

Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Код на РУ 4420, 13.03.09
Одобрено: 16/12.03.2009г.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА *КАПЛА*

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

MONOPRIL 10 mg tablets
MONOPRIL 20 mg tablets

МОНОПРИЛ 10 mg таблетки
МОНОПРИЛ 20 mg таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Фозиноприл натрий (fosinopril sodium) 10 mg или 20 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Хипертония: Моноприл е показан за лечение на хипертония. Може да се използва самостоятелно или в комбинация с други антихипертензивни средства /например тиазидни диуретици/.

Сърдечна недостатъчност: Моноприл е показан за лечение на сърдечна недостатъчност в комбинация с диуретици.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката трябва да се индивидуализира.

Хипертония: Започването на терапията изисква съобразяване с настоящата антихипертензивна терапия, степента на покачване на артериалното налягане, ограничаването на солта и/или течностите и други клинични обстоятелства. Ако е възможно, се спира предхождащата терапия за няколко дни преди началото на лечение с Моноприл.

Препоръчаната начална доза Моноприл е 10 mg веднъж на ден. Терапията се коригира в зависимост от отговора на артериалното налягане. Обикновено дозировката варира от 10-40 mg веднъж дневно. Ако артериалното налягане не може да се контролира добре със самостоятелното приложение на Моноприл, се прибавят и диуретици.

Ако Моноприл се прилага при болни получавали вече диуретици, терапията се провежда под строг лекарски контрол за няколко часа, докато кръвното налягане се стабилизира. За да се редуцира възможността от хипотония, диуретиците се спират два до три дни преди да се започне терапия с Моноприл.

Сърдечна недостатъчност: Препоръчаната начална доза Моноприл е 10 mg веднъж на ден. Терапията се започва под строг лекарски контрол. Ако началната доза на Моноприл се понася добре, дозата може да се титрира на седмични интервали съответно на клиничния отговор до 40 mg еднократно на ден. Появата на хипотония след началната доза



изключва внимателното титриране на дозата с Моноприл след ефективно лечение на хипотонията. Моноприл трябва да се прилага заедно с диуретици.

За хипертоници и болни със сърдечна недостатъчност, придружена от бъбречни или чернодробни увреждания: Поради двойния път на екскреция на фозиноприл намаление на дозата не е необходимо при болни с увредена бъбречна или чернодробна функции.

Деца и юноши: Приложението при тази възрастова група не се препоръчва. Има ограничен опит от клинични изпитвания за приложението на фозиноприл при 6-годишни и по-големи деца с хипертония (вж. точки 5.1, 5.2 и 4.8). Не е определена оптимална доза за деца от каквато и да е възраст. Няма подходяща лекарствена форма, която да се дозира за деца, тежащи по-малко от 50 kg.

4.3. Противопоказания

Моноприл е противопоказан при:

- болни, свръхчувствителни към фозиноприл, други АКЕ инхибитори или някои от съставките на Моноприл
- при анамнестични данни за ангионевротичен оток свързан с употреба на АКЕ инхибитор
- по време на 2-3 триместър от бременността

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба.

Анафилактоидни и други подобни реакции

Поради това, че ангиотензин-конвертиращият ензим е важен за разграждането на ендогенния брадикинин, пациенти получавали АКЕ инхибитори, включително фозиноприл, са обект на различни нежелани лекарствени реакции, вариращи от относително леки, като кашлица /виж предпазни мерки/ до тежки, както следва:

Ангиоедем: Ангиоедем, включващ крайниците, лицето, клепачите, лигавиците, езика, глотиса или ларинкса са били наблюдавани при болни, лекувани с АКЕ инхибитори, включително фозиноприл. Ако ангиоедема включва езика, глотиса или ларинкса, може да се наблюдава обструкция на дихателните пътища и изходът може да бъде фатален. Спешната терапия включва подкожно приложение на разтвор 1:1000 на адреналин, който се назначава веднага. Оток, ограничаващ се по лицето, лигавицата на устата, клепачите и крайниците, обикновено се разнася след прекъсване на терапията с фозиноприл; някои случаи изискват специална терапия.

Интестинален ангиоедем – Рядко се съобщава за интестинален ангиоедем при пациенти, лекувани с АКЕ инхибитори. Пациентите се оплакват от коремна болка (с или без гадене и повръщане); в някои случаи липсват данни за предшествващи прояви на ангиоедем на лицето и С-1 естеразните нива са били в норма. Ангиоедемът е диагностициран с помощта на процедури като КТ на коремни органи или ултразвук или по време на хирургична намеса като симптомите са преминали след спиране на лечението с АКЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включва в диференциално-диагностичния план при пациенти приемащи АКЕ инхибитор с оплаквания от болки в корема.

Анафилактоидни реакции по време на десенсибилизация: Двама болни, подложени на десенсибилизиращо лечение с отрова от хименоптера, получаващи друг АКЕ инхибитор, еналаприл, са получили живото-застрашаващи анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били избегнати, когато АКЕ инхибитора временно е бил спрян, но те са се появили отново при повторно приложение по невнимание. Поради това се изисква внимание при болни, лекувани с АКЕ инхибитори, подложени на десенсибилизиращи процедури.

Анафилактоидни реакции по време на диализа с мембрани с висока пропускливост: LDL афереза: Анафилактоидни реакции се съобщават при болни, хемодиализирани с диализни мембрани с висока пропускливост, докато са на терапия с АКЕ инхибитори.



Анафилактоидни реакции се съобщават при болни, подложени на LDL (ниско-плътностна липопротеинова) афереза с декстран сулфатна абсорбция. При тези болни с внимание трябва да се използват друг тип диализни мембрани или друга група лекарства.

Неутропения / Агранулоцитоза

АКЕ инхибитори рядко причиняват агранулоцитоза и потискане на костно мозъчната функция; това по-често се наблюдава при болни с бъбречни увреждания, особено ако имат придружаващи съдово-колагенни заболявания като системен лупус еритематозус или склеродермия. Трябва да се има предвид мониторирането на левкоцитите при тези болни.

Хипотония

Моноприл рядко се свързва с появата на хипотония при неусложнена хипертонична болест. Подобно на други АКЕ инхибитори, симптоматичната хипотония по-често настъпва при болни със загуби на вода и соли поради лечение с диуретици и/или ограничаване на солта, или при болни провеждащи диализно лечение. Загубите на вода и/или соли се коригират преди започване на терапия с фозиноприл. Преходен хипотоничен отговор не е противопоказание за продължаване на лечението с фозиноприл след съответна заместителна терапия.

При болни със застойна сърдечна недостатъчност, с или без бъбречна недостатъчност, терапията с АКЕ инхибитор може да причини прекомерна хипотония, която може да бъде свързана с олигурия или азотемия и рядко с остра бъбречна недостатъчност и смърт. При тези болни терапията