

**BULA DE MONOPRIL (fosinopril sódico)
10 mg OU 20 mg COMPRIMIDOS**

BRISTOL-MYERS SQUIBB

MONOPRIL®

fosinopril sódico

comprimidos

APRESENTAÇÃO

MONOPRIL 10 mg é apresentado em cartuchos com 16 ou 30 comprimidos.

MONOPRIL 20mg é apresentado em cartuchos com 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **MONOPRIL 10 mg** ou **20 mg** contém 10 mg ou 20 mg de fosinopril sódico, respectivamente.

Ingredientes inativos: lactose, celulose microcristalina, crospovidona, povidona e estearil fumarato de sódio.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: **MONOPRIL** age no organismo promovendo a redução da pressão arterial nos pacientes que sofrem de hipertensão, **MONOPRIL** também tem ação nos casos de insuficiência cardíaca.

Cuidados de armazenamento: Este medicamento deve ser protegido da umidade e conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Evitar exposição prolongada em temperaturas acima de 30°C.

Prazo de validade: 24 meses.

Gravidez e lactação: O uso de **MONOPRIL** não é recomendado para gestantes e mulheres em fase de amamentação, pois o produto atravessa a barreira placentária e é eliminado em pequena quantidade pelo leite materno. Os riscos da exposição intra-uterina devem ser considerados durante todo o período de gestação (vide **ADVERTÊNCIAS**).

O uso de **MONOPRIL** durante a gravidez pode causar problemas ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se esta amamentando.

Cuidados de administração: O tratamento com **MONOPRIL** deve ser iniciado sob cuidadosa supervisão de seu médico, já que é necessário levar-se em consideração tratamentos prévios

com outros medicamentos anti-hipertensivos ou diuréticos e outras circunstâncias clínicas.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento: A interrupção de **MONOPRIL** fará com que o paciente hipertenso volte às condições prévias ao tratamento.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: Provavelmente devido ao fato de a enzima conversora da angiotensina (ECA) ser essencial para a degradação da bradicinina endógena, os pacientes recebendo inibidores da ECA, incluindo o fosinopril, estão sujeitos a uma diversidade de efeitos adversos, conforme segue:

- relativamente leves a moderados: tontura, tosse, hipotensão, náuseas, vômito, diarreia, dor no peito, hipotensão ortostática, palpitações, erupções cutâneas, fraqueza e angina pectoris;
- graves: inchaço na região da cabeça e do pescoço acompanhado de urticária, inchaço de mucosa intestinal, reações anafiláticas, diminuição no número de glóbulos brancos do sangue (basófilos, eosinófilos e neutrófilos), morbidade e mortalidade fetal e neonatal, insuficiência hepática.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: A administração concomitante com alimentos não interfere significativamente com a resposta clínica. A absorção deste medicamento pode ser prejudicada na presença de antiácidos. É aconselhável um intervalo de duas horas após o antiácido para usar este medicamento. Este medicamento pode ser associado a outras medicações, porém esta associação deve ser prescrita por médico.

Não utilizar substituto de sal contendo potássio, sem antes consultar seu médico.

Pacientes que utilizam hipoglicemiantes orais e/ou insulina juntamente com **MONOPRIL** devem monitorar com maior frequência os níveis de glicose no sangue, devido à possibilidade de ocorrer hipoglicemia.

O uso concomitante de alopurinol e **MONOPRIL** pode ocasionar reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens Johnson, erupções cutâneas).

O uso concomitante de alisquireno e inibidores da ECA pode ocasionar hipercalcemia.

O uso concomitante de ciclosporina e **MONOPRIL** pode ocasionar disfunção renal aguda.

O uso concomitante de inibidores da ECA e anti-inflamatórios não esteroidais pode ocasionar uma diminuição dos efeitos anti-hipertensivos.

Contra-indicações: **MONOPRIL** é contra-indicado para pacientes hipersensíveis ao fosinopril, a outros inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) ou a qualquer outro componente de sua formulação.

Precauções: A queda abrupta da pressão arterial é mais provável que ocorra em pacientes em tratamento com diuréticos ou sob dieta rigorosa de sal ou desidratados, caracterizada por visão turva, tontura e sensação de desfalecimento. Nestas situações o paciente deverá ser colocado deitado e o médico avisado imediatamente.

