

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MONOZIDE™  
МОНОЗИД

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Предложено към  
разрешение за употреба № 11402/16.08.04

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

680/02.08.05 *М. М. М. М.*

Всяка таблетка съдържа 10 mg/20mg fosinopril sodium и 12,5 mg hydrochlorothiazide.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

MONOZIDE™ е показан за лечение на хипертония при пациенти, при които лечението с фозиноприл не е достатъчно.

#### 4.2. Дозировка и начин на употреба

Таблетките могат да се приемат независимо от храненето. Дневната доза се приема сутрин с малко количество течност.

#### Възрастни и пациенти в напреднала възраст

Обичайната доза е една таблетка 10 mg fosinopril/12.5 mg HCTZ или 20 mg fosinopril/12.5 mg HCTZ.

#### Бъбречно увреждане

При пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс > 30 ml/min) дозата е 10/12.5 mg (1 x 1 таблетка дневно). При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) не се препоръчва лечение с MONOZIDE™ (виж "Противопоказания").

#### Чернодробно увреждане

При пациенти с нарушена чернодробна функция не се налага промяна на дозата (виж "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

Във всеки случай, при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция, поддържащата доза е възможно най-ниска.



### 4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към фозиноприл или някое от помощните вещества, тиазидни диуретици, сулфонамиди;
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с приема на АСЕ-инхибитори (виж "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба");
- Стеноза на бъбречната артерия (двустранина или при наличието на един бъбрек);
- Състояние след бъбречна трансплантация;
- Тежко бъбречно увреждане ((креатининов клирънс < 30 ml/min), анурия ( виж "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба")
- Бременност и кърмене (виж т. 4.6.)
- Деца и юноши : Безопасността и ефикасността при деца и юноши под 18 год. не е установена.

Едновременната употреба на фозиноприл и провеждането на диализно лечение с помощта на високо-пропускливи мембрани от polyacrylnitril-metallysulphonate (например "AN 69") или лечение на тежка хиперхолестеролемия под формата на LDL-алфереза с абсорбция на декстран сулфат, води до опасност от анафилактични реакции (от реакции на свръхчувствителност до шок). Ето защо тези комбинации трябва да се избягват.

### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

#### Хипотония

Особено при пациенти с изчерпани количества соли и/или течности (например повръщане/диария, лечение с диуретици, ограничаване на солите, диализа) или с тежка хипертония, в началото на лечението може да възникне симптоматична хипотония. Ето защо преди започване на лечението всички загуби на соли или течности трябва да се компенсират.

При пациенти с исхемично сърдечно заболяване или цереброваскуларно нарушение, значителното понижаване на артериалното налягане може да доведе до миокарден инфаркт или до цереброваскуларен инцидент.

Лечението с АСЕ-инхибитори може да доведе до тежка (крайна) хипотония при пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без бъбречна недостатъчност, която може да бъде придружена с олигурия, азотемия или в редки случаи остра бъбречна недостатъчност и смърт. При тези пациенти лечението трябва да започне, само под строг лекарски контрол. Тази група пациенти трябва да бъдат често проследявани през първите две седмици от началото на лечението и в случай на повишаване на дозата.

При поява на хипотония пациента трябва да се постави в легнало положение. Ако е необходимо се вливат солеви разтвори. След възстановяване на ефективния кръвен обем и налягане, лечението с фозиноприл може да продължи, като трябва да се обмисли възможността за намаляване на дозата.

#### Ангиоедем

Съобщени са случаи на поява на ангиоедем. При засягане на езика, глотиса или ларинкса, може да настъпи фатална обструкция на дихателните пътища. В случай на ларингеален стридор или развитие на ангиоедем в областта на устните, лигавицата,



езика, глотиса или крайниците, приема на фозиноприл трябва незабавно да се спре и без отлагане да започне съответно лечение. В случай на засягане на езика, глотиса или ларинкса, предполагащо обструкция на дихателните пътища, съответното лечение трябва да започне незабавно, като например назначаването на адреналин, последвано от системно въвеждане на глюкокортикоид.

Необходимо е повишено внимание при пациенти на десензибилизиращо лечение, след ухапване от насекоми.

