

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MONOPRIL 20 mg δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο MONOPRIL περιέχει 20 mg νατριούχου φοσινοπρίλης.

Έκδοχο: περιέχει επίσης άνυδρη λακτόζη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

##### Υπέρταση

Το MONOPRIL ενδείκνυται για τη θεραπεία της υπέρτασης. Μπορεί να χορηγηθεί μόνο του, ή σε συνδυασμό με άλλους αντιυπερτασικούς παράγοντες (π.χ. θειαζιδικά διουρητικά).

##### Καρδιακή ανεπάρκεια

Το MONOPRIL ενδείκνυται για τη θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας σε συνδυασμό με ένα διουρητικό. Στους ασθενείς αυτούς το MONOPRIL βελτιώνει τα συμπτώματα και την ανοχή στην κόπωση, ελαττώνει την σοβαρότητα της καρδιακής ανεπάρκειας και ελαττώνει την συχνότητα νοσηλείας για την καρδιακή ανεπάρκεια. Για τα αποτελέσματα αυτά δεν απαιτείται ταυτόχρονη χορήγηση διγοξίνης.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

##### Υπέρταση

Κατά την έναρξη της αγωγής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η προηγηθείσα πρόσφατη φαρμακευτική αντιυπερτασική αγωγή, ο βαθμός της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, ο περιορισμός της προσλαμβανόμενης ποσότητας ηλεκτρολυτών/υγρών και άλλες κλινικές συνθήκες. Εάν είναι δυνατόν, η προηγούμενη αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί για μερικές ημέρες πριν την έναρξη του MONOPRIL.

**Για τους υπερτασικούς ασθενείς που δεν λαμβάνουν διουρητικά:** Η δόση κυμαίνεται από 10-40 mg, χορηγούμενη εφάπαξ και ανεξάρτητα από τα γεύματα. Ως αρχική δόση συνιστώνται τα 10 mg. Ανάλογα με την ανταπόκριση των ασθενών πιθανόν να απαιτηθεί ρύθμιση της δόσης μετά από 4 εβδομάδες.

Η συνήθης δόση συντήρησης είναι 20 mg μία φορά την ημέρα.

Εάν, παρόλα αυτά, η πίεση δεν έχει ρυθμιστεί ικανοποιητικά μπορεί να χορηγηθούν ταυτόχρονα και διουρητικά.

Δόσεις μεγαλύτερες των 40 mg/ημέρα δεν επιτυγχάνουν μεγαλύτερη πτώση της πίεσεως.

**Για τους υπερτασικούς ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με διουρητικά** καλό είναι να διακοπεί η χορήγηση του διουρητικού 2 ή 3 ημέρες πριν την έναρξη θεραπείας με MONOPRIL, για

να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερβολικής υποτασικής ανταπόκρισης. Εάν όμως, δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η διουρητική θεραπεία, να χορηγηθεί σαν αρχική δόση 10 mg MONOPRIL, κάτω από στενή ιατρική επίβλεψη και μέχρις ότου η πίεση σταθεροποιηθεί.

### **Καρδιακή ανεπάρκεια**

Η συνιστώμενη αρχική δόση του MONOPRIL είναι 10 mg εφάπαξ ημερησίως. Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει κάτω από στενή ιατρική επίβλεψη. Εάν η αρχική δόση του MONOPRIL γίνεται καλά ανεκτή, η δόση μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια χρονικού διαστήματος μερικών εβδομάδων μέχρι την ανώτερη δόση των 40 mg εφάπαξ ημερησίως. Η εμφάνιση υπότασης μετά την αρχική χορήγηση δεν πρέπει να αποκλείει την προσεκτική αύξηση της δοσολογίας του MONOPRIL μετά από αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπότασης. Το MONOPRIL θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα διουρητικό.

**Για ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας:** Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η συνολική σωματική κάθαρση της φοσινοπριλάτης (ενεργός μεταβολίτης της φοσινοπρίλης) είναι περίπου 50% βραδύτερη από την κάθαρση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Επειδή η μειωμένη νεφρική αποβολή αντισταθμίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη χοληπατική κάθαρση, η συνολική σωματική κάθαρση της φοσινοπριλάτης δεν διαφέρει σημαντικά σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας (κάθαρση κρεατινίνης < 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), συμπεριλαμβανομένων εκείνων με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Αυτή η σταθερότητα της σωματικής κάθαρσης της ενεργού φοσινοπριλάτης που οφείλεται στις δύο οδούς αποβολής, επιτρέπει τη χορήγηση της συνήθους δοσολογίας (10-40 mg) σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οποιουδήποτε βαθμού. Όμως ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σοβαρή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι στις αιμοδυναμικές διαταραχές που προκαλούνται από τους αναστολείς ΜΕΑ (π.χ. υπόταση). Γενικά συνιστάται η παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων θεραπείας σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Δε συνιστάται η χρήση.

