum kalsiyum düzeylerini arttırabilirler. Eğer kalsiyum reçetelenmek zorundaysa, serum kalsiyum düzeyleri gözlenmeli ve kalsiyum dozajı buna göre ayarlanmalıdır.

Kolestiramin reçinesi ve kolestipol HCL:

HCTZ emilimini geciktirebilir ya da azaltabilir. Tek doz şeklinde verilen kolestiramin ya da kolestipol reçineleri hidroklorotiyazid'i bağlar ve gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu, sırasıyla %85 ve %43'e varan oranlarda azaltırlar. Tiazid diüretikler bu ilaçlardan en az bir saat önce ya da dört ila altı saat sonra alınmalıdır.

Lityum:

Lityum ile eşzamanlı ACE 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.

Altın: Enjeksiyonluk altın (sodyum orotiyomalat) ile birlikte MONOPRİL PLUS dahil ACE inhibitörü tedavisi gören hastalarda seyrek olarak nitritoid reaksiyonlar bildirilmiştir (belirtilerine yüzde kızarma, bulantı, kusma ve hipotansiyon dahildir).

Endojen Prostaglandin Sentezi İnhibitörleri:

Bazı hastalarda, bu ajanlar diüretiklerin etkilerini azaltabilir. Ayrıca, indometasinin özellikle düşük renin hipertansiyon vakalarında diğer ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azalttığı rapor edilmiştir. Diğer nonsteroid anti-enflamatuar ajanların (örn; aspirin) benzer bir etkisi olabilir.

Diğer diüretikler ve antihipertansif ilaçlar:

MONOPRİL PLUS'ın tiyazid komponenti diğer antihipertansif ilaçların, özellikle ganglionik ya da periferik adrenerjik-bloke edici ilaçların etkilerini kuvvetlendirebilir. HCTZ diazoksit ile etkileşebilir; kan glukoz, serum ürik asit düzeyleri ve kan basıncı gözlenmelidir.

Potasyum takviyeleri ve potasyum tutucu diüretikler:

Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, amilorid, triamferen, ve diğerleri) ya da potasyum takviyeleri hiperkalemi riskini arttırabilir. Bu yüzden, eğer MONOPRİL PLUS'ın ve bu gibi ajanların eşzamanlı kullanımı endikeyse, bunlar dikkatli verilmelidir ve hastanın serum potasyumu sık sık gözlenmelidir.

Cerrahide kullanılan ilaçlar:

Cerrahide kullanılan depolarizan olmayan anestezik ve preanestezik 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. Preanestezik ve anestezik ilaçlar azaltılmış dozda verilmelidir, eğer mümkünse cerrahiden bir hafta önce hidroklorotiyazid tedavisi sonlandırılmalıdır.

Karbamazepin:

Karbamazepin ve hidroklorotiyazidin beraber kullanımı semptomatik hiponatremiye neden olabilir. Beraber kullanım süresince elektrolitler gözlem altında tutulmalıdır. Eğer mümkünse

diğer sınıf diüretik uygulanmalıdır.

Diğer Ajanlar:

Serbest fosinoprilin biyoyararlanımı eşzamanlı fosinopril ve **asetilsalisilik asit, klortalidon, simetidin, digoksin, metoklopramid, nifedipin, propranolol, propantelin** ya da **warfarin** uygulanması ile değişmemiştir. MONOPRİL PLUS'ın parasetamol, diğer non-steroidal antianflematuarlar, antihistaminikler, antilipemikler, östrojenler ile beraber kullanımı sırasında önemli klinik yan etki tespit edilememiştir.

Laboratuvar Testleri:

MONOPRİL PLUS tedavisi paratiroid fonksiyon testleri yapılmadan birkaç gün önce kesilmelidir.

Aktif kömür emilim yöntemini kullanan DIGI-TAB® RIA Kit (Nuclear Medical) gibi analizler kullanıldığında fosinopril serum digoksin seviyelerinin hatalı düşük ölçülmesine sebep olabilir. Bunun yerine, antikor kaplı-tüp yöntemini kullanan COAT-A-COUNT® RIA KIT (Diagnostic Products Corporation) gibi diğer kitler kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

MONOPRİL PLUS'ın 18 yaşın altındaki çocuklarda ve adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi:

Birinci trimester için **C**, ikinci ve üçüncü trimester için **D**'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda planlanmış bir gebelikten önce uygun bir alternatif tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Fosinoprilin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Ölüm görülebilir. Gebelik saptanır saptanmaz ilaç kesilmelidir.