При пациенти на десензибилизиращо лечение, насочено срещу определени отрови (например при ужилване от пчели или оси) и едновременно лечение с АСЕ-инхибитори, са наблюдавани живото-застрашаващи анафилактични реакции. При тези пациенти, тези реакции са били избегнати, когато лечението с АСЕ-инхибиторите е било временно преустановено, но те са се появили отново при връщане към лечението по невнимание.

### **Бъбреци**

Необходимо е проследяване на бъбречната функция преди и по време на лечението. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), приемащи фозиноприл и изискващи едновременно диуретично лечение, се препоръчват бримкови диуретици (например furosemide). MONOZIDE™ е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна дисфункция. При пациенти със сърдечна и бъбречна недостатъчност, първите 2 седмици от лечението с MONOZIDE™ трябва да се проведат под строг лекарски контрол, тъй като АСЕ-инхибиторите или тиазидните диуретици могат да доведат до тежка (крайна) хипотония, свързана с олигурия, азотемия и в редки случаи остра бъбречна недостатъчност или смърт.

### **Черен дроб**

Тиазидите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция или прогресиращо чернодробно заболяване, тъй като малки промени в електролитите и обема на течностите могат да доведат до чернодробна кома. Има съобщения за чернодробни увреждания, понякога фатални, при лечение с АСЕ-инхибитори. При поява на холестатична жълтеница или повишаване на чернодробните проби над нормалните стойности, лечението трябва да бъде спряно и пациентите да бъдат подходящо лекувани.

### **Кръвна картина**

Има данни, че АСЕ-инхибиторите могат да причинят анемия, тромбоцитопения, неутропения, еозинофилия и вредни случаи агранулоцитоза и подтискане функцията на костния мозък; като това се случва по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако е налице и увреждане съединителната тъкан на съдовете или прием на имуно-супресивни средства (например кортикостероиди, цитостатици или подтискащи метаболизма средства) или алопуринол и прокаинамид. Тъй като тези реакции не могат да бъдат изключени, по време на лечението с MONOZIDE™ броя на белите кръвни клетки трябва да бъде стриктно проследяван при пациенти със заболявания на съединителната тъкан на съдовете, като systemic lupus erythematoses (Lupus Gross), особено тези с бъбречно увреждане.



### **Кашлица**

По време на лечението с АСЕ-инхибитори, включително фозиноприл са докладвани случаи с поява на кашлица. Симптомите обикновено са обратими след прекратяване на въпросната терапия.

### **Лабораторни показатели**

Преди и по време на лечението с фозиноприл, бъбречната функция и серумния калий, трябва редовно да се проследяват. В допълнение е необходимо проследяване и на кръвната картина, серумните електролити, чернодробната функция, пикочната киселина и обичайните метаболитни показатели, както и урината (белтъци).

### **Пациенти на диализа**

Едновременната употреба на фозиноприл и провеждането на диализно лечение с помощта на високо-пропускливи мембрани от polyacrylnitril-metallysulphonate (например "AN 69") или лечение на тежка хиперхолестеролемия под формата на LDL-алффераза с абсорбция на декстран сулфат, води до опасност от анафилактични реакции (от реакции на свръхчувствителност до шок). Ето защо тези комбинации трябва да се избягват, като се използват други антихипертензивни средства или други мембрани при диализа.

### **Метаболитни заболявания**

При някои пациенти, приемащи тиазиди може да се наблюдават хиперурикемия и поява или прогрес на съществуваща подагра. При диабетици може да се наложи промяна в дозата на инсулина, като е възможно и преминаване на латентната форма на захарен диабет в манифестна, по време на лечението с тиазиди. Има съобщения за повишаване нивата на холестерола или триглицеридите, във връзка с въпросното лечение.

### **Необходимо е специално внимание при:**

- Пациенти с исхемично сърдечно заболяване или цереброваскуларно нарушение
- Едновременно прилагане на калий-съхраняващи диуретици или калиеви заместители (с изключение на случаите с хипокалиемия. Виж т. 4.5).
- Пациенти със заболявания на съединителната тъкан (колагенози), нарушена бъбречна функция или съпътстващо системно приложение на имunosупресивни средства.
- Псориазис.