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία για τη χρήση φοσινοπρίλης σε υπερτασικά παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω (βλέπε παραγράφους 5.1, 5.2 και 4.8). Δεν έχει προσδιορισθεί βέλτιστη δόση σε παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας. Δεν διατίθεται δοσολογική περιεκτικότητα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 50 κιλά.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στη φοσινοπρίλη ή σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του ΜΕΑ ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος που έχει σχέση με προηγούμενη θεραπευτική αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης (βλέπε 4.4 και 4.6)

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

**Υπόταση:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορούν να προκαλέσουν μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης ειδικά μετά την πρώτη δόση. Τα συμπτώματα της υπότασης είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς. Είναι περισσότερο πιθανό να συμβούν σε υποογκαιμικούς ασθενείς και οφείλεται στη διουρητική αγωγή, ή στο διαιτητικό περιορισμό του άλατος, ή στην αιμοδιύλιση, σε διάρροιες ή έμετο. Έχει αναφερθεί κυρίως για ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια.

Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης, ή στους ασθενείς εκείνους που έχουν υπονατρίαμία ή λειτουργική νεφρική βλάβη. Σε

αυτούς τους ασθενείς η αγωγή θα πρέπει να αρχίζει κάτω από πολύ στενή ιατρική παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, με μικρές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση των δόσεων. Εάν είναι δυνατόν, η διουρητική αγωγή θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά.

Αυτές οι προφυλάξεις εφαρμόζονται επίσης σε ασθενείς με στηθάγχη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο στους οποίους η υπερβολική υπόταση θα μπορούσε να έχει ως αποτέλεσμα έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν αναπτυχθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση. Μπορεί να απαιτηθεί η αποκατάσταση του όγκου του αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Η εμφάνιση της υπότασης μετά την αρχική δόση δεν αποκλείει την μετέπειτα προσεκτική χορήγηση και τιτλοποίηση της δόσης, μετά την αποτελεσματική αντιμετώπιση.

**Ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση:** Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για βαριά υπόταση και νεφρική ανεπάρκεια όταν ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση και προϋπάρχουσα αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού τεθούν σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι ένας πρόσθετος παράγοντας που συντελεί σ' αυτό.

Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να παρουσιαστεί και με ήπιες μεταβολές της κρεατινίνης του πλάσματος ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Στους ασθενείς αυτούς η θεραπεία πρέπει να αρχίζει σε νοσοκομείο κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση με χαμηλές δόσεις και προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Η αγωγή με διουρητικά πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο εβδομάδων της θεραπείας.

**Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:** Μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να αναμένονται σε ειδικά ευεπηρεάστα άτομα, λόγω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Επομένως, οι αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι μπορεί να χρειαστούν μικρότερες ή λιγότερο συχνές δόσεις. Θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς αυτό θεωρείται απαραίτητο σε εκείνους με νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί σε σχέση με τους αναστολείς του ΜΕΑ, κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Ορισμένοι ασθενείς, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, αναπτύσσουν αυξημένες συγκεντρώσεις της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος όταν χορηγείται ταυτόχρονα και ένα διουρητικό.

Η ελάττωση της δοσολογίας του αναστολέα του ΜΕΑ ή/και διακοπή του διουρητικού μπορεί να θεωρηθεί απαραίτητος. Συνιστάται να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας. (βλ. και 4.2 Δοσολογία)

Οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση με υψηλής ροής μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου και βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ είναι πιθανό να παρουσιάσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όπως οίδημα προσώπου, ερυθρότητα προσώπου, υπόταση και δύσπνοια μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της αιμοδιύλισης. Συνιστάται να χρησιμοποιείται μία άλλο είδους μεμβράνη ή ένα άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.

**Αγγειακό οίδημα** του προσώπου των άκρων, των χειλέων των βλεννογόνων, της γλώσσας της γλωττίδας και/ή του λάρυγγα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, το οποίο συμβαίνει κυρίως κατά την πρώτη εβδομάδα της αγωγής. Πάντως, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρό αγγειακό οίδημα μετά από μακροχρόνια αγωγή με ένα αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να αντικαθιστάται από κάποιο παράγοντα που θα ανήκει σε κάποια άλλη κατηγορία φαρμάκων.

