

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

UNIVASC® 15 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her 1 film tablet;

Etkin madde:

Moeksipril hidroklorür 15.00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 143.90 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Film Tablet

Yuvarlak, bir yüzü çentikli film tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde esansiyel hipertansiyon tedavisinde (başlangıç tedavisinde tek başına veya antihipertansif ajan sınıfı diğer ilaçlarla beraber) kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Diüretik tedavisi almayan ve komplike olmayan esansiyel hipertansiyon hastalarında başlangıç dozu günde bir kez 7.5 mg'dir. Dozaj kan basıncı cevabına göre ayarlanmalıdır. İdame doz olarak günlük 7.5 ile 15 mg moeksipril hidroklorür, tek doz halinde uygulanır. Bazı hastalarda 30 mg/gün dozu faydalı olabilmektedir.

30 mg üstü dozlar kullanılmış, ancak daha yüksek bir etki görülmemiştir.

Eğer kan basıncı moeksipril hidroklorür ile tek başına kontrol edilemezse, tedaviye düşük doz diüretik eklenebilir. 12.5 mg hidroklorotiyazidin ek fayda sağladığı görülmüştür. Diüretik eklenmesinin ardından, moeksipril hidroklorür dozunun azaltılması mümkün olabilir.

Diüretik ile tedavi edilen hastalar:

Diüretik ile tedavi edilen hipertansif hastalarda, moeksipril hidroklorür başlangıç dozunu takiben bazen semptomatik hipotansiyon oluşabilir. Eğer mümkünse hipotansiyon olasılığını azaltmak için moeksipril hidroklorür ile başlangıç tedavisinden 2 ila 3 gün önce diüretik tedavisi sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Moeksipril hidroklorür dozu kan basıncı yanıtı doğrultusunda ayarlanmalıdır. Eğer hastanın kan basıncı moeksipril hidroklorür ile tek başına kontrol edilemiyorsa, yukarıda anlatıldığı şekilde diüretik tedavisine yeniden başlanır.

Eğer diüretik kesilemiyorsa, 3.75 mg başlangıç dozu kullanılmalı ve hastalar birkaç saat izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Uygulama şekli:

Oral yol ile alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi >40 ml/dk) olan hastalarda:

Moeksipril hidroklorür ile mevcut çalışmalara göre, doz ayarlaması yapılması gerekli değildir. Tedaviyi düzenleyen doktor başlangıç dozunu bireysel olarak, örneğin 3.75 mg moeksipril hidroklorür olacak şekilde azaltabilir.

Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi < 40ml/dk) olan hastalarda:

Kreatinin klerensi \leq 40 ml/dk olan hastalarda 3.75 mg moeksipril başlangıç dozu dikkatlice verilmelidir. Doz günlük maksimum 15 mg'a çıkartılabilir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda, başlangıç dozu olarak moeksipril hidroklorürün 3.75 mg'lık dozu (7.5 mg'lık tabletin yarısı) tavsiye edilir.

Pediyatrik popülasyon:

Sadece yetişkinlerde kullanılır.

Geriyatrik popülasyon:

Moeksipril hidroklorür ile mevcut verilere göre normalde doz ayarlamasına gerek yoktur.

Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince renal fonksiyon değerlendirilmesi önerilmektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Moeksipril hidroklorür aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Etkin madde veya içerikte yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık olması durumunda
- Önceki ADE-inhibitörü tedavisine eşlik eden anjiyonörotik ödem geçmişi olanlarda
- Kalıtsal/idiyopatik anjiyonörotik ödemli hastalarda
- Renal arter stenozu (bilateral veya anatomik veya fonksiyonel tek böbreğin stenozisi)
- Aliskiren ile tedavi gören diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk/1.73 m²) olan hastalarda (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)
- Yakın zamanda böbrek tranplatasyonu yapılmış olanlar
- Önemli hemodinamik aortik veya mitral kapakçık stenozu
- Hipertrofik kardiyomyopati
- Hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon)

Hayatı tehdit edici anaflaktik reaksiyon riskinden kaçınmak için ADE inhibitörleri aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Diyaliz veya poli-(akrilonitril, natrium-2-metilallilsülfonat) yüksek-taşma-membranlı hemofiltrasyon boyunca
- Dekstran sülfatlı düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) aferezi boyunca
- Böcek zehirlenmelerine (örneğin; arı veya yaban arısı sokması) karşı desensitizasyon tedavileri boyunca

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Moeksipril hidroklorür aşağıda belirtilen hasta gruplarında özellikle dikkatle kullanılmalıdır:

- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klirensi < 40 ml/dk)
- Klinik olarak ciddi serum elektrolit bozukluğu olan
- Düşük immün yanıtı sahip

- Kollajen vasküler hastalığı olan (lupus eritamatozus, skleroderma gibi)
- Beraberinde immun sistemi baskılayan ilaç (kortikosteroid, sitostatik ajanlar, antimetabolitler) veya allopriinol, prokainamid, lityum kullanımı olan hastalar.