MONOPRİL PLUS gebelik döneminde kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Gebelikte kullanımı fetusa zarar verebileceğinden, gebelik tespit edildiğinde MONOPRİL PLUS mümkün olduğu kadar çabuk bırakılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Tiyazidler plasenta bariyerini geçer ve kordon kanında bulunurlar. Gebe kadınlarda tiyazidler ancak fetus için beklenen yararların olası tehlikelerden fazla olması durumunda kullanılabilir. Bu tehlikeler fetal ya da yenidoğan sarılığı, trombositopeni, ve yetişkinlerde meydana gelmiş diğer olası advers reaksiyonları içerir.

Laktasyon dönemi:

Fosinopril ve hidroklorotiyazid anne sütü ile atılmaktadır. Bu nedenle, emziren kadınların MONOPRİL PLUS kullanmamaları, ya emzirmeyi bırakmaları ya da tedaviyi kesmeleri gerekmektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Üreme yeteneği üzerine etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi bilinmemektedir. Bazı kişilerde sersemlik ve bulantı yapabilir. Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

MONOPRİL PLUS yaklaşık bir yıl tedavi edilen 137 hasta dahil hipertansiyon çalışmalarında 660'tan fazla insanda değerlendirilmiştir. MONOPRİL PLUS alan hastalardaki yan etkiler genellikle hafif ve geçici ve ayrı ayrı alınan bireysel komponentlerle görülenlere benzer olmuştur. İstenmeyen etkilerin sıklığı ile yaş arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda tedavinin normal süresi iki ay olmuştur. Fosinopril/HCTZ ile tedavi edilen ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir klinik ya da laboratuvar yan etki nedeniyle tedaviyi kesme oranları sırasıyla %3,5 ve %4,3 olmuştur.

MONOPRİL PLUS ile klinik çalışmalarda, yaşlılardaki yan etki insidensi (≥ 65 yaş) daha genç hastalarda görülene benzer olmuştur.

Plasebo-kontrollü klinik çalışmalarda MONOPRİL PLUS ile tedavi edilen hastaların en az %2'sinde ortaya çıkan ve büyük olasılıkla ya da muhtemelen tedaviye bağlı olan klinik yan etkiler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Plasebo Kontrollü Klinik Çalışmalarda İlacın Yan Etkileri

	Fosinopril/HCTZ (N=660) % / Sıklık (Tedaviyi Kesme)	Plasebo (N=368) % / Sıklık (Tedaviyi Kesme)
Baş ağrısı	7,0 (0,3)	12,8 (1,4)
Öksürük	5,6 (0,3)	1,1 (0,0)
Yorgunluk	3,9 (0,2)	2,4 (0,3)
Sersemlik	3,2 (0,0)	2,2 (0,3)
Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu	2,3 (0,0)	2,7 (0,0)
Kas ve İskelet Ağrısı	2,0 (0,0)	1,9 (0,3)

* Fosinopril/HCTZ ve plasebo tedavi grupları arasında anlamlı bir fark yoktur.

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).

Sistem ve organ sınıfları	Sıklık	İstenmeyen etki
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	Üst solunum yolları enfeksiyonları
	Bilinmiyor	Farinjit, rinit
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Lenfopeni, lökopeni, nütropeni, agraülositoz, trombositopeni, anemi (aplastik anemi ve hemolitik anemi de dahil)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Bilinmiyor	Gut, hipokalemi, hiponatremi, hipokloremik alkaloz
Psikiyatrik hastalıklar	Bilinmiyor	Depresyon, libido değişiklikleri
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Bilinmiyor	Uyuşukluk, parestezi, hipostezi, bayılma, serebrovasküler kaza

Göz hastalıkları	Bilinmiyor	Görme bozuklukları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Bilinmiyor	Baş dönmesi, kulak çınlaması
Kardiyak hastalıklar	Bilinmiyor	Aritmi, göğüs anjini, miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	Bilinmiyor	Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, intermittent klodikasyon, nekrozan vaskülit, cilt kızarması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Bilinmiyor	Sinüs tıkanıklığı, solunum sıkıntısı, pnömoni, pulmoner ödem, bronkospazm
Gastrointestinal hastalıklar	Bilinmiyor	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, dispepsi, gastrit, özofajit, pankreatit, disguzi
Hepato-bilier hastalıklar	Bilinmiyor	Hepatit, kolestatik sarılık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Bilinmiyor	Anjioödem, deri erüpsiyonu, Stevens-Johnson sendromu, kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, ışığa duyarlılık reaksiyonu
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın	Kas iskelet ağrıları
	Bilinmiyor	Miyalji, kas spazmları, artralji
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Bilinmiyor	Sık idrara çıkma, disüri, böbrek yetmezliği
Üreme sistemi bozuklukları	Bilinmiyor	Cinsel bozukluklar
Genel rahatsızlıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Yorgunluk
	Bilinmiyor	Ödem, göğüs ağrısı, zayıflık, ateş
Araştırmalar	Bilinmiyor	Hepatik fonksiyon testleri (transaminaz artışı, kanda laktat dehidrogenaz artışı, alkalik fosfat artışı, bilirubin artışı, anormal kan