Αγγειακό οίδημα στο οποίο συμμετέχει η γλώσσα, η γλωττίς ή ο λάρυγξ μπορεί να είναι θανατηφόρο. Απαιτείται επείγουσα θεραπευτική αγωγή η οποία θα περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται μόνο σε αυτήν, σε άμεση υποδόρια χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης επινεφρίνης σε αναλογία 1:1000 (0,3 έως 0,5 ml) ή σε βραδεία ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης 1 mg/ml (σύμφωνα με τις οδηγίες αραίωσης) και με έλεγχο του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ο ασθενής πρέπει να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12 με 24 ώρες και να μη λάβει εξιτήριο πριν υποχωρήσουν πλήρως τα συμπτώματα.

**Εντερικό αγγειοοίδημα:** Εντερικό αγγειοοίδημα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε ορισμένες περιπτώσεις δεν υπήρχε παλαιότερο ιστορικό αγγειοοιδήματος του προσώπου και τα επίπεδα της εστεράσης C-1 ήταν φυσιολογικά. Η διάγνωση του αγγειοοιδήματος έγινε με διαδικασίες που περιλαμβάνουν αξονική τομογραφία, ή υπέρηχους ή κατά την εγχείρηση και τα συμπτώματα υποχώρησαν μετά τη διακοπή χορήγησης του αναστολέα ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς ΜΕΑ και παρουσιάζουν κοιλιακό άλγος.

**Βήχας:** Κατά τη διάρκεια της αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να εμφανιστεί ξηρός μη παραγωγικός βήχας, ο οποίος εξαφανίζεται μετά τη διακοπή της αγωγής.

**Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:** Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια που είναι σε αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ, μπορεί να παρουσιάσουν πολύ αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα. Η προσαρμογή της δόσης μπορεί να είναι απαραίτητη, εξαρτάται δε, από τη βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας και την οδό που μεταβολίζεται ο αναστολέας του ΜΕΑ.

**Ηλικιωμένοι:** Μερικοί ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να ανταποκρίνονται εντονότερα σε κάποιο αναστολέα του ΜΕΑ απ' ότι οι νεότεροι ασθενείς. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλών δόσεων αρχικά και αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την έναρξη της θεραπείας.

**Παιδιά:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ δεν πρέπει να χορηγούνται σε παιδιά εκτός εάν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους.

**Υπερκαλιαιμία:** Κατά τη διάρκεια της αγωγής με έναν αναστολέα του ΜΕΑ μπορεί να εμφανιστεί υπερκαλιαιμία, ειδικά αν υπάρχει νεφρική ή/και καρδιακή ανεπάρκεια. Τα συμπληρώματα καλίου ή τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά γενικά δε συνιστώνται, διότι μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του πλάσματος. Εάν όμως η ταυτόχρονη χορήγηση των προαναφερθέντων παραγόντων θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συχνή παρακολούθηση των τιμών του καλίου του ορού.

**Χειρουργική/Αναισθησία:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ή ακόμα και υποτασικό σοκ σε ασθενείς που υφίστανται σοβαρή χειρουργική επέμβαση όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της αναισθησίας μέσω της ενίσχυσης άλλων υποτασικών δυνητικά παραγόντων. Εάν δεν είναι δυνατόν να διακοπεί η χορήγηση του αναστολέα ΜΕΑ, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για τη διατήρηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος.

**Στένωση αορτής/Υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη της ροής εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.

**Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυττάρωση:** Ο κίνδυνος ουδετεροπενίας φαίνεται να συσχετίζεται με τη δόση και το είδος του φαρμάκου και είναι ανεξάρτητος από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Εμφανίζεται σπάνια σε ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση αλλά μπορεί να παρουσιαστεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου όπως π.χ. συστηματικός ερυθματώδης λύκος, σκληροδερμία και σε θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Είναι αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ.

**Πρωτεϊνουρία:** Μπορεί να παρουσιαστεί ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα βλάβη της νεφρικής λειτουργίας ή όταν χορηγούνται σχετικά υψηλές δόσεις των αναστολέων του ΜΕΑ.

**Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την διάρκεια απευαισθητοποίησης:** Δύο ασθενείς που υποβάλλονταν σε αγωγή απευαισθητοποίησης από το δηλητήριο (venom) των υμενοπτέρων στη διάρκεια της αγωγής τους με ένα άλλο αναστολέα ΜΕΑ, την εναλαπρίλη, υπέστησαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν, όταν διακόπηκε προσωρινά η αγωγή με τον αναστολέα ΜΕΑ, αλλά επανεμφανίστηκαν κατά την ακούσια επαναπρόκληση. Για το λόγο αυτό χρειάζεται προσοχή στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με αναστολέα ΜΕΑ και υποβάλλονται σε διαδικασίες απευαισθητοποίησης.