Hipotensão ou desmaios podem, eventualmente, ser causa para descontinuação da terapia.

Os pacientes devem ser questionados para história anterior de edema da face, extremidades, lábios, língua, glote ou laringe, acompanhado de urticária. Se houver alguma suspeita de que o paciente possa ter edema transitório, o tratamento com **MONOPRIL** não deve ser efetuado. Observar cuidadosamente quaisquer sinais ou sintomas do tipo: inchaço da face, olhos, lábios,

língua, garganta e extremidades, dificuldade de deglutição ou respiração e rouquidão. Nestes casos, interromper a terapia e procurar imediatamente cuidados médicos.

Relatar imediatamente quaisquer sinais de infecção (por exemplo: faringite, febre).

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

MONOPRIL (fosinopril sódico) é o sal sódico de fosinopril, o pró-fármaco estérico do fosinoprilato, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA). Os ingredientes inativos: lactose, celulose microcristalina, crospovidona, povidona e estearil fumarato de sódio.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

O fosinopril, um pró-fármaco estérico, é hidrolisado por estearases para sua forma farmacologicamente ativa, o fosinoprilato. O fosinopril impede a conversão de angiotensina I para a substância vasoconstritora angiotensina II. A redução de angiotensina II leva a uma diminuição da atividade vasopressora e da secreção de aldosterona. A diminuição da secreção de aldosterona pode resultar em um pequeno aumento de potássio sérico (média = 0,1 mEq/L) juntamente com perda de sódio e fluidos.

A inibição da ECA também interfere na degradação da bradicinina, um potente peptídeo vasodilatador, que pode contribuir para o efeito anti-hipertensivo; o fosinopril tem um efeito terapêutico em pacientes com hipertensão por renina baixa.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, os efeitos benéficos de **MONOPRIL** parecem resultar principalmente da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona; a inibição da ECA resulta em decréscimo da pré-carga e pós-carga.

Farmacocinética e Metabolismo

Após a administração oral de **MONOPRIL**, a extensão da absorção do fosinopril é de 30 - 40%.

O fosinopril é hidrolisado por estearases, principalmente no fígado, para o fosinoprilato, forma farmacologicamente ativa. O grau de conversão de fosinopril a fosinoprilato pode estar reduzido em pacientes com insuficiência hepática; entretanto, a extensão desta conversão é constante. O tempo para atingir os picos de concentração plasmática de fosinoprilato é aproximadamente 3 horas, independente da dose administrada de fosinopril. Após a administração de doses orais únicas e múltiplas, os parâmetros farmacocinéticos (C_{máx.}, AUC) são diretamente proporcionais à dose administrada de fosinopril.

O fosinoprilato se liga às proteínas plasmáticas em grandes proporções ($\geq 95\%$), mas possui uma ligação desprezível a componentes celulares sanguíneos.

Estudos em animais indicam que fosinopril e fosinoprilato não atravessam a barreira hematoencefálica, mas o fosinoprilato atravessa a placenta de animais prenhes.

Após administração intravenosa, o fosinoprilato é eliminado pelo fígado e rim em proporções quase iguais. Em pacientes hipertensos com funções hepática e renal normais, que tomaram doses repetidas de fosinopril, o $t_{1/2}$ efetivo para acúmulo de fosinoprilato foi em média de 11,5 horas. Em pacientes com insuficiência cardíaca o $t_{1/2}$ efetivo foi de 14 horas.

O fosinopril não é muito dialisável. O "clearance" de fosinoprilato por hemodiálise e diálise peritoneal é, em média, de 2% e 7%, respectivamente, dos "clearances" de uréia.

Em pacientes com insuficiência renal ("clearance" de creatinina $< 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$), o "clearance" corporal total de fosinoprilato é aproximadamente metade daquele em pacientes com função renal normal, enquanto que a absorção, a biodisponibilidade e a ligação às proteínas não são apreciavelmente alteradas. O "clearance" do fosinoprilato não é influenciado apreciavelmente pelo grau de insuficiência renal, porque a eliminação renal diminuída é compensada pela eliminação hepatobiliar aumentada. Um aumento modesto dos níveis plasmáticos de AUC (menor do que duas vezes em relação a pacientes normais) foi observado em pacientes com vários graus de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal terminal ("clearance" de creatinina $< 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Em pacientes com insuficiência hepática (cirrose alcoólica ou biliar), a extensão da hidrólise do fosinopril não é reduzida apreciavelmente, embora a taxa de hidrólise possa ser retardada; o "clearance" corporal total aparente do fosinoprilato é aproximadamente metade daquele em pacientes com função hepática normal.