ADE inhibitörü tedavisine başlandığında aşağıdaki hasta gruplarında dikkatli kan basıncı takibi yapılmalı ve laboratuvar incelemeleri sık bir şekilde takip edilmelidir.

- Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar (kreatinin klirensi 40- 60 ml/dk)
- Ciddi hipertansiyon, renal hipertansiyon
- Kardiyak yetmezlik
- Tuz ve/veya sıvı eksikliğinde
- 65 yaşından büyük hastalar

Hipotansiyon:

Moeksipril hidroklorür özellikle tedavinin başlangıcında başdönmesi, zayıflık hissi ve görmede bulanıklık semptomları ile seyreden kan basıncında ciddi düşümlere neden olabilir. Nadiren senkop görülebilir. Komplike olmayan hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon nadirdir ve genellikle uzun süreli diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusmanın sonucu olarak hacim ve/veya tuz kaybı olan hastalarda oluşabilir. Hacim ve/veya tuz kaybı moeksipril hidroklorür ile tedaviye başlamadan önce düzeltilmelidir.

Böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği konjestif kalp rahatsızlığı olan hastalarda, ADE inhibitör tedavisinin sebep olduğu aşırı hipotansiyon oligüri veya azotemi ya da nadiren akut renal bozukluk ve mortalite ile ilişkilendirilebilir. Böyle hastalarda moeksipril hidroklorür tedavisinin başlatılması ve her doz artırılması yakın medikal gözlem altında olmalıdır.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile çift yönlü blokajı monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon riskinde artışa neden olur (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri/Renin–Anjiyotensin sisteminin çift yönlü blokajı ve bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Moeksipril ve Renin-Anjiyotensin Sistemini etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir.

Hipotansiyon meydana geldiğinde, hastaya sırtüstü yatar pozisyonu verilmeli ve gerekiyorsa i.v sodyum klorür solüsyonu infüzyonu uygulanmalıdır. Moeksipril hidroklorür tedavisine genellikle kan basıncı ve sıvı hacmi normale döndüğünde devam edilebilir.

Diüretik tedavisi alan hastalar:

Diüretik tedavisi alan hipertansif hastalarda başlangıç dozunda moeksipril hidroklorür kullanımı bazen semptomatik hipotansiyona neden olabilir. (Diüretik tedavisi alan hastalarda pozoloji için bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

Renal vasküler hipertansiyon:

ADE inhibitörü tedavisi başlanmadan önce böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. Moeksipril hidroklorid ile tedavi olan renal vasküler hipertansiyonlu hastalarda böbrek yetmezliği ve şiddetli hipertansiyon gelişmesi riski artar. Renal fonksiyon bozukluğu sadece serum kreatininindeki hafif değişikliklerle gözlenir. Renal arter stenozu durumlarında (bilateral veya anatomik veya fonksiyonel tek böbreğin stenozu) ADE inhibitörleri kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

ADE inhibitörlerinin renin anjiyotensin aldosteron sistemini inhibe etmesinin bir sonucu olarak, hassas bireylerde böbrek fonksiyonlarında değişiklikler gelişebilir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistem aktivitesine bağlı ciddi konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda; moeksipril hidroklorür de dahil ADE inhibitörleri ile tedavi, oligüri ve/veya progresif azotemi ve nadiren akut renal bozukluk ve/veya mortaliteye neden olabilir.

Öncesinde böbrek vasküler rahatsızlığı olmayan bazı hipertansif hastalarda, özellikle moeksipril hidroklorür ile birlikte diüretik kullanıldığında genellikle minör veya geçici olarak kan üre nitrojeni ve serum kreatininde artış gelişebilmektedir. Bu durum, geçmişinde böbrek bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. Moeksipril hidroklorür dozunun azaltılması ve/veya diüretik kesilmesi gerekebilmektedir.

Hipertansif hastanın teşhisine her zaman böbrek fonksiyonlarının da dahil edilmesi gerekir.

Orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi 40 – 60 ml/dk veya serum kreatinin >1.2 mg/dl ve <1.8 mg/dl) olan hastalarda: mevcut moeksipril hidroklorür doz ayarlamasına ihtiyaç duyulmamaktadır. Fakat kreatinin klerensi \leq 40 ml/min olan hastalarda başlangıç dozu 3.75 mg dikkatle verilmelidir. (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli)

Klinik ilişkili proteinüri (protenüri >1g/d):

Proteinüri özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda veya moeksipril hidroklorürün yüksek dozlarında ortaya çıkabilmektedir.