**Ασθενείς που υποβάλλονται σε LDL-αφαίρεση:** Ασθενείς σε θεραπεία με αναστολέα ΜΕΑ που υποβάλλονται σε λιπιδιοαφαίρεση με dextrane sulphate είναι δυνατόν να εμφανίσουν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτικές αντιδράσεις. Συνιστάται η χρήση άλλης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων γι' αυτούς τους ασθενείς.

**Πρωτοπαθής υπεραλδοστερονισμός:** Ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα τα οποία δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Επομένως η χορήγηση αναστολέων ΜΕΑ δεν συνιστάται.

## Κύηση

Δεν πρέπει να ξεκινάει θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (α-ΜΕΑ) κατά τη διάρκεια της κύησης. Σε περίπτωση που η συνέχιση της θεραπείας με α-ΜΕΑ θεωρείται αναγκαία, ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αλλάξουν την αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφάλειας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση φαρμάκου, η θεραπεία με α-ΜΕΑ πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.6).

### Λυσανεξία:

Το MONOPRIL περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη λακτάσης Lapp ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

- Μη συνιστώμενος συνδυασμός

**Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ή συμπληρώματα καλίου:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ μετριάζουν την προκαλούμενη από τα διουρητικά απώλεια καλίου. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμετένη, ή αμιλοριδία, τα συμπληρώματα καλίου, ή τα υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση ενδείκνυται λόγω αποδεδειγμένης υποκαλιαιμίας πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

- Προφυλάξεις κατά τη χρήση

**Διουρητικά:** Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα όσοι είναι υποογκαιμικοί ή /και έχουν χαμηλές τιμές άλατος, μπορεί να παρουσιάσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης μετά την έναρξη της θεραπείας με ένα αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα της υποτασικής δράσης μπορεί να ελαττωθεί με τη διακοπή του διουρητικού, με την αύξηση του όγκου του αίματος ή της λήψης άλατος πριν τη λήψη του φαρμάκου ή/και με την έναρξη της θεραπείας με χαμηλότερες δόσεις του αναστολέα του ΜΕΑ. Περαιτέρω αυξήσεις στη δοσολογία θα πρέπει να γίνονται με προσοχή.

**Αντιδιαβητικά Φάρμακα:** Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών (Ινσουλίνες, αντιδιαβητικά από το στόμα) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της υπογλυκαιμικής δράσεως με, κατά συνέπεια, κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί τις πρώτες εβδομάδες της συνδυασμένης θεραπείας και σε ασθενείς με ανεπαρκή νεφρική

λειτουργία.

**Λίθιο:** Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ με λίθιο μπορεί να ελαττώσει, την απέκκριση του λιθίου. Τα επίπεδα του λιθίου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

**Αναισθητικά φάρμακα:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων.

**Ναρκωτικά/Αντιψυχωτικά:** Μπορεί να εμφανισθεί ορθοστατική υπόταση.

**Αντιυπερτασικοί παράγοντες:** Αύξηση της υποτασικής δράσης των αναστολέων του ΜΕΑ.

**Αλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη:** Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για λευκοπενία.

- Να λαμβάνεται υπόψη

**Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:** Η χορήγηση ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους παράγοντα μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση ενός αναστολέα του ΜΕΑ. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDS) και οι αναστολείς του ΜΕΑ ασκούν κάποια αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Αυτές οι επιδράσεις είναι κατά κανόνα αναστρέψιμες και παρουσιάζονται κυρίως σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

**Αντιόξινα:** Προκαλούν μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα των αναστολέων του ΜΕΑ.

**Συμπαθητικομιμητικά:** Μπορεί να ελαττώσουν τις αντιυπερτασικές ιδιότητες των αναστολέων του ΜΕΑ. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ώστε να επιβεβαιώνεται ότι επιτυγχάνεται το επιθυμητό αποτέλεσμα.