		elektrolitleri, anormal ürisemi, anormal glisemi, anormal magnezyum, anormal kolesterollemi, anormal trigliseridler, anormal kalsiyum
--	--	--

Fosinopril ya da HCTZ ayrı ayrı alındıkları zaman rapor edilen diğer yan etkiler şunlardır:

Fosinopril:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hemoglobinde azalma, hematokritte azalma
	Seyrek	Geçici anemi, eozinofili, lökopeni, lenfadenopati, nötropeni, trombositopeni
	Çok seyrek	agranülositoz
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın olmayan	İştah azalması, gut, hiperkalemi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Depresyon, konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı, baş dönmesi
	Yaygın olmayan	Serebral enfarktüs, parestezi, somnolans, inme, senkop, tat bozuklukları, tremor, uyku bozukluğu,
	Seyrek	Disfazi, bellek bozuklukları, disoryantasyon
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Görme bozuklukları
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak ağrısı, kulak çınlaması, baş dönmesi,
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Taşikardi
	Yaygın olmayan	Angina pectoris, miyokard enfarktüsü veya

		serebrovasküler olay, çarpıntı, kardiyak arrest, ritim bozuklukları, iletim bozuklukları
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon
	Yaygın olmayan	Hipertansiyon, şok, geçici iskemi
	Seyrek	Yüzün kızarması, hemoraji, periferik damar hastalığı
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük
	Yaygın olmayan	Dispne, rinit, sinüzit, trakeobronşit
	Seyrek	Bronkospazm, epistaksi, larenjit / ses kısıklığı, pnömoni, pulmoner konjesyon
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Bulantı, kusma, ishal
	Yaygın olmayan	Kabızlık, ağız kuruluğu, şişkinlik
	Seyrek	Oral lezyonlar, pankreatit, dilin şişmesi, abdominal distansiyon, disfaji
	Bilinmiyor	İntestinal anjiyoödem, (sub) ileus
Hepato-bilier hastalıklar	Seyrek	Hepatit
	Çok seyrek	Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Raş, anjiyoödem, dermatit,
	Yaygın olmayan	Hiperhidroz, kaşıntı, ürtiker
	Seyrek	Ekimoz
Kas-iskelet bozuklukları,	Yaygın olmayan	Miyalji

bağ doku ve kemik hastalıkları	Seyrek	Artralji/artrit
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın olmayan	Böbrek yetmezliği, proteinüri
	Seyrek	Prostat hastalıkları
	Çok seyrek	Akut böbrek yetmezliği
Üreme sistemi bozuklukları	Yaygın olmayan	Cinsel bozukluklar
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın	Göğüs ağrısı (kardiyak olmayan), halsizlik
	Yaygın olmayan	Ateş, periferik ödem, ani ölüm, torasik ağrı
	Seyrek	Bir ekstremitede zayıflık
Araştırmalar	Yaygın	Alkalik fosfataz artışı, bilirubin artışı, LDH artışı, transaminaz artışı
	Yaygın olmayan	Kilo artışı, kan üre artışı, serum kreatinin artışı, hiperkalemi
	Seyrek	Hemoglobin artışı, hiponatremi

Hidroklorotiyazid:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Seyrek	Trombositopeni
	Çok seyrek	Aplastik anemi, agranülositoz, lökopeni, ve hemolitik anemi
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Çok seyrek	Solunum zorluğu (pnömonit ve pulmoner ödem dahil) , anafilaktik reaksiyonlar,
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hiperürisemi
	Seyrek	Hiperglisemi, glikozüri
Sinir sistemi hastalıkları	Seyrek	Vertigo, baş ağrısı, parestezi
	Bilinmiyor	Sersemlik (bayılma hissi)