Farmacodinâmica

Hipertensão: **MONOPRIL** abaixou a pressão sanguínea em 1 hora. O pico de redução da pressão arterial foi atingido 2 - 6 horas após a dosagem e o efeito anti-hipertensivo persistiu por 24 horas.

A pressão sanguínea é reduzida na mesma extensão em ambas as posições, supina e em pé. Efeitos ortostáticos e taquicardia são infreqüentes mas podem ocorrer em pacientes que são sal e/ou volume depletados.

A redução na pressão sanguínea pode ser progressiva, de forma que várias semanas de terapia podem ser necessárias para se alcançar o efeito terapêutico máximo. Os efeitos de fosinopril e diuréticos tiazídicos são aditivos na redução da pressão sanguínea.

Insuficiência Cardíaca: Em um estudo duplo-cego, controlado, entre pacientes com insuficiência cardíaca tratados com diuréticos e com ou sem digoxina, a dose inicial de **MONOPRIL** resultou em um decréscimo agudo da pressão da parede capilar pulmonar (pré-carga) e moderado, da pressão sanguínea arterial e resistência vascular sistêmica (pós-carga). Doses únicas diárias de **MONOPRIL** mantiveram os efeitos hemodinâmicos positivos durante as 24 horas de intervalo de dosagem entre os pacientes que completaram 10 semanas de tratamento. Além disso, a taxa cardíaca diminuiu em relação ao basal e o índice de parada cardíaca aumentou, apesar da pressão de enchimento ventricular esquerdo ter se reduzido. Não se observou taquifilaxia.

O fosinopril melhorou a tolerância ao exercício em 24 horas em 2 estudos controlados com placebos de até 6 meses de duração (271 pacientes com insuficiência cardíaca tratados 1

vez/dia com **MONOPRIL**), incluindo um estudo no qual os pacientes não foram tratados concomitantemente com digoxina. Manifestações clínicas de insuficiência cardíaca também melhoraram, como indicam o número de saídas do estudo (redução do risco de 66%, $p < 0,001$) ou o número de internações devido à piora da insuficiência cardíaca (redução do risco 66%, $P = 0,001$). **MONOPRIL** reduziu a necessidade de um diurético adicional para controlar os sintomas de insuficiência cardíaca. A gravidade da insuficiência cardíaca diminuiu, como indicam as alterações favoráveis da classificação da New York Heart Association e pelos sintomas de insuficiência cardíaca, incluindo dispnéia e fadiga.

INDICAÇÕES

Hipertensão: **MONOPRIL** é indicado para o tratamento da hipertensão. Pode ser usado isolado ou em combinação com outro agente anti-hipertensivo (diuréticos tiazídicos).

Insuficiência Cardíaca: **MONOPRIL** é indicado para o tratamento de insuficiência cardíaca associado a um diurético tiazídico ou de alça. Nestes pacientes fosinopril melhora os sintomas e a tolerância a exercícios, reduz a gravidade de insuficiência cardíaca, e diminui a frequência de internação por insuficiência cardíaca.

CONTRA-INDICAÇÕES

MONOPRIL é contra-indicado em pacientes que são hipersensíveis ao fosinopril, a qualquer outro inibidor da enzima conversora de angiotensina ou qualquer outro componente da formulação de **MONOPRIL**.

ADVERTÊNCIAS

Reações de Anafilaxia e outras Possivelmente Relacionadas

Provavelmente devido ser a enzima conversora da angiotensina essencial para a degradação da bradicinina endógena, os pacientes recebendo inibidores da ECA, incluindo o fosinopril, estão sujeitos a uma diversidade de efeitos adversos, variando de relativamente leves, como tosse (vide **PRECAUÇÕES**), a graves, como os seguintes:

Angioedema de Cabeça e Pescoço: Angioedema envolvendo as extremidades, face, lábios, membranas mucosas, língua, glote ou laringe foi relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o fosinopril. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe, pode ocorrer obstrução das vias aéreas e ser fatal. Deve-se suspender o uso de **MONOPRIL** imediatamente. Terapia de emergência, incluindo (mas não necessariamente limitada) a administração subcutânea de solução de epinefrina 1:1000, deve ser instituída imediatamente. Edema da face, membranas mucosas da boca, lábio e extremidades têm melhorado geralmente com a descontinuação de fosinopril; alguns casos necessitam de terapia médica.