## **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

### **Калиеви заместители и калий-съхраняващи диуретици**

Фозиноприл може да намали загубата на калий, причинена от тиазидния диуретик. Калиевите заместители или лечението с калий-съхраняващи диуретици може да доведе до значително увеличение на серумния калий и следователно до риск от хиперкалиемия. При пациенти, приемащи едновременно фозиноприл и диуретици е необходимо внимателно проследяване на серумния калий.



### **Инсулин и орални антидиабетни средства**

Понижаващия кръвната захар ефект на инсулина и оралните антидиабетни средства, (biguanides/sulfonylurea) може да бъде намален от HCTZ или увеличен от фозиноприл. Нещо повече, тиазидите могат да доведат до промяна в необходимата доза инсулин и до поява на латентен диабет.

### **Литий**

Едновременното прилагане на ACE-инхибитори и литий, може да доведе до нарастване на серумните концентрации на литий и литиева интоксикация. В допълнение, бъбречния клирънс на лития може да бъде намален от тиазидите.

### **Антиациди**

Антиацидите могат да нарушат абсорбцията на фозиноприла и трябва да се приемат 2 часа преди или след фозиноприла.

### **Холестирамин**

Холестирамина може да подтисне абсорбцията на HCTZ, ето защо последния трябва да се приема 1 час преди или 4 часа след холестирамина.

### **Нестероидни противовъзпалителни средства**

Нестероидните противовъзпалителни средства могат да намалят ефекта на диуретиците, при някои пациенти. Индометацинът намалява антихипертензивния ефект на ACE-инхибиторите, особено в случай на хипертония с ниски нива на ренин. Други НСПВС, като аспириин например, могат да имат подобен ефект.

### **Наркотични средства**

MONOZIDE™ може да увеличи хипотензивния ефект на наркотичните средства. По време на операция или анестезия с хипотензивни наркотични средства, може да настъпи хипотензия. Трябва да бъде приложен физиологичен разтвор.

### **Други**

Комбинирането с други антихипертензивни средства, диуретици или средства, повлияващи ЦНС, може да увеличи антихипертензивния ефект.

Тиазидите могат да увеличат ефекта на миорелаксантите от курароподобен тип.

Едновременното лечение с глюкокортикоиди, АСТН, лаксативи или амфотерицин В (парентерално), може да увеличи загубата на калий, причинена от тиазидите.

Хипокалиемията може да увеличи възможността за възникване на аритмия, вследствие лечението със сърдечни гликозиди.

Тъй като HCTZ може да увеличи нивото на пикочната киселина в кръвта, дозите на probenecid или sulfinpyrazone трябва съответно да се променят.

Бионаличността на фозиноприл не се променя от aspirine, digoxine, warfarin, chlorthalidone, nifedipine, propranolol, cimetidine, metoclopramide и propanteline, при прилагането на MONOZIDE™ с някои от тези лекарства.



### **Взаимодействие с лабораторни тестове**

При определяне серумните нива на дигоксин, чрез метода на измерване насищането на активния въглен чрез абсорция, фозиноприл може да даде фалшиво ниски резултати, ето защо трябва да се използват други методи. NCTZ може да даде грешни резултати при Bentriomide-test, което налага спиране на лечението 3 дни преди провеждане на теста.

Тъй като тиазидите могат да повлияят калциевия метаболизъм, лечението с MONOZIDE™ трябва да бъде спряно няколко дни преди функционално изследване на щитовидната жлеза. При едновременно приемане на калциеви соли, серумните нива на калция трябва да се проследяват, като дозата му може да се промени.

### **4.6. Бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Прилагането на ACE-инхибитори през втория и третия триместър на бременността е свързано с увреждане на плода, както и смърт. Тези нежелани ефекти изглежда не са резултат от ограничаване приема на ACE-инхибиторите през първия триместър. При установяване на бременност, лечението с MONOZIDE™ трябва да се спре възможно най-скоро.

#### **Кърмене**

Тъй като фозиноприл и NCTZ се отделят с кърмата, фозиноприл не трябва да се прилага по време на кърмене или последното да се преустанови.

### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

MONOZIDE™ може да наруши способността за шофиране или работа с машини.

### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

Профила на нежеланите лекарствени реакции и отклоненията в лабораторните показатели при пациенти на дългосрочно лечение, са много близки с тези на моносубстратите.