Anjiyonörotik ödem:

ADE-inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda, özellikle ilk bir hafta, yüz, dudaklar, mukoz membranlar, dil, glottis veya larinks ve ekstremitelerde anjiyonörotik ödem geliştiği bildirilmiştir. Fakat çok nadir vakalarda şiddetli anjiyoödem ADE inhibitörlerle uzun dönemli tedavide bile gelişebilir. Tedavi derhal kesilmeli ve antihipertansif başka sınıf bir ilaç ile tedavi edilmelidir.

Anjiyonörotik ödem dil, glottis veya larinkste gelişmişse; havayolu kapanması oluşabilir ve bu durum fatal olabilir. Acil tedavi olarak kortikosteroid, H₁-reseptör antagonisti ve H₂ reseptör antagonistlerinin intravenöz uygulamasını içermelidir. Yukarıda bahsedilen tedavi ile hastanın durumu düzeltilemezse, EKG izlenmesi ile epinefrin intravenöz olarak yavaşça uygulanır.

ADE inhibitör tedavisi ile ilgili C1-inaktivatör eksikliğine bağlı kalıtsal anjiyonörotik ödem durumunda, tedaviye ek olarak C1-inaktivatör uygulanmalıdır.

Ayrıca, intübasyon veya trakeotomi düşünülmelidir.

(bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler)

İntestinal anjiyonörotik ödem:

ADE inhibitörleri ile tedavi gören hastalarda intestinal anjiyonörotik ödem rapor edilmiştir. Bu hastalarda bulantı ve kusma ile eşlik eden/etmeyen karın ağrısı görülmüştür. Bazı vakalarda yüzde anjiyonörotik ödem geçmişi önceden bildirilmemiştir ve C1-esteraz seviyesi normaldir. İntestinal anjiyonörotik ödem, abdominal CT-scan, ultrason veya ameliyat ile teşhis edilir. ADE inhibitörleri kesildiğinde semptomlar ortadan kalkmaktadır. Karın ağrısı şikayeti olan ADE-inhibitör tedavisi gören hastaların ayırıcı tanısına intestinal anjiyonörotik ödem de dahil edilmelidir.

Hamilelik:

ADE inhibitörü ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Devam eden ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olmaması durumunda, gebe kalmayı planlayan hasta için gebelikte kullanımda güvenlik profili belirlenmiş olan alternatif antihipertansiyon tedavisine

geçilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde ADE-inhibitörü hemen kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.6. Gebelik).

Öksürük:

ADE inhibitörü ile tedavide kuru öksürük görülebilir ve bu durum tedavi kesilince sona erer.

Hiperkalemi:

Klinik çalışmalarda moeksipril hidroklorür kullanan hipertansif hastalarının yaklaşık %2.6'sında kalıcı hiperkalemi (serum potasyumu >5.4 mEq/l) meydana gelebilir. Klinik çalışmalarda yükselmiş serum potasyumuna bağlı olarak hastaların %0.1'inin (2 hastanın) tedavisi sonlandırılmıştır. ADE inhibitörleri ile hiperkalemi gelişmesinin risk faktörleri; böbrek yetmezliği ve/veya kalp yetmezliği, şeker hastalığı, potasyum tutucu diüretikler, potasyum takviye ediciler ve/veya potasyum tuzu içeren ilaçlar ile birlikte uygulanmasını içerir. Bu durumlarda moeksipril hidroklorürün dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Yaşlılarda:

Moeksipril hidroklorür ile mevcut verilere göre normalde doz ayarlamasına gerek yoktur. Tedavinin başlangıcında ve tedavi süresince renal fonksiyon değerlendirilmesi önerilmektedir.

Cerrahi ve Anestezi:

Hipotansiyona neden olan ajanlarla cerrahi veya anestezi gerçekleştirilen hastalarda, moeksipril hidroklorür kompanse edici renin salımını bloke edecektir. Bu mekanizma sonucu gelişen hipotansiyon hacim genişletilmesi ile düzeltilebilmektedir (bkz. bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler)

Nötropeni/Agranulositoz:

Diğer ADE inhibitörleri, komplike olmayan hastalarda nadiren, fakat daha sık olarak sistemik lupus eritamatozus veya skleroderma gibi kollajen-vasküler hastalığına sahip böbrek rahatsızlığı olan hastalarda agranülositoz ve kemik iliği depresyonuna sebep olmaktadır. Klinik çalışmalardan elde edilen veriler, moeksipril hidroklorürün, benzer oranlarda agranülositoza neden olmadığını göstermek için yetersizdir. Kollajen vasküler rahatsızlığı olan hastalarda, özellikle hastalığa böbrek fonksiyon bozukluğu eşlik ediyorsa lökosit sayımının izlenmesi gerekmektedir.