		güçsüzlük ve huzursuzluk
Göz hastalıkları	Seyrek	Görmede geçici bulanıklık
	Bilinmiyor	Ksantopi
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Ortostatik hipotansiyon (alkol, barbitürat ve narkotik kullanımı ile olasılığı artabilir)
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Kusma, bulantı, anoreksi
	Seyrek	Gastrik iritasyon, kabızlık, diyare
	Çok seyrek	Pankreatit
	Bilinmiyor	Sialadenit, kramp
Hepato-bilier hastalıklar	Seyrek	Sarılık (kolestatik)
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Ürtiker, raş
	Seyrek	Fotosensitivite
	Çok seyrek	Nekrotize edici anjit,
	Bilinmiyor	Stevens-Johnson Sendromu, purpura
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları	Bilinmiyor	Kas spazmı

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

MONOPRİL PLUS ile doz aşımının tedavisi ile ilgili özel bir bilgi yoktur; destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanmalıdır. MONOPRİL PLUS ile tedavi durdurulmalı ve hasta yakından izlenmelidir.

İnsanlarda fosinopril doz aşımı verileri azdır; fakat insanlarda fosinopril aşırı dozunun en sık rastlanan belirtisi muhtemelen hipotansiyondur. İnsanlarda hidroklorotiyazid aşırı dozunun en sık rastlanan belirti ve semptomları dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarıdır (hipokalemi, hipokloremi, hiponatremi). Eğer dijital de verilmişse, hipokalemi kardiyak aritmileri hızlandırabilir.

Tedavi:

Önerilen önlemler, kusmanın indüklenmesi ve/veya gastrik lavaj ve bilinen yöntemler ile dehidrasyon, elektrolit dengesizliği ve hipotansiyonun düzeltilmesidir.

Fosinopril iyi diyalize edilmez. Fosinoprilatın hemodializ ve peritoneal dializ ile klerensi üre klerensinin sırasıyla %2 ve %7'sidir.

Hemodiyaliz ile HCTZ'nin vücuttan atılan miktarı bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü ve Diüretik Kombinasyonları

ATC kodu: C09BA09

Etki mekanizması

Ester yapıda bir ön ilaç olan fosinopril, esterazlar tarafından farmakolojik olarak aktif formu fosinoprilata hidroliz edilir. Fosinoprilat, anjiotensin dönüştürücü enzimin spesifik kompetitif bir inhibitörüdür ve 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 (ortalama 0,1 mEq/L) neden olabilir.

ACE kininaz ile aynı enzimdir. ACE inhibisyonu aynı zamanda terapötik etkiye katkıda bulunma ihtimali olan güçlü bir vasodepresör peptid bradikininin degradasyonuna da karışır. Her ne kadar fosinoprilin kan basıncını düşürmesi, birincil olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılaması yoluyla olduğuna inanılsa da fonisopril, düşük-renin hipertansiyonu olan hastalarda da antihipertansif etki göstermektedir.

Hidroklorotiazid, tiazid grubu diüretiklerdendir. Tiazidler elektrolit geri emiliminin renal tübüler mekanizmasını etkiler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda sodyum ve klorür atılımını arttırlar. Natriüresis sekonder bir potasyum ve bikarbonat kaybına neden olur. Hidroklorotiazid plazma renin aktivitesini yükseltir, aldosteron salgılanmasını artırır ve serum potasyumunu düşürür. Eşzamanlı fosinopril uygulanması HCTZ ile bağlantılı bulunan potasyum kaybını hafifletir.

Farmakodinamik etkiler

Klinik çalışmalarda, fosinopril ve HCTZ kombinasyonu ile elde edilen antihipertansif etki her iki komponentin dozlarının artırılması ile artmaktadır. Pık kan basıncı düşüşlerine dozdan 2-6 saat sonra ulaşılmıştır, ve antihipertansif etki 24 saat devam etmiştir. Semptomatik postural hipotansiyon ender görülür, ama tuz ve/veya volüm eksikliği olan hastalarda ortaya çıkabilir. Dinlenme esnasındaki kan basıncı (sistolik/diastolik) üzerine yapılan çalışmalara göre; MONOPRİL PLUS 10 mg/12,5 mg uygulamasını takiben 24 saat sonraki kan basıncı 9-18/5-7 mmHg ve MONOPRİL PLUS 20 mg/12,5 mg uygulamasını takiben 24 saat sonraki kan basıncı 12-17/8-10 mmHg olarak ölçülmüş olup, elde edilen antihipertansif etki, eş zamanlı uygulanan plasebo ile elde edilen antihipertansif etkiden fazladır. Bu etkiler denk düşen pık yanıtın %60-90'ıdır. MONOPRİL PLUS'ın etkinliği yaş, cinsiyet ya da ırktan etkilenmez. Fosinopril/HCTZ'nin aniden kesilmesi hipertansiyonun tekrar ortaya çıkması ile sonuçlanmamıştır.