Angioedema Intestinal: Angioedema intestinal foi relatado raramente em pacientes tratados com inibidores da ECA. Estes pacientes apresentaram dor abdominal (com ou sem náusea ou vômito); em alguns casos sem história anterior de angioedema facial e com níveis de esterase C-1 normais. O angioedema foi diagnosticado por procedimentos como ultrassonografia ou varredura CT abdominais, ou em cirurgia, e os sintomas foram resolvidos após o término da administração do inibidor da ECA. Angioedema intestinal deve ser incluído no diagnóstico diferencial de pacientes que fazem uso de inibidores da ECA e apresentam dor abdominal.

Reações Anafiláticas durante dessensibilização: Dois pacientes sob tratamento com outro

inibidor da ECA, o enalapril, submetendo-se a um tratamento de dessensibilização com veneno de hymenoptera, sofreram reações anafiláticas com risco de vida. Nestes mesmos pacientes, as reações foram evitadas quando a administração do inibidor da ECA foi temporariamente interrompida, mas elas reapareceram quando de uma nova administração. Portanto, cuidado é necessário em pacientes tratados com inibidores da ECA e sob tais procedimentos de dessensibilização.

Reações Anafiláticas durante diálise de alto fluxo/exposição a membranas de aférese lipoprotéica: Relatou-se reações anafiláticas em pacientes hemodialisados com membranas de diálise de alto fluxo. Reações anafiláticas também têm sido relatadas em pacientes sob aférese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano. Nestes pacientes, deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma diferente classe de medicamentos.

Neutropenia / Agranulocitose:

Relata-se raramente, que os inibidores da ECA causam agranulocitose e depressão da medula; isto ocorre com maior frequência em pacientes com insuficiência renal, especialmente aqueles que sofrem também de doença vascular do colágeno, tal como lupus eritematoso sistêmico ou escleroderma. Monitoração da contagem de glóbulos brancos deve ser considerada em tais pacientes.

Hipotensão:

MONOPRIL tem, raramente, sido relacionado com hipotensão em pacientes com hipertensão não complicada. Assim como com outros inibidores da ECA, é mais provável que ocorra hipotensão sintomática em pacientes sal/volume depletados assim como aqueles sob terapia diurética prolongada e / ou restrição de sal na dieta ou aqueles sob diálise renal. A depleção de volume e/ou sal deverá ser corrigida antes de se iniciar a terapia com fosinopril. Uma resposta hipotensiva transitória não é contra-indicação para doses adicionais que podem ser administradas sem dificuldade após a reposição de volume e/ou sal.

Nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem insuficiência renal associada, a terapia com inibidor da ECA pode provocar hipotensão excessiva, que pode estar associada com oligúria ou azotemia e, raramente, com insuficiência renal aguda e morte. Em tais pacientes, a terapia com **MONOPRIL** deve ser iniciada sob cuidadosa supervisão médica; eles deverão ser acompanhados rigorosamente durante as primeiras 2 semanas de tratamento e sempre quando a dose de fosinopril ou do diurético for aumentada. Consideração deve ser dada na redução da dose de diuréticos em pacientes com pressão sanguínea normal ou baixa, que tenham sido tratados vigorosamente com diuréticos ou que são hiponatrêmicos.

A hipotensão não é por si só razão para a descontinuidade do fosinopril. Algum decréscimo da pressão arterial sistêmica é uma observação comum e desejável no início do tratamento da insuficiência cardíaca com **MONOPRIL**. O grau da queda de pressão é maior no início do tratamento; este efeito se estabiliza em 1 ou 2 semanas e geralmente retorna aos níveis de pré-tratamento sem a redução da eficácia terapêutica.

Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal

Quando usados na gravidez, os inibidores da ECA podem causar danos ao desenvolvimento e mesmo morte fetal. Quando a gravidez for detectada, **MONOPRIL** deve ser o quanto antes descontinuado.