Etnik durum:

Siyah derili hastalarda ADE inhibitörleri antihipertansif olarak daha az etkilidir. Bu hastalar daha yüksek anjiyoödem riski taşırlar.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin (RAS) çift yönlü blokajı:

Renin-Anjiyotensin Sisteminin anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile çift yönlü blokajı monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi riskinde artışa ve böbrek fonksiyonlarında değişikliğe (akut böbrek yetmezliği gibi) neden olur. Moeksipril hidroklorür ve Renin-Anjiyotensin Sistemini etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir. Aliskiren ile tedavi gören diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir. (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar ve Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Laktoz:

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği yada glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanılmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Tavsiye edilmeyen durumlar:

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum takviye ediciler:

Moeksipril hidroklorür diüretiklerin potasyum kayıplarını azaltır. Potasyum tutucu diüretikler (örn: spironolakton, triamteren veya amilorid, potasyum takviye ediciler veya potasyum tuzu içerenler) serum potasyum düzeyinde belirgin bir artışa sebep olabilirler. Hipokalemi nedeni ile beraber kullanılmaları durumunda serum potasyumu sıklıkla ve dikkatlice izlenmelidir.

Kullanım için önlemler:

Diüretikler:

Diüretik tedavisi gören ve özellikle hacim ve/veya tuz kaybı olan hastalarda, moeksipril hidroklorür başlangıç tedavisinden sonra kan basıncında oldukça fazla düşüş gözlenir. Hipotansif etkilerin olasılığı, öncelikle tuz alım miktarının artırılması ve düşük dozlarla başlangıç tedavisinin yapılması, diüretik tedavisinin sonlandırılması ile azaltılabilir. Daha sonraki doz artışları dikkatli yapılmalıdır.

Antihipertansif ajanlar:

Moeksipril hidroklorürün hipotansif etkisini artırabilir.

Lityum:

Lityum tedavisi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda artmış serum lityum seviyeleri ve lityum toksisite sendromları raporlanmıştır. Bu ilaçlar birlikte alınırken dikkatli olunması ve serum lityum seviyelerinin sıklıkla izlenmesi tavsiye edilir.

Ayrıca bir diüretik kullanılıyorsa, lityum toksisite riski artabilir.

Anestezik ilaçlar:

Moeksipril hidroklorür belirli anestezik ilaçların hipotansif etkisini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/Antipsikotikler:

Postural hipotansiyon gelişebilir.

Allopurinol, sitostatik veya immunosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid:

Moeksipril hidroklorür ile beraber kullanılması, lökopeni riskinin artmasına neden olabilir.

Antiasit:

ADE-inhibitörlerinin biyoyararlanımında azalmaya neden olabilmektedir.

Sempatomimetikler:

Sempatomimetikler, Moeksipril hidroklorürün antihipertansif etkilerini azaltabilir; istenilen etkinin sağlandığından emin olmak için hastalar dikkatle izlenmelidir.

Altın:

Enjektabl altın (sodium aurotiyomat) ile beraber ADE inhibitörü tedavisi gören hastalarda ender olarak nitritoid reaksiyonlar (semptomlar yüzde flushing, bulantı, kusma ve bayılmaya neden olabilen hipotansiyondur) bildirilmiştir.

Dikkat edilmesi gerekenler:

Non-steroidal anti-enflamatuar ilaçlar:

Non-steroidal anti enflamatuar ilaçların uygulanması moeksipril hidroklorürün antihipertansif etkilerini azaltabilir. Ayrıca non-steroidal anti enflamatuarlar ve ADE-inhibitörleri serum potasyumunda artış üzerinde aditif etki ve böbrek fonksiyonlarında azalmaya neden

olabilmektedir. Bu etkiler geçicidir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ortaya çıkar.

Sodyum klorür moeksipril hidroklorürün antihipertansif etkisini azaltır.

Alkol hipotansif etkiyi artırır.

Antidiyabetikler (insülin, sulfonilüre türevleri):

Kan şekerini azaltma etkisini artırabilir.

Renin-Anjiyotensin Sisteminin (RAS) çift yönlü blokajı:

Renin–anjiyotensin Sisteminin anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri veya aliskiren ile çift yönlü blokajı monoterapi ile karşılaştırıldığında, hipotansiyon, senkop, inme, hiperkalemi riskinde artışa ve böbrek fonksiyonlarında değişikliğe (akut böbrek yetmezliği gibi) neden olur. Moeksipril hidroklorür ve Renin-Anjiyotensin Sistemini etkileyen diğer ajanları kullanan hastalarda kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri yakından izlenmelidir.