Hidroklorotiazid uygulanması durumunda diürez 2 saat içerisinde görülmüş ve en yüksek etkiye yaklaşık olarak 4 saat sonra ulaşılmıştır, etkinin 6-12 saat boyunca devam ettiği görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Fosinopril ve HCTZ'in birlikte uygulanmasının her bir ilacın farmakokinetiği üzerinde çok az etkisi vardır ya da hiç etkisi yoktur.

Emilim:

MONOPRİL PLUS'ın oral uygulanmasını takiben, emilim oranı fosinopril için %36 ve HCTZ için %50-80'dir. Fosinopril başlıca ince bağırsağın proksimal kısmından absorbe olur. Fosinoprilin emilim oranı esasında gastrointestinal kanalda yemek bulunmasından etkilenmez; ancak, emilim hızı yavaşlayabilir. HCTZ emilimi gastrointestinal motiliteyi azaltan ajanlar tarafından artırılır.

Fosinopril esterazlar tarafından primer olarak karaciğerde farmakolojik açıdan aktif formu olan fosinoprilata hidrolize edilir. Fosinoprilatın pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma süresi yaklaşık 3 saat olup uygulanan fosinopril dozundan bağımsızdır.

HCTZ'nin pik plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan 1-2,5 saat sonra ulaşılır.

Dağılım:

Fosinoprilat proteinlere yüksek oranda bağlanır (>%95), fakat kanın hücresel elemanlarına bağlanma oranı dikkate alınmayacak kadar düşüktür.

Fosinoprilatın dağılım hacmi relatif olarak düşüktür. Hayvanlarda yapılan çalışmalar fosinoprilin ve fosinoprilatın kan-beyin bariyerini geçmediğini, ama fosinoprilatın hamile hayvanlarda plasentayı geçtiğini göstermiştir. İnsanlarda, HCTZ plasentadan serbestçe geçer ve umbilikal-kord kan seviyeleri annenin kan dolaşımındaki seviyelere benzer.

Biyotransformasyon:

Radyoaktif işaretli bir fosinopril dozunun oral yoldan verilmesinden sonra, plazmadaki radyoaktivitenin %75'i aktif fosinoprilat, %20-30'u fosinoprilatın glukuronat konjugatı ve %1-5'i fosinoprilatın p-hidroksi metaboliti olarak bulunur. p-hidroksi metaboliti fosinoprilat kadar ACE'nin kuvvetli bir inhibitörüdür; glukuronat konjugatı ACE inhibitör aktivitesinden yoksundur.

Hidroklorotiyazid metabolize edilmez ve böbrek tarafından hızla elimine edilir. Belirgin dağılım hacmi 3,6-7,8 L/kg ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %68'dir. İlaç kırmızı kan hücrelerinde birikir (yani, plazma konsantrasyonunun 1,6-1,8 katı). HCTZ'nin ortalama plazma yarı-ömrünün 5 ve 15 saat arasında değiştiği bildirilmiştir.

Eliminasyon:

Radyoaktif işaretli fosinoprilin oral uygulanmasından sonra emilen dozun yaklaşık olarak yarısı idrar ile, geri kalanı ise feçes yoluyla atılır. Intravenöz uygulamadan sonra, fosinoprilat karaciğer ve böbrekler tarafından yaklaşık eşit şekilde elimine edilir. Sağlıklı vakalarda, intravenöz fosinoprilatın ortalama vücut klerensi 26-39 mL/dak'dır. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal olup tekrarlanmış fosinopril dozları alan hipertansif hastalarda fosinoprilatın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşması için etkili $t_{1/2}$ değeri ortalama 11.5 saat olmuştur.

Fosinopril iyi diyalize edilmez. Fosinoprilatın hemodializ ve peritoneal dializ ile klerensi üre klerensinin sırasıyla %2 ve %7'sidir.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <80 mL/dak/1,73m²) fosinoprilatın toplam vücut klerensi normal böbrek fonksiyonu olan hastalardakinin yaklaşık yarısıdır, buna karşın emilim, biyoyararlanım ve proteinlere bağlanma ciddi oranda değişmez. Fosinoprilatın klerensi böbrek yetmezliği derecesi ile çok fazla bir değişiklik göstermez; azalmış böbrek eliminasyonu artan hepatobiliyer eliminasyon ile kompanse edilir. Son-evre böbrek yetmezliği dahil (kreatinin klerensi <10 mL/dak/1,73 m²) farklı derecelerde böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma EAA düzeylerinde (normalin iki katından daha az) hafif bir artış gözlenmiştir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi <20 mL/dak/1,73 m²) HCTZ'nin eliminasyon yarı-ömrünün 21 saate çıktığı rapor edilmiştir.