Insuficiência Hepática

Raramente, os inibidores da ECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e morte (algumas vezes). Os mecanismos desta síndrome não são conhecidos. Pacientes recebendo inibidores da ECA que desenvolveram icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas devem descontinuar o

tratamento com inibidores da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

PRECAUÇÕES

Gerais

Insuficiência Renal

Em pacientes hipertensos com estenose da artéria renal em um ou ambos os rins, podem ocorrer aumentos da uréia no sangue e creatinina no soro durante o tratamento com inibidores da ECA. Esses aumentos são normalmente reversíveis a partir da descontinuação da terapia. Em tais pacientes, a função renal deverá ser monitorada durante as primeiras semanas de terapia.

Alguns pacientes hipertensos sem nenhuma doença renal vascular aparente pré-existente desenvolveram aumentos da uréia do sangue e creatinina sérica, geralmente mínimas ou transitórias, quando fosinopril foi dado concomitantemente com um diurético. Isto é mais provável de acontecer em pacientes com insuficiência renal pré-existente. Redução da dosagem do **MONOPRIL** pode ser necessária.

Em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave nos quais a função renal depende da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o tratamento com inibidores da ECA pode estar associado com oligúria e / ou azotemia progressiva e raramente com insuficiência renal aguda e /ou morte.

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática podem desenvolver níveis plasmáticos elevados de fosinopril inalterado. Num estudo com pacientes com cirrose alcoólica ou biliar, o "clearance" corporal total aparente do fosinoprilato era menor e a AUC plasmática, aproximadamente o dobro.

Hipercalcemia

Elevações do potássio sérico foram observadas em alguns pacientes tratados com inibidores da ECA, inclusive o fosinopril. Os pacientes que podem desenvolver hipercalcemia incluem aqueles com insuficiência renal, diabetes mellitus e aqueles em tratamento concomitante com diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos do sal contendo potássio, ou outras drogas associadas com aumentos de potássio sérico (p.ex.: heparina).

Tosse

Relatou-se tosse com o uso de inibidores da ECA, inclusive com o fosinopril. Caracteristicamente, esta não é produtiva ou persistente e desaparece após a descontinuação da terapia. A tosse induzida por inibidor da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Cirurgia/Anestesia

Em pacientes submetidos à cirurgia ou durante anestesia com agentes que produzem hipotensão, o fosinopril pode aumentar a resposta hipotensora.

Interações com Testes Laboratoriais

O fosinopril pode acarretar em um doseamento erroneamente diminuído dos níveis séricos de digoxina com testes utilizando o método de absorção com carvão. Outros kits que utilizam o método do tubo revestido com anticorpos podem ser usados no lugar daquele. A terapia com **MONOPRIL** deve ser interrompida alguns dias antes de efetuar o teste funcional da paratireóide.

Gravidez

O uso de inibidores da ECA durante a gravidez tem sido associado com dano fetal e neonatal, e morte. Quando a gravidez for detectada, **MONOPRIL** deve ser o quanto antes descontinuado. (vide **ADVERTÊNCIAS - Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal**).

Categoria de risco D

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Mães Lactantes

O fosinopril é detectável no leite materno. Devido ao potencial de sérias reações adversas em lactentes originadas do **MONOPRIL**, uma decisão deve ser tomada entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a droga, levando em consideração a importância do **MONOPRIL** para a terapia materna.

Uso Geriátrico

Do total de pacientes tratados com fosinopril em estudos clínicos nenhuma diferença global na eficácia ou segurança foi observada entre pacientes idosos (65 anos ou mais) e pacientes mais jovens; entretanto a maior sensibilidade de alguns dos indivíduos mais idosos não pode ser excluída.

Uso Pediátrico

A segurança e eficácia em crianças não foi estabelecida.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos: Antiácidos (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona) podem diminuir a absorção de fosinopril. Sendo assim, se a administração concomitante desses agentes for indicada, a dosagem deverá ser separada por 2 horas.

Lítio: Aumento nos níveis de lítio sérico e risco de toxicidade do lítio foram relatados em pacientes recebendo inibidores da ECA concomitante com lítio. **MONOPRIL** e lítio devem ser co-administradas com precaução e recomenda-se monitoração freqüente dos níveis séricos de lítio.