**Αλκοόλ:** Επιτείνεται την υποτασική δράση

**Φαγητό:** Η φουσινοπρίλη χορηγείται ανεξάρτητα από τα γεύματα.

## 4.6 Κύηση και γαλουχία

### *Χρήση κατά την κύηση*

Η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ( $\alpha$ -ΜΕΑ) δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των  $\alpha$ -ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Δεν υπάρχουν οριστικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από χρήση αναστολέων ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί μικρή αύξηση του κινδύνου. Ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αλλάξουν αντιυπερτασική θεραπεία με κάποια άλλη η οποία να έχει αναγνωρισμένο προφίλ ασφαλείας για την χρήση του φαρμάκου κατά την κύηση, εκτός εάν η συνέχιση της θεραπείας με  $\alpha$ -ΜΕΑ θεωρείται απολύτως αναγκαία. Εάν διαπιστωθεί εγκυμοσύνη κατά τη χρήση του φαρμάκου, η θεραπεία με  $\alpha$ -ΜΕΑ πρέπει να διακοπεί άμεσα και εάν απαιτείται, πρέπει να ξεκινήσει κάποια εναλλακτική θεραπεία. Η έκθεση σε θεραπεία με  $\alpha$ -ΜΕΑ κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι επιφέρει εμβρυοτοξικότητα στον άνθρωπο (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, καθυστέρηση οστεοποίησης του κρανίου) και βρεφική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία), βλέπε επίσης 5.3 "Προκλινικά στοιχεία ασφαλείας".

Εάν η έκθεση σε  $\alpha$ ΜΕΑ έχει συμβεί μετά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, συνιστάται να γίνεται

έλεγχος με υπερηχογράφημα των νεφρών και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες έπαιρναν α-MEA πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για υπόταση (βλέπε επίσης παραγράφους 4.3 και 4.4).

### **Χρήση κατά την διάρκεια της γαλουχίας**

Καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του fosinopril κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, το MONOPRIL δεν συνιστάται σε μητέρες που θηλάζουν, Συνιστώνται εναλλακτικές θεραπείες με τεκμηριωμένη ασφάλεια κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, ιδιαίτερα στην περίπτωση νεογέννητου ή πρόωρου νεογνού.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι κατά την οδήγηση οχημάτων ή το χειρισμό μηχανημάτων μπορεί να εμφανιστεί περιστασιακά ζαλάδα ή κόπωση.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί αναφορικά με τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ.

**Καρδιαγγειακό σύστημα:** Βαριά υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη ή την αύξηση της δόσης κατά την θεραπεία. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε ορισμένες κυρίως ομάδες κινδύνου (Βλέπε Προειδοποιήσεις και Προφυλάξεις κατά τη χρήση). Μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα όπως ζαλάδα, αίσθημα κόπωσης, διαταραχή της όρασης, σπάνια με διαταραχές της συνείδησης (συγκοπτική κρίση).

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, αρρυθμίας, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εγκεφαλικών αιμορραγιών για τους αναστολείς του ΜΕΑ, τα ανωτέρω έχουν σχέση με την υπόταση.

**Ουροποιητικό σύστημα:** Μπορεί να παρουσιαστεί νεφρική ανεπάρκεια ή να ενισχυθεί. Έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια (Βλέπε Προειδοποιήσεις & Προφυλάξεις κατά τη χρήση).

**Αναπνευστικό σύστημα:** Έχει τεκμηριωθεί ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν βήχα σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Έχουν αναφερθεί σπάνια δύσπνοια, κολπίτιδα, ρινίτιδα, γλωσσίτιδα, βρογχίτιδα και βρογχόσπασμος. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, αγγειονευρωτικό οίδημα που περιλαμβάνει τους ανώτερους αεραγωγούς, έχει προκαλέσει θανατηφόρο απόφραξη.

**Γαστρεντερικό σύστημα:** Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν ναυτία, κοιλιακός πόνος, δυσπεψία, έμετος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.

Έχουν περιγραφεί σε σχέση με τη θεραπεία με αναστολείς του ΜΕΑ, μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ίκτερου, ηπατίτιδας, παγκρεατίτιδας και ειλεού.

**Δέρμα, αγγεία:** Περιστασιακά μπορεί να συμβούν αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, εξανθηματική ψωρίαση, αλωπεκία. Αυτά μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ηωσινοφιλία και/ή αυξημένους τίτλους ANA (αντιπυρηνικών αντισωμάτων). Οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετισθεί με την έναρξη αγγειοοιδήματος, σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών, το οποίο περιλαμβάνει το πρόσωπο και τους ιστούς του οροφάρυγγα.

**Νευρικό σύστημα:** Περιστασιακά πονοκέφαλοι, ζαλάδες, αίσθημα κόπωσης, σπάνια κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου, παραισθησίες, ανικανότητα, διαταραχές της ισορροπίας, σύγχυση, εμβοές, θόλωση της όρασης και διαταραχές της γεύσης.

**Φαρμακολογικές/Εργαστηριακές παράμετροι:** Μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος, που είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου, ειδικά σε παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας, σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφραγγειακής υπέρτασης.

Έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς μειώσεις των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων και σε μεμονωμένες περιπτώσεις ακοκκιοκυττάρωση ή πανκυτταροπενία, καθώς και αύξηση των ενζύμων του ήπατος και της χολερυθρίνης του ορού. Σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια της G-6PDH έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις αιμολυτικής αναιμίας.

**Παιδιατρικός πληθυσμός:** Τα δεδομένα ασφάλειας από τον παιδιατρικό πληθυσμό που λαμβάνει φοσινοπρίλη είναι ακόμη περιορισμένα και αφορούν μόνο βραχυχρόνια έκθεση. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη 253 παιδιών και εφήβων ηλικίας 6 έως 16 ετών, τα ακόλουθα ανεπιθύμητα συμβάματα εμφανίστηκαν στη διπλά-τυφλή φάση διάρκειας 4 εβδομάδων: κεφαλαλγία (13,9%), υπόταση (4,8%), βήχας (3,6%) και υπερκαλιαιμία (3,6%), αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης ορού (9,2%), αυξημένα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης ορού (2,9%). Σε αντίθεση με τους ενήλικες στα παιδιά τα επίπεδα κινάσης της κρεατίνης (CK) που αναφέρονται στη μελέτη αυτή (παρότι παροδικά και χωρίς κλινικά συμπτώματα) είναι αυξημένα. Οι μακροχρόνιες επιδράσεις της φοσινοπρίλης στην ανάπτυξη ή την εφηβεία δεν έχουν μελετηθεί.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι: Βαριά υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές και νεφρική ανεπάρκεια.

Μετά τη λήψη υπερβολικής δόσης, οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται υπό στενή παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά.

Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη πρέπει να εφαρμόζονται μέτρα για την αποφυγή της απορρόφησης όπως πλύση στομάχου, χορήγηση προσροφητικών ουσιών και θειϊκού νατρίου μέσα σε 30 λεπτά από τη λήψη, και να επιταχύνεται η απέκκρισή της.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετείται σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας και να χορηγούνται αμέσως συμπληρώματα προς αποκατάσταση του άλατος και των υγρών. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αγωγής με αγγειοτασίνη II. Η βραδυκαρδία ή οι εκτεταμένες αγγειακές αντιδράσεις θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση ατροπίνης.

Η χρήση βηματοδότη θα πρέπει να εξετάζεται. Η φοσινοπρίλη απομακρύνεται σε ελάχιστο βαθμό από τον οργανισμό μέσω αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής διύλισης. Η χρήση μεμβρανών υψηλής ροής πολυακρυλονιτριλίου πρέπει να αποφεύγεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης, Απλοί, κωδικός ATC: C09AA09

#### Μηχανισμός δράσης

Η φοσινοπρίλη, ένα προφάρμακο εστερικού τύπου, υδρολύεται από τις εστεράσες στη φαρμακολογικά δραστική μορφή, την φοσινοπριλάτη. Η φοσινοπριλάτη εμποδίζει τη μετατροπή της αγγειοτασίνης I στην αγγειοσυσπαστική ουσία αγγειοτασίνη II. Η μείωση της αγγειοτασίνης II οδηγεί σε μειωμένη αγγειοσυσπαστική δράση και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Η τελευταία αυτή δράση μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μικρή αύξηση στο κάλιο του ορού (μέση τιμή= 0,1mEq/l) σε συνδυασμό με απώλεια νατρίου και υγρών.



Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (ΜΕΑ) επηρεάζει επίσης τη διάσπαση της βραδυκινίνης, ενός ισχυρού αγγειοσυσπαστικού πεπτιδίου, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην αντιυπερτασική δράση. Η φοσινοπρίλη έχει θεραπευτική επίδραση σε υπερτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ρενίνης.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, τα ευεργετικά αποτελέσματα του MONOPRIL θεωρείται ότι οφείλονται στην καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Η αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης προκαλεί ελάττωση τόσο του προφορτίου όσο και μεταφορτίου.

Η φοσινοπρίλη απομακρύνεται σε ελάχιστο βαθμό από τον οργανισμό μέσω αιμοκάθαρσης ή περιτοναϊκής διύλισης.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης με χαμηλές (0,1 mg/Kg), ενδιάμεσες (0,3 mg/Kg) και υψηλές (0,6 mg/Kg) δόσεις φοσινοπρίλης μια φορά ημερησίως αξιολογήθηκε σε τυχαίοποιημένη διπλά-τυφλή κλινική μελέτη 252 παιδιών και εφήβων ηλικίας 6-16 ετών, με υπέρταση ή φυσιολογική-υψηλή αρτηριακή πίεση. Στο τέλος των 4 εβδομάδων θεραπείας, η μέση μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης από τα αρχικά επίπεδα ήταν παρόμοια για τα παιδιά που έλαβαν χαμηλή, ενδιάμεση και υψηλή δόση φοσινοπρίλης. **Δεν καταδείχθηκε συσχέτισμός δόσης-απόκρισης μεταξύ των τριών δόσεων. Δεν έχει προσδιορισθεί η βέλτιστη δοσολογία για παιδιά οποιασδήποτε ηλικίας. Δεν διατίθεται δοσολογική περιεκτικότητα για παιδιά που ζυγίζουν λιγότερο από 50 κιλά.**