Diyabetli hastalarda aliskiren ve moeksipril hidroklorür birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

Böbrek yetmezliği (GFR <60 ml/dk/1.73 m²) olan hastalarda aliskiren ve moeksipril hidroklorür birlikte kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: İlk trimester C, ikinci trimester D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ADE inhibitörü ile tedaviye gebelik süresince başlanmamalıdır. Devam eden ADE inhibitörü tedavisinin zorunlu olmaması durumunda, gebe kalmayı planlayan hasta için gebelikte kullanımda güvenlik profili belirlenmiş olan alternatif antihipertansiyon tedavisine geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebeliğin birinci trimesterinde ADE inhibitörü kullanımı tavsiye edilmez (bkz. bölüm 4.4. Uyarılar ve Önlemler) Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde ADE inhibitörü kullanımı kontrendikedir (bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar ve bölüm 4.4 Uyarılar ve Önlemler). Gebelik

döneminde ADE-inhibitörü kullanılıyorsa hemen kesilmeli ve eğer uygunsa alternatif tedaviye başlanmalıdır

ADE inhibitörleri plasentayı geçer ve hamile kadınlarda fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Gebeliğin ilk trimesterinde ADE inhibitörü alınımı takiben teratojenite riskine dair epidemiyolojik kanıtlar kesin olmamakla birlikte riskte küçük bir artış göz ardı edilemez. İkinci ve üçüncü trimesterde ADE inhibitörü tedavisine maruz kalmanın insan fötotoksitesisi (azalmış böbrek fonksiyonu, oligohidromniyos, kafatası kemikleşmesinde gerileşme, ölüm) ve neonatal toksisiteyi (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) arttırdığı bilinmektedir.

Oligohidramniyoza eşlik eden uzuv kontraktürü, kraniofasial deformasyonlar, hipoplastik akciğer gelişimi ve intrauterin büyüme geriliği bildirilmiştir. Gebeliğin ikinci trimesterinde ADE inhibitörüne maruz kalınması durumunda, böbrek fonksiyonları ve kafatasının ultrason ile kontrolü önerilmektedir. Rahimde ADE-inhibitörüne maruz kalan bebekler hipotansiyon, oligüri ve hiperkalemi açısından yakından izlenmelidir. Oligüri, kan basıncı ve renal perfüzyon desteği ile tedavi edilmelidir.

Moeksipril hidroklorür alan kadınlar, hamile kaldıkları zaman fetusa olası zararlar konusunda bilgilendirilmelidirler.

Laktasyon dönemi

Moeksipril hidroklorür kullanımında emzirme ile ilgili bir bilgi bulunmadığından, özellikle yenidoğan veya preterm bebeklerde emzirme döneminde moeksipril hidroklorür kullanımı önerilmemekte ve daha güvenli olduğu bilinen alternatif tedaviler tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Diğer antihipertansif tedavilerde olduğu gibi ADE inhibitörlerin alınımı hipotansiyon ve devamında yeteneklerde bozukluğa neden olabilmektedir. Alkol alımı bu etkiyi artırabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki listede sıralandırılmış olup, sıralamada kullanılan sıklık dereceleri aşağıda belirtildiği şekildedir:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları*

Seyrek: Anemi, nötropeni, eozinofili, trombositopeni (özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu veya kollajenozis olanlarda ya da allopurinol, prokanamid veya immunsupresif ilaç kullananlarda)

Çok seyrek: Pansitopeni, agranülositoz

*Ayrıca bakınız d¹⁾

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: İştah kaybı

Psikiyatrik hastalıkları

Seyrek: Depresyon, konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın olmayan: Geçici iskemik atak, serebrovasküler olay

Seyrek: Yorgunluk, parestezi, denge bozukluğu, uyku hali, uyku bozuklukları, karıncalanma hissi veya tat alma duyusunda değişiklik veya geçici tat alma kaybı

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyokardiyal infarktüs, anjina pektoris, ritm bozuklukları, taşikardi, çarpıntı

Vasküler hastalıkları*

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, senkop, flushing

*Ayrıca bakınız c¹⁾ d²⁾

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları*

Yaygın: Öksürük

Seyrek: Bronkospazm, bronşit, dispne, sinüzit, rinit ve dil, glottis veya larinksi kapsayan fatal havayolu tıkanmasını içeren** anjiyonörotik ödem

*Ayrıca bakınız c²⁾ d³⁾

**Tedavi için ayrıca bakınız c²⁾

Gastrointestinal hastalıkları*

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, sindirim güçlüğü, diyare, konstipasyon, kusma, bulantı

Seyrek: Glositis, ağız kuruluğu

Çok seyrek: Pankreatit, ileus

*Ayrıca bakınız d⁴⁾

Hepato-bilier hastalıkları*

Çok seyrek: Hepatit, kolestatik ikter, karaciğer fonksiyon bozuklukları, karaciğer enzimlerinde ve/veya serum bilirubin değerlerinde artış

*Ayrıca bakınız c³⁾

Deri ve derialtı doku hastalıkları*

Yaygın olmayan: Alerjik deri reaksiyonları (örn. ekzantem)

Seyrek: Anjiyonörotik ödem** (dudak, yüz ve/veya ekstremiteleri içeren), ürtiker, kaşıntı