Inibidores da Síntese de Prostaglandina Endógena: Relata-se que a indometacina pode reduzir o efeito anti-hipertensivo de outros inibidores da ECA, especialmente nos casos de pacientes hipertensos por renina baixa. Outros agentes antiinflamatórios não-esteroidais (p.ex: ácido acetilsalicílico) podem ter um efeito similar.

Diuréticos: Pacientes sob diuréticos e especialmente aqueles em que a terapia foi instituída recentemente, bem como também aqueles sob dieta restritiva de sal rigorosa ou diálise, podem ocasionalmente experimentar uma redução excessiva da pressão sanguínea, geralmente dentro de 1 hora após a administração da dose inicial de **MONOPRIL**.

Suplementos de Potássio e Diuréticos Pouparadores de Potássio: Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno e outros) ou suplementos de potássio podem aumentar o risco de hipercalemia. Desta forma, se o uso concomitante de tais agentes é indicado, devem ser administrados com cautela e o potássio sérico do paciente deverá ser monitorado com freqüência.

Hipoglicemiantes orais e/ou insulina: Pacientes que utilizam **MONOPRIL** concomitantemente com hipoglicemiantes orais e/ou insulina devem ser alertados quanto à possibilidade de ocorrer hipoglicemia durante o tratamento. Nestes casos, recomenda-se que os níveis de glicemia sanguínea sejam monitorados com maior freqüência.

Alopurinol: O uso concomitante de alopurinol e MONOPRIL pode ocasionar reações de hipersensibilidade (síndrome de Stevens Johnson, erupções cutâneas).

Alisquireno: O uso concomitante de alisquireno e inibidores da ECA pode ocasionar hipercalemia.

Ciclosporina: O uso concomitante de ciclosporina e MONOPRIL pode ocasionar disfunção renal aguda.

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINES): O uso concomitante de inibidores da ECA e AINES pode ocasionar uma diminuição dos efeitos anti-hipertensivos do fosinopril.

Com Outros Agentes: A biodisponibilidade do fosinopril livre não foi alterada pela co-administração do fosinopril com ácido acetilsalicílico, clortalidona, cimetidina, digoxina, hidroclorotiazida, metoclopramida, nifedipina, propranolol, propantelina ou varfarina.

REAÇÕES ADVERSAS

Hipertensão

Em estudos clínicos controlados por placebo (633 pacientes tratados com fosinopril), a duração usual do tratamento foi de 2 a 3 meses. As descontinuações devido a qualquer evento adverso clínico ou Laboratorial representaram 3,3% dos pacientes tratados com fosinopril e 1,2% dos pacientes tratados com placebo, respectivamente.

Durante os estudos clínicos com **MONOPRIL**, a incidência de eventos adversos em idosos (65 anos ou mais) foi similar a de pacientes jovens.

Reações adversas clínicas * em estudos de hipertensão controlados por placebo

SISTEMA ORGÂNICO/EVENTO	Incidência, independente de atribuição (descontinuação)		Incidência atribuída à terapia	
	fosinopril	Placebo	fosinopril	Placebo
	n=633 (A)	N=172 (B)	n=633 (C)	n=172 (D)
Geral				
Fadiga	4,1 (0,6)	2,9	1,6	1,2
Dor no peito	1,9 (0,3)	1,2	0,3	0,6
Edema	1,6 (0,0)	2,4	0,4	0,0
Infecção viral	1,3 (0,2)	0,6	0,0	0,0
Dor	1,1 (0,0)	0,6	0,2	0,0
Cardiovascular				
Distúrbios rítmicos/ palpitações	1,8 (0,2)	1,2	1,0	0,0
Dermatológico				
Erupção	2,2 (0,0)	0,0	0,7	0,0
Gastrointestinal				
Náusea/vômito	4,3 (0,5)	2,9	1,3	0,6
Diarréia	4,1 (0,5)	2,9	1,6	1,7
Dor abdominal	2,0 (0,3)	2,4	1,1	0,6
Azia	1,9 (0,0)	0,6	0,8	0,0