#### **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

**Υπέρταση:** Το MONOPRIL μειώνει την πίεση του αίματος μέσα σε μία ώρα. Οι μέγιστες μειώσεις της πίεσης του αίματος επιτυγχάνονται 2-6 ώρες μετά από τη χορήγηση της δόσης και η αντιυπερτασική επίδραση διατηρείται για 24 ώρες.

Η πίεση του αίματος μειώνεται στην ίδια περίπου έκταση τόσο στην ύπτια όσο και στην όρθια θέση. Οι ορθοστατικές επιδράσεις και η ταχυκαρδία είναι σπάνιες, αλλά μπορεί να παρουσιαστούν σε ασθενείς με μειωμένους ηλεκτρολύτες και/ή όγκο υγρών.

Η μείωση της πίεσης μπορεί να είναι προοδευτική και έτσι μπορεί να χρειασθούν αρκετές εβδομάδες αγωγής για να επιτευχθεί η μέγιστη θεραπευτική ανταπόκριση. Οι επιδράσεις της φοσινοπρίλης και των θειαζικού τύπου διουρητικών στη μείωση της πίεσης του αίματος είναι προσθετικές.

**Καρδιακή ανεπάρκεια:** Σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη κλινική μελέτη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε θεραπεία με διουρητικά και με ή χωρίς διγοξίνη, η αρχική δόση του MONOPRIL οδήγησε σε οξεία ελάττωση της πίεσης (ενσφήνωσης) των τριχοειδών του πνεύμονα (προφορτίου) της μέσης αρτηριακής πίεσης του αίματος και των περιφερικών αντιστάσεων της συστηματικής κυκλοφορίας (μεταφορτίου). Καθημερινή εφάπαξ χορήγηση του MONOPRIL διατήρησε τα θετικά αιμοδυναμικά αποτελέσματα σε όλο το χρονικό διάστημα των 24 ωρών που μεσολαβούσε μεταξύ των δόσεων σε ασθενείς που συμπλήρωναν 10 εβδομάδες θεραπείας. Επί πλέον, η καρδιακή συχνότητα ελαττώθηκε σε σχέση με την αρχική και ο δείκτης όγκου παλμού αυξήθηκε παρά την ελάττωση της πίεσης πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Δεν παρατηρήθηκε ταχυφυλαξία.

Το MONOPRIL βελτίωσε την ανοχή στην κόπωση 24ωρου σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (271 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με MONOPRIL μία φορά την ημέρα) διάρκειας μέχρις 6 μηνών, περιλαμβανομένης μιας μελέτης στην οποία οι ασθενείς δεν υποβάλλονταν σε ταυτόχρονη θεραπεία με διγοξίνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας επίσης βελτιώθηκαν, όπως προέκυψε από τον αριθμό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία (ελάττωση κινδύνου 66%,  $p < 0,001$ ) ή των εισαγωγών σε νοσοκομεία για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (ελάττωση κινδύνου 66%,  $p = 0,001$ ). Το MONOPRIL ελάττωσε την ανάγκη επιπρόσθετης χορήγησης διουρητικών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της καρδιακής ανεπάρκειας. Η βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως μετρήθηκε με τις ευνοϊκές μεταβολές στην ταξινόμηση της Καρδιολογικής Εταιρείας της Ν.Υόρκης και για τα συμπτώματα της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως η δύσπνοια και η κόπωση, βελτιώθηκε.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση του MONOPRIL η φουσινοπρίλη απορροφάται σε ποσοστό 30-40%.

Η φουσινοπρίλη υδρολύεται από τις εστεράσες, κυρίως στο ήπαρ, στη φαρμακολογικά δραστική μορφή, φουσινοπριλάτη. Ο ρυθμός μετατροπής της φουσινοπρίλης σε φουσινοπριλάτη μπορεί να είναι μειωμένος σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η έκταση αυτής της μετατροπής είναι αμετάβλητη. Ο χρόνος μέχρι την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων φουσινοπριλάτης στο πλάσμα είναι περίπου 3 ώρες, ανεξάρτητα από τη χορηγούμενη δόση της φουσινοπρίλης. Μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις από το στόμα, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι (δηλαδή  $C_{max}$ , AUC) είναι σε άμεση αναλογία με τη χορηγούμενη δόση φουσινοπρίλης.