Karaciğer yetmezliği: Karaciğer yetmezliği olan hastalarda (alkolik ya da biliyer siroz) fosinoprilin hidroliz oranı kayda değer oranda düşmez, ancak hidroliz hızı yavaşlayabilir; karaciğer yetmezliği olanlarda fosinoprilatın belirgin toplam vücut klerensi normal karaciğer fonksiyonu olan hastalardakinin yaklaşık yarısıdır.

Yaş: Yaşlı (erkek) vakalarda (65-74 yaş) klinik olarak normal böbrek ve karaciğer fonksiyonu bulunması şartıyla, fosinoprilin farmakokinetik parametrelerinde daha genç vakalarla (20-35 yaş) karşılaştırıldığı zaman anlamlı farklar gözlenmemiştir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda HCTZ'nin plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alanı (EAA) daha önceden yayınlanmış verilerde de belirtildiği gibi, çoklu dozajı takiben yaşlı grupta yükselmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Fosinopril hidroklorotiyazid ilişkisi

Fareler üzerinde çoklu oral doz kullanılarak teratolojik bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Fosinopril ve hidroklorotiyazidin anneler için toksik olduğu görülmüş ancak 125/125 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda herhangi bir embriyotoksik, fetotoksik veya teratojenik etki görülmemiştir.

Fosinopril ve hidroklorotiyazid kombinasyonu mutajenik potansiyel göstermemiştir. Köpekler ve fareler üzerinde yapılan altı aylık araştırmalarda kombine tedavi uygulanan hayvanlarda

görülen etkilerin çoğunun etkin maddelerin ayrı ayrı verilmesi durumunda da görüldüğü tespit edilmiştir. Kombine tedavi uygulanan hayvanlardaki değişikliklerin etkin maddelerin beraber verilmesinden kaynaklanan farmakolojik etkiler olduğu görülmüştür.

Fosinopril

Fosinopril mutajenik veya karsinojenik etki göstermemiştir. Fosinopril kullanılarak gerçekleştirilen üreme toksisitesi araştırmaları sonucunda fareler üzerinde gebelik ve üreme performansı üzerinde herhangi bir negatif etki veya teratojenisite tespit edilmemiştir. Dişi farelere çiftleşme ve hamilelik döneminden önce fosinopril verilerek gerçekleştirilen bir araştırmanın sonucunda emzirme dönemi boyunca yavruların ölüm oranlarında artış olduğu tespit edilmiştir.

Etkin maddenin plasentayı geçtiği ve sütte bulunduğu tespit edilmiştir. ACE inhibitörlerinin hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kullanılması durumunda fetusun gelişiminde gecikmeye yol açtığı ve bunun sonucunda özellikle kafatasını etkileyerek fetus ölümü ve doğum kusurlarına neden olduğu görülmüştür. Ayrıca fetotoksisite, intrauterin gelişim ve açık arteriyel kanalda gerileme de görülmüştür. Bu gelişim anomalilerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin fetal renin-anjiyotensin sistemi üzerindeki etkileri ve maternal hipotansiyondan kaynaklanan iskemi ve fetus-plasenta kan akışının azalması sonucunda görüldüğü düşünülmektedir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazidin gebelik, embriyonal/fetal gelişimi ve doğum sonrasında herhangi bir yan etkisinin olduğu tespit edilmemiştir. Hidroklorotiazidin dişi fareler veya erkek ve dişi fareler üzerinde karsinojenisite göstermediği tespit edilmiştir. HCTZ ile erkek farelerde şüpheli hepatokarsinojenisite belirtisi görülmüştür; ancak, son 30 yıldaki klinik deneyimler insanlarda herhangi bir karsinojenik potansiyeli ortaya koymamıştır. Fosinopril ve HCTZ kombinasyonu mutajenisite potansiyelinden yoksundur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Susuz laktoz

Laktoz monohidrat

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'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

Nemden korumak için kuru yerde saklayınız.

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

Faks: 0 212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI

226/40

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.10.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.03.2014