При плацебо-контролирани клинични изпитвания с MONOZIDE™, случаите на нежелани лекарствени реакции, при пациенти в напреднала възраст (> 65 годишна възраст) са подобни на тези, наблюдавани при по-млади пациенти. Най-общо нежеланите реакции са леки и преходни, като честотата им при пациенти, приемачи MONOZIDE™ (fosinopril/HCHZ) е сравнима с тази, наблюдавана при лечението с отделните компоненти.

В тези проучвания, при изброените по-долу нежелани реакции, докладвани при 2% или повече от пациентите, не е била установена причинна връзка с лечението при всеки от случаите: главоболие 8%, кашлица 8%, умора/сънливост 4,6%, замаяност 4%, инфекции на горните дихателни пътища 4%, мускулни болки 2,9%, гадене/повръщане 2,9%, вирусни инфекции 2,3%.



Рядко наблюдавани нежелани реакции:

### **Общи**

Гръдна болка, усещане за студ, прекомерно изпотяване, слабост, сексуални нарушения, промени в либидото, подагра, шум в ушите, болки в ушите, лимфаденопатия, втрисане.

### **Сърдечно-съдови**

Ангина пекторис, цереброваскуларни инциденти, ритъмни нарушения, палпитации, хипотония (ортостатична), синкоп, тахикардия, клаудикация.

### **Кожни**

Уртикария/екзантем, сърбеж, оток, зачервяване на лицето, акне, фоликулит, екхимоза, фоточувствителност, обрив, Stephens-Johnson-Syndrome, пурпура.

### **Стомашно-чревни**

Гадене, повръщане, диария, констипация, вкусови нарушения, коремна болка, панкреатити, хепатити, холестатична жълтеница, гастрит, езофагит.

### **Свръхчувствителност / ангиоедем**

Наблюдавани са отделни случаи на ангиоедем с обхващане на лицето, крайниците, устните и езика (виж т 4.4); в отделни случаи споменатите по-горе кожни промени могат да бъдат придружени с повишена температура (треска), миалгия, артралгия, васкулити, еозинофилия и/или увеличаване титрите на ANA.

Хидрохлоротиазидите допълнително могат да причинят реакции на свръхчувствителност.

### **Мускулно-скелетни**

Миалгия/мускулни крампи, ставни болки, артрит

### **Неврологични**

Парестезии, невропатия, смущения в съня, зрителни, равновесни и паметови нарушения, объркване, промени в настроението, депресия, вертиго.

### **Дихателни**

Синузит, диспнея, астма, ринит, сухота в устата, ларингит, фарингит, бронхоспазъм, белодробна конгестия, пневмония, кървене от носа.

### **Урогенитални**

Бъбречна недостатъчност, често уриниране, дизурия.

### **Лабораторни показатели**

Следните лабораторни показатели могат да бъдат повишени: пикочна киселина, BUN и креатинин, чернодробни ензими, холестерол, триглицериди. Следните лабораторни показатели могат да бъдат променени: серумни електролити, глюкоза, калций и магнезий. Наблюдавани са редки случаи на понижаване на хемоглобина и хематокрита, както и промени в кръвната картина, като например неутропения.



## 4.9. Предозиране

Няма информация за специфично лечение при предозиране с MONOZIDE™, ето защо

в този случай лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с MONOZIDE™ трябва да бъде преустановено, а пациентите под строго наблюдение. Предлагат се мерки, включващи предизвикване на повръщане/промивка на стомаха и коригиране на дехидратацията, нарушения електrolитния баланс и хипотонията, с помощта на установените процедури.

Фозиноприл се отделя трудно от кръвта чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Степента на отделяне на HCTZ от кръвта чрез хемодиализа не е установена.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фозиноприл е естерен продукт, хидролизиран от естеразата до фармакологично активната форма фозиноприлат, който е специфичен конкурентен инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (angiotensin converting enzyme - ACE), като по този начин предотвратява превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. Редукцията на ангиотензин II води до намаляване на вазопресорната активност и секрецията на алдостерона.

Инхибирането на ACE пречи и на понижението на брадикинин, мощен вазодепресорен пептид, което може да подпомогне терапевтичния ефект; фозиноприл има антихипертензивен ефект при пациенти с ниско-ренинова хипертония.

Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици, като HCTZ е неясен. Тиазидите въздействат върху бъбречния тубулен механизъм на реабсорбция на електролитите, като повишават екскрецията на натрий и хлориди в приблизително еднакви количества. Натриурезата води до вторична загуба на калий и бикарбонати. HCTZ повишава плазмената ренинова активност, увеличава секрецията на алдостерона и понижава серумния калий. Съвместното приемане с фозиноприл намалява, свързаната с HCTZ загуба на калий.

Понижението на кръвното налягане при комбинирането на фозиноприл и HCTZ е резултат от ефектите на двата компонента (има адитивен характер). Най-голямо понижение на налягането се постига в рамките на 2-6 часа след прилагането, като антихипертензивния ефект продължава 24 часа. Свързаната с промяната в положението на тялото хипотония не е честа, но може да настъпи при пациенти с понижени нива на солите и обема на течностите. Рязкото спиране на приема на fosinopril/HCTZ не води до нова хипертония (rebound effect).

Началото на диуретичното действие на HCTZ се появява в рамките на 2 часа, максимален ефект настъпва след около 4 часа, а продължителността на действие е приблизително 6-12 часа.





## 5.2. Фармакокинетични свойства

След перорално приложение пикови плазмени концентрации на фозиноприл и хидрохлортиазид се достигат приблизително 2-3 часа, като абсорбцията на фозиноприл е 30-40%, а на HCTZ 70-80%. При здрави индивиди скоростта и степента на абсорбция на фозиноприл и хидрохлортиазиди при фиксираната комбинация MONOZIDE™, са подобни на тези, наблюдавани при отделните компоненти. Абсорбцията на фозиноприл не се влияе от наличието на храна в стомашно-чревния тракт. Абсорбцията на HCTZ се увеличава от субстанции, понижаващи мотилитета на стомашно-чревния тракт. След перорално приложение половината от абсорбираната доза се отделя чрез урината, а останалата част чрез изпражненията. Общия клирънс на фозиноприл не зависи от тежестта на бъбречното увреждане, като по-ниската степен на елиминиране през бъбреците се компенсира с увеличаване на хепатобилиарното елиминиране. HCTZ не се метаболизира и се отделя бързо през бъбреците.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Проведено е проучване за тератогенност при многократно дозиране, при плъхове. Комбинацията от фозиноприл и хидрохлортиазид в съотношение 25/25 и 125/125 mg/kg е токсична за майчиния организъм, но не са наблюдавани ембриотоксичност, фетотоксичност или тератогенни ефекти, при плъхове, на които са давани до 125/125 mg/kg. Различни *in vivo* и *in vitro* изследвания на комбинацията фозиноприл/хидрохлортиазид не са показали мутагенен потенциал.

При 6 месечни проучвания мишки и плъхове са приемали фозиноприл (100 mg/kg, 50 mg/kg), хидрохлортиазид (100 mg/kg, 50 mg/kg) или тяхната комбинация (25/25, 100/100 mg/kg; 12/12, 50/50 mg/kg). По-голяма част от ефектите, наблюдавани при животните, приемали комбинацията, са наблюдавани и при самостоятелното лечение с отделните компоненти. Промените са резултат на допълнителните фармакологични ефекти на фозиприл и хидрохлортиазид.

Няма данни за канцерогенен ефект на фозиноприл при мишки и плъхове при дневни дози до 400mg/kg, на хидрохлортиазид при женски плъхове при дози до 600mg/kg/дневно и при женски и мъжки плъхове при дневни дози до 100 mg/kg. Има несигурни данни за хепатоканцерогенност при мъжки плъхове. Клиничния опит през последните 30 години не показва канцерогенен потенциал за хидрохлортиазид.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Lactose, croscarmellose sodium, povidone, sodium stearyl fumarate, red and yellow ferric oxide (E 172).

### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма



**6.3. Срок на годност**

18 месеца.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Съхранение при температура 15-30°C, на място, защитено от влага.

**6.5. Данни за опаковката**

PVC/PVDC блистер

**6.6. Препоръки при употреба**

Няма.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.**

Bristol-Myers Squibb Company  
345 Park Avenue N.Y. New York, USA

**8. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ.****9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението).****10. Дата на (частична) актуализация на текста.**

Юни 2005 г.