Η φουσινοπριλάτη συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες ( $\geq 95\%$ ), αλλά σε ελάχιστο βαθμό με τα κυτταρικά συστατικά του αίματος.

Μελέτες σε πειραματόζωα δείχνουν ότι η φουσινοπρίλη και η φουσινοπριλάτη δεν περνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η φουσινοπριλάτη όμως περνά τον πλακούντα στα έγκυα πειραματόζωα.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση η φουσινοπριλάτη απεκκρίνεται περίπου ισοδύναμα από το ήπαρ και από τους νεφρούς. Σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία που έλαβαν επαναλαμβανόμενες δόσεις φουσινοπρίλης, ο χρόνος  $t_{1/2}$  για τη συσσώρευση της φουσινοπριλάτης ήταν 11,5 ώρες κατά μέσον όρο. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ο χρόνος  $t_{1/2}$  ήταν 14 ώρες.

Η φουσινοπρίλη δεν απομακρύνεται καλά με τη διύλυση. Η κάθαρση της φουσινοπριλάτης με αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 2% και 7% της κάθαρσης της ουρίας, αντιστοίχως.

Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης  $< 80\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ) η συνολική σωματική κάθαρση της φουσινοπριλάτης είναι περίπου η μισή αυτής που παρατηρείται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ενώ η απορρόφηση, η βιοδιαθεσιμότητα και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Η κάθαρση της φουσινοπριλάτης δεν διαφέρει σημαντικά με το βαθμό της νεφρικής έκπτωσης. Η μειωμένη νεφρική απέκκριση αντισταθμίζεται από την αυξημένη ηπατοχολική απέκκριση. Μία μέτρια αύξηση στα επίπεδα της AUC πλάσματος (λιγότερο από το διπλάσιο σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβανομένης νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (κάθαρση κρεατινίνης  $< 10\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ ).

Σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (αλκοολική ή χολική κίρρωση) η έκπτωση της υδρόλυσης της φουσινοπρίλης δεν μειώνεται σημαντικά, παρότι ο ρυθμός της υδρόλυσης μπορεί να επιβραδυνθεί. Η φαινομενική ολική σωματική κάθαρση της φουσινοπριλάτης είναι περίπου η μισή σε σύγκριση με αυτή ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα για παιδιά και εφήβους είναι περιορισμένα και εξήχθησαν από μια φαρμακοκινητική μελέτη εφάπαξ δόσης διαλύματος φουσινοπρίλης 0,3 mg/kg, σε 19 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 16 ετών.

Πρέπει να αποδειχθεί σε περαιτέρω μελέτες κατά πόσον οι τιμές AUC και  $C_{max}$  της φουσινοπριλάτης (δραστικής μορφής της φουσινοπρίλης) σε παιδιά 6 έως 16 ετών είναι συγκρίσιμες με εκείνες ενηλίκων που έλαβαν 20 mg φουσινοπρίλης υπό μορφή διαλύματος.

Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής απέκκρισης για τη φουσινοπριλάτη ήταν 11-13 ώρες και παρόμοιος σε όλες τις φάσεις των μελετών.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες διάρκειας 2 ετών που περιλάμβαναν ποντίκια και αρουραίους σε δόσεις μέχρι 400mg/kg ημερησίως (500 φορές τη μέγιστη δόση στον άνθρωπο) δεν υπήρξε ένδειξη καρκινογόνου δράσεως.

Ούτε η φοσινοπρίλη ούτε η ενεργός φοσινοπριλάτη ήταν μεταλλαξιγόνες στις διάφορες δοκιμασίες. Η φοσινοπρίλη δεν ήταν γονοτοξική σε δύο δοκιμασίες όπου μελετήθηκε.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ανυδρη λακτόζη, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, πολυβιδόνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή έως σήμερα.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Να μην φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κουτί που περιέχει κάρτα με 14 δισκία σε κυψέλες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Δεν απαιτούνται ειδικές οδηγίες χρήσης/χειρισμού.  
Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

BRISTOL-MYERS SQUIBB A.E.  
Αττικής 49-53 & Προποντίδος 2  
152 35 Βριλήσσια - Αττική  
Τηλ.: 210 6074300

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

8503/6-2-2007

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Πρώτη άδεια: 15 Φεβρουαρίου 2001  
Ανανέωση: 6 Φεβρουαρίου 2007

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

05/2010