Çok seyrek: Pemfigus, eritema multiforme

*Ayrıca bakınız c⁴⁾ d⁵⁾

**Ayrıca bakınız c²⁾ Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Anjiyonörotik ödeme sebep olan havayolu tıkanmasının tedavisi için tavsiyeler

Böbrek ve idrar hastalıkları

Seyrek: Akut böbrek yetmezliği, böbrek yetmezliği

Akut böbrek yetmezliği, moeksipril hidroklorür de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda raporlanmıştır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Üreme sistemi hastalıkları

Seyrek: İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı

Seyrek: Halsizlik

Araştırmalar*

Yaygın olmayan: Hemoglobin konsantrasyonunda azalma, hemotokrit sayımında azalma, lökosit veya platelet sayımında azalma (özelikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda)

Seyrek: Serum üre (kan üre nitrojen) ve serum kreatinin artışı, hiperkalemi, hiponatremi (özelikle böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda)

Çok seyrek: Karaciğer enzimleri ve/veya serum bilirubin seviyesinde artış

*Ayrıca bakınız c⁵⁾

c. Bu bölüm bireysel ciddi ve /veya sıklıkla karşılaşılan yan etkilerin karakterizasyonu veya bazı vakaların raporları olması durumundaki bilgileri içerir.

İlave olarak spesifik yan etkilerin oluşmaması için alınması gereken önlemler veya spesifik yan etkilerin oluşması durumunda yapılması gerekenler aşağıda belirtilmiştir.

c¹⁾ Vasküler hastalıkları

Hipotansiyon, senkop, kızarma yaygın olmayan yan etkilerdir.

Bu reaksiyonlar kontrollü klinik çalışmalarda moeksipril hidroklorür monoterapisi alan 2 hastanın ve moeksipril hidroklorür ve hidroklorotiyazid alan 1 hastanın tedaviyi bırakmasına neden olmuştur.

Risk gruplarında moeksipril hidroklorürün hipotansiyona sebep olduğu görülmüştür (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Moeksipril hidroklorüden kaynaklanan semptomatik hipotansiyon başdönmesi, güçsüzlük hissi, terleme, görmede bulanıklık, nadiren de bilinç kaybına (senkop) sebebiyet verebilir.

İskemik kalp hastalığı, aort stenozu (bkz. bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar) ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda aşırı hipotansiyon miyokardiyal enfaktüs veya serebrovasküler kazaya sebep olabileceğinden, bu hastalarda kan basıncının dikkatlice izlenmesi tavsiye edilir. Aşırı hipotansiyon durumunda hasta supin pozisyonuna getirilmeli ve eğer gerekliyse intravenöz olarak sıvı verilmelidir. Uygun kan basıncına ulaşıldıktan ve sıvı hacmi yerine konulduktan sonra genellikle moeksipril hidroklorür tedavisine devam edilebilir.

c²⁾ Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Moeksipril hidroklorür de dahil olmak üzere ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda anjiyörotik ödem raporlanmıştır. Anjiyörotik ödem dil, glotis veya larenksi içeren havayolu tıkanmasına bağlı olarak ölüme sebebiyet verebilir. Acil tedavi kortikosteroidlerin, H₁-reseptör antagonistlerinin ve H₂-reseptör antagonistlerinin intravenöz verilmesini içermelidir. Hastanın durumu yukarıda verilen tedaviler ile normale dönmezse EKG kontrolü yapılarak yavaşça intravenöz olarak epinefrin verilmelidir.

ADE inhibitör tedavisi nedeni ile C1-inaktivitör yetmezliğine bağlı kalıtsal anjiyörotik ödem için ilave C1-inaktivitör verilmelidir.

Bundan başka intubasyon veya trakeotomi düşünülmelidir.

(bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

c³⁾ Hepato-bilier hastalıkları

Karaciğer enzimlerinde belirgin bir artış olması ve sarılık durumunda, ADE inhibitörü tedavisi durdurulmalı ve hasta dikkatlice gözlenmelidir.

c⁴⁾ Deri ve derialtı doku hastalıkları

ADE inhibitörü nedeni ile deride değişiklik ateş, miyalji, artralji, vaskülit, serozit ve laboratuvar değerlerinde değişikliğe (örneğin eozinofili, lökositosis ve /veya ESR ve/veya ANA titrelerinde artış) sebep olabilir. Deri reaksiyonları durumunda doktor tarafından incelenmeli ve eğer gerekli ise moeksipril hidroklorür tedavisi kesilmelidir.

c⁵⁾ Araştırmalar

Manifest diabetes mellituslu hastalarda serum potasyum seviyelerinde artış gözlenmiştir.

ADE inhibitörü alan hastalara potasyum desteği ve potasyum-tutucu diüretik dikkatle verilmelidir ve hastanın serum potasyum değeri sıklıkla izlenmelidir.