Musculatura esquelética/ tecido conjuntivo				
Dor muscular	6,0 (0,2)	3,5	0,9	0,0
Mialgia	2,8 (0,2)	1,8	0,7	0,6
Sistema nervoso				
Cefaléia	8,4 (0,9)	11,0	3,5	3,5
Tontura	3,8 (0,0)	1,2	1,6	0,0
Mudança de humor **	2,7 (0,7)	1,8 (1,2)	1,0	1,2
Parestesia	1,6 (0,0)	0,0	0,6	0,0
Distúrbios do sono	1,4 (0,2)	0,6	0,2	0,6
Respiratório				
Tosse	7,1 (0,2)	3,5	1,6	0,0
Anormalidades do sinus	4,6 (0,0)	2,9	0,0	0,0
Infecção do trato resp. superior	4,1 (0,0)	4,7	0,0	0,0
Rinite	3,8 (0,0)	2,9	0,2	0,0
Faringite	3,9 (0,2)	1,7	0,5	0,0
Sentidos				
Distúrbios oculares, outros	1,6 (0,0)	1,2	0,0	0,6
Alterações do paladar	1,6 (0,0)	0,0	1,6	0,0
Distúrbios da visão	1,0 (0,0)	1,2	0,5	0,0
Urogenital				
Micção anormal ***	1,3 (0,0)	1,2	0,5	0,0
Disfunção sexual	1,7 (0,4)	1,2 (0,6)	1,2	1,2

* Sem diferença significativa entre os grupos de tratamento com **MONOPRIL** e placebo.

** Inclui estresse e nervosismo.

*** Inclui alterações na frequência urinária, poliúria e oligúria.

Outras reações adversas clínicas relatadas com o uso de fosinopril e outros inibidores da ECA estão listados a seguir, por sistema orgânico:

Geral: fraqueza, febre, hiperidrose, equimose.

Cardiovascular: parada cardíaca, angina/infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, crises hipertensivas, taquicardia, rubor, doença vascular periférica.

Hipotensão, hipotensão ortostática e síncope ocorreram em 0,1, 1,5 e 0,2%, respectivamente, dos pacientes tratados com fosinopril. A hipotensão ou síncope foi a razão da descontinuidade da terapia em 0,3% dos pacientes.

Dermatológico: prurido, dermatite, urticária.

Endócrino/ Metabólico: gota.

Gastrointestinal: hemorragia, pancreatite, hepatite, inchaço da língua, disfagia, lesões orais, distensão abdominal, alterações de apetite/ peso, constipação, flatulência, boca seca.

Hematológico: linfadenopatia.

Musculatura Esquelética: artrite.

Nervoso/ Psiquiátrico: distúrbios do equilíbrio, de memória, sonolência, confusão.

Respiratórias: dispnéia, broncoespasmo, pneumonia, congestão pulmonar, laringite, rouquidão, epistaxe.

Um complexo sintomático de tosse, broncoespasmo e eosinofilia foi observado em dois pacientes tratados com fosinopril.

Sentidos: tinnitus, dor-de-ouvido.

Urogenital: insuficiência renal, distúrbios da próstata.

Anormalidades de Testes Laboratoriais: hipercalemia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia e aumento dos níveis séricos de transaminases, LDH, fosfatase alcalina e bilirrubina (testes da função hepática).

Insuficiência Cardíaca

As reações adversas clínicas provável ou possivelmente relacionadas com a terapia, ou de correlação incerta, que ocorreram em pelo menos 1% dos pacientes tratados com fosinopril nos estudos clínicos controlados por placebo, estão mostradas na tabela a seguir.

Reações adversas* em estudos clínicos de Insuficiência Cardíaca, controlados por placebo

	fosinopril (n=361) incidência (%) (descontinuação)	PLACEBO (n=373) incidência (%) (descontinuação)
tontura	11,9 (0,6)	5,4 (0,3)
tosse	9,7 (0,8)	5,1 (0,0)
hipotensão	4,4 (0,8)	0,8 (0,0)
náusea/vômito	2,2 (0,6)	1,6 (0,3)
diarréia	2,2 (0,0)	1,3 (0,0)
dor no peito (não-cardíaco)	2,2 (0,0)	1,6 (0,0)
hipotensão ortostática	1,9 (0,0)	0,8 (0,0)
palpitações	1,4 (0,3)	0,8 (0,0)
erupções	1,4 (0,3)	2,1 (0,3)
fraqueza	1,4 (0,3)	0,5 (0,0)
angina pectoris	1,1 (0,3)	1,1 (0,0)

* Sem diferença significativa entre os grupos de tratamento com fosinopril e com placebo.