Önemli not: Yukarıda bahsedilen laboratuvar değerleri moeksipril hidroklorür tedavisinden önce ve belirli aralıklarla izlenmelidir. Serum elektrolit, serum kreatinin ve kan değerleri kısa aralıklar ile tedavinin başlangıcında ve riskli hastalarda (böbrek yetmezliği, kollajen hastalığı veya allopürinol, prokainamid, dijital glikozidleri, kortikosteroid, laktasif veya bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar alan hastalar) izlenmelidir.

d. Bu bölümde moeksipril hidroklorür ile bağlantısı henüz gözlenmesede, ADE inhibitörleri sınıfına ait yan etkilerden bahsedilmiştir.

d¹) Kan ve lenf sistemi hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavi sırasında hemolisis/hemolitik anemi seyrek olarak G-6-PDH eksikliği ile ilişkilendirilmiştir, ADE inhibitörü tedavisi ile bağlantı kurulamamıştır.

d²) Vasküler hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavide Raynaud Hastalığı'n'da çok seyrek olarak artmış vasospazm gözlenmiştir.

d³) Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Diğer ADE inhibitörleri ile tedavide çok seyrek olarak eozinofilik pnömoni raporlanmıştır.

d⁴) Gastrointestinal hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda intestinal anjiyoödem raporlanmıştır. Moeksipril hidroklorür için bugüne kadar intestinal anjiyoödem raporlanmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

d⁵) Deri ve derialtı doku hastalıkları

ADE inhibitörleri ile tedavide çok seyrek psoriasiform deri bozulması, fotosensitivite, alopesi ve onkolizis gözlenmiştir.

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

Bugüne kadar doz aşımına ilişkin vaka bildirilmemiştir.

Doz aşımı belirtileri; ciddi hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve renal fonksiyon bozukluklarıdır. Moeksipril hidroklorürün aşırı dozda alınması durumunda tedavi için spesifik bir bilgi yoktur. Tedavi semptomatik ve destekleyici olmalıdır.

Yüksek doz alımından sonra, hastalar yakın gözlem altında tercihen yoğun bakım ünitesinde tutulmalıdırlar. Serum elektrolitleri ve kreatinin düzenli izlenmelidir. Terapötik ölçümler semptomların özellikleri ve ciddiyetine bağlıdır. Yüksek doz alımı yakın zamanda gerçekleşmişse, alımı takiben ilk 1 saat içerisinde, absorban, sodyum sülfat veya gastrik lavaj gibi absorpsiyonu engelleyecek ve eliminasyonu hızlandıracak önlemler uygulanır.

Eğer hipotansiyon gerçekleşirse hastaya sırtüstü yatar pozisyon verilir ve vakit kaybetmeden tuz ve hacim takviyesi uygulanır. Anjiyotensin II ile ve/veya intravenöz katekolamin ile tedavi de göz önünde bulundurulmalıdır. Bradikardi ve yaygın vagal reaksiyonlar atropin uygulanması ile tedavi edilmelidir. Gerekirse pacemaker kullanılabilir. Moeksiprilatin hemodiyaliz ile uzaklaştırılabileceğine dair bir bilgi henüz mevcut değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) İnhibitörü

ATC Kodu: C09AA13

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve kallikrein-kinin sistemi arasındaki etkileşme, hayvanlarda ve insanlarda kan basıncı homeostazı için önemli bir biyokimyasal temel sağlamaktadır. Hipertansiyonda renin-anjiyotensin sistemi (RAS) tarafından oluşturulan normal negatif feedback mekanizması disfonksiyonel hale gelebilir ve sürekli olan hipertansif bir durumla sonuçlanır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri bu sisteme engel olmak, böylece kan basıncını düşürmek amacıyla geliştirilmiştir.

Moeksipril hidroklorür ADE'yi güçlü şekilde inhibe eder, RAS'ın aktif ajanı olan anjiyotensin II oluşumunu engeller ve onun vazokonstriktör ve sodyum-tutucu etkilerinin blokajı ile kan basıncında azalmaya neden olur.

ADE, güçlü vazodilatör etkili bradikinini parçalayan enzim olan kininaz II ile özdeş olduğundan, ADE'nin inhibisyonu sistemik kan basıncında ek olarak azalmaya yol açar. ADE-inhibitörlerinin antihipertansif etkileri ile periferik vasküler dirençte azalma sonucu kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak iş kapasitesinde ve hastanın yaşam kalitesinde artış gözlenir.

Son veriler, ADE-inhibitörlerinin ciddi hipertansiyon ile oluşan kardiyovasküler dokulardaki anormal hücre profilerasyonunu ve hücre metabolizmasını iyileştirdiğini göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Bir önilaç olan moeksipril hidroklorür hızlı bir şekilde absorbe olmaktadır. Moeksiprilin tek veya çoklu dozlarından sonra, moeksipril ve moeksiprilat için farmakokinetik parametreler benzerdir ve doz ile orantılıdır.