Outros eventos adversos clínicos provável ou possivelmente relacionados com a terapia, ou de correlação incerta, que ocorreram em 0,4% a 1,0% (exceto quando mencionado) dos pacientes tratados com fosinopril nos estudos clínicos controlados (n=516) e de menor frequência, casos clinicamente significativos, listados por sistema orgânico, incluem:

Geral: febre, ganho de peso, hiperidrose.

Cardiovascular: morte súbita, parada respiratória, choque (0,2%), distúrbios do ritmo cardíaco, edema periférico, hipertensão, síncope, distúrbios de condução.

Dermatológico: prurido.

Endócrino/Metabólico: gota, disfunção sexual.

Gastrointestinal: diminuição do apetite, boca seca, constipação, flatulência.

Imunológico: angioedema (0,2%)

Musculatura Esquelética: mialgia, fraqueza nas extremidades.

Nervoso/Psiquiátrico: derrame cerebral, ataque isquêmico transitório, depressão, parestesia, vertigem, alteração do comportamento, tremor.

Respiratório: rinite, sinusite, traqueobronquite, dor no peito pleurítica.

Sentidos: distúrbios da visão e do paladar.

Urogenital: micção anormal.

A incidência de eventos adversos em idosos (≥ 65 anos) foi semelhante a dos pacientes jovens.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dosagem deve ser individualizada.

Hipertensão: O início da terapia requer considerações sobre tratamentos recentes com drogas anti-hipertensivas, extensão da elevação da pressão sanguínea, restrições de sal e/ou fluido, e

outras circunstâncias clínicas. Se possível, descontinuar o regime prévio com drogas anti-hipertensivas dias antes de iniciar a terapia com **MONOPRIL**.

A dose inicial recomendada de **MONOPRIL** é 10 mg uma vez ao dia. A terapia deve ser ajustada de acordo com a resposta da pressão arterial. A variação de dosagem usual é 10-40 mg, uma vez ao dia. Se a pressão arterial não for adequadamente controlada com **MONOPRIL** isolado, pode ser adicionado um diurético.

Se **MONOPRIL** for administrado em pacientes que continuam em tratamento com diurético, a terapia deve ser iniciada sob cuidadosa supervisão médica por várias horas até que a pressão sanguínea tenha se estabilizado. Para reduzir a probabilidade de ocorrência de hipotensão, o diurético deverá ser descontinuado dois ou três dias antes do início da terapia com **MONOPRIL**.

Insuficiência Cardíaca: A dose inicial recomendada de **MONOPRIL** é de 10 mg uma vez ao dia. A terapia deve ser iniciada sob rigorosa supervisão médica. Se a dose inicial de **MONOPRIL** for bem tolerada, a dose pode ser titulada semanalmente, de acordo com a resposta clínica, até 40 mg uma vez ao dia. A ocorrência de hipotensão após a dose inicial não impede uma titulação de dose cuidadosa com **MONOPRIL** após correção efetiva da hipotensão. **MONOPRIL** deve ser usado associado a um diurético.

Para Pacientes Hipertensos com Insuficiência Cardíaca e com Insuficiência Renal ou Hepática: Devido à dupla via de excreção do fosinoprilato, uma redução de dosagem normalmente não se faz necessária em pacientes com insuficiência renal ou hepática.

SUPERDOSAGEM

Nenhuma informação específica está disponível sobre o tratamento da superdosagem com **MONOPRIL**. O tratamento deve ser sintomático e de suporte. A terapia com **MONOPRIL** deve ser descontinuada e o paciente deve ser monitorado rigorosamente. Sugere-se medidas que envolvam indução de emese e/ ou lavagem gástrica, e correção de hipotensão pelos procedimentos estabelecidos.

O fosinoprilato é pouco removido do corpo por hemodiálise ou diálise peritoneal.

PACIENTES IDOSOS

Dentre os pacientes que receberam fosinopril nos estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais em eficácia e segurança entre os pacientes com 65 anos ou mais e pacientes jovens, entretanto, maior sensibilidade em alguns pacientes idosos não pode ser descartada.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Este produto deve ser guardado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Evitar exposições prolongadas em temperaturas acima de 30°C. Proteger da umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

nº do lote, data de fabricação e validade: vide cartucho.

Reg. MS 1.0180.0250

Dra. Tathiane Aoqui de Souza
CRF-SP: 26.655

BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA SA.
R. Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira



04/03/09