Dağılım:

Moeksipril hidroklorür ve moeksiprilat, başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine kısmen bağlanmaktadır. Bu nedenle, moeksipril ve moeksiprilat ile eş zamanlı uygulanan ilaçların, moeksipril ve moeksiprilat bağlanmasını klinik olarak önemli oranda engellenmesi olasılığı yoktur.

Biyotransformasyon:

Moeksipril aktif metaboliti moeksiprilata deesterize olmaktadır. Moeksipril hidroklorürün metabolitleri moeksipril ve moeksiprilatın diketopiperazin türevleri olarak bulunur.

Eliminasyon:

Moeksipril idrar ile, moeksiprilat ise idrar ve feçesle elimine edilmektedir.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Moeksipril hidroklorür ve moeksiprilatın farmakokinetik profili; hafif ile orta düzeyde renal bozukluğu bulunan hastalara (kreatinin klerensi > 40 ml/dak); normal renal fonksiyona sahip hastalara oranla aynı dozajın tavsiye edilmesine imkan verir. Ciddi boyutta renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılması tavsiye edilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, moeksipril hidroklorür ve moeksiprilatın farmakokinetiği normal deneklere oranla büyük ölçüde değişmiştir, fakat moeksiprilatın biyoyararlanımı ve ilacın birikimi ile ilgili olarak moeksipril hidroklorürün aşağı veya yukarı doz ayarlamasına gerek yoktur. Moeksipril hidroklorürün absorpsiyon derecesi, pik plazma düzeyinin (C_{maks}) ve EAA'nin azalması şeklinde besinlerden etkilenmektedir, ancak bu ADE inhibisyonuna etki etmemektedir. hidroklorotiyazid, digoksin, simetidin, varfarin veya nifedipin ile belirgin farmakokinetik ilaç etkileşimleri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut Toksikite:

Hayvanlardaki akut toksisite çalışma bulguları moeksipril hidroklorür ve onun ana metaboliti moeksiprilatın bildirilen klinik kullanım koşulları altında güvenilirliği ile ilgili sorun yaratmamaktadır.

Subakut/Kronik Toksikite:

Sıçanlarda ve köpeklerdeki subakut ve kronik toksisite çalışmaları 12 aya kadar moeksiprilin tekrarlanan oral uygulamasında kalp ve böbrek gibi hedef organlarda gösterilmektedir. Etkiler diğer ADE-inhibitörleri ile kıyaslanabilir ve farmakolojik etkiyi yüksek oranda arttırması ile sonuçlandırılabilir.

Uzun dönemli uygulamanın ardından ilk spesifik olmayan-ilaç yan etki ilişkisi; vücut ağırlığı temel alındığında insanlarda önerilen maksimum günlük toplam dozun 150 katı ile ilişkili doz 75 mg/kg dozunda gözlenmiştir.

Üreme Toksikitesi:

Sıçanlarda ve tavşanlardaki üremenin tüm kısımlarını içeren çalışmalar moeksipril hidroklorürün döllenme, üreme, F1- veya F2 puplarda anormallikler üzerine hiçbir direkt etkisini göstermemiştir.

Mutajenite:

'in vitro' ve 'in vivo' mutajenite çalışmasının sonuçları, insanlar için moeksipril hidroklorürün mutajenite potansiyelinin çok düşük olduğunu göstermiştir.

Kanserojenite:

Sırasıyla 78 ve 104 haftaya kadar olan sıçanlar ve köpeklerdeki uzun-dönem toksisite çalışmaları ve fareler ve sıçanlardaki özel karsinojenite çalışmaları moeksipril hidroklorürün herhangi neoplastijenik özelliği olmadığını göstermiştir. Bu nedenle insanlar için karsinojenik riskin çok düşük olduğu sonucuna varılır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktozmonohidrat, krospovidon, hafif magnezyum oksit, jelatin, magnezyum stearat, metilhidroksipropilselüloz, hidroksipropilselüloz, makrogol 6000(polietilen glikol 6000), titanyumdioksit (E171), ferrik oksit kırmızısı (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru yerde ve ışıktan uzakta saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

UNIVASC, Alu/Alu blisterler içerisinde, 20 film tablet olarak ambalajlanmıştır.

6.6. 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 yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UCB Pharma GmbH

Alfred Nobel Strasse 10 40789 Monheim-Almanya lisansı ile;

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No. 88

55020 – SAMSUN

Tel: (0362) 431 60 45

(0362) 431 60 46

Fax: (0362) 431 96 72

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

03.03.2000 - 193/54

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 03.03.2000

Ruhsat yenileme tarihi : 28.07.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

.../.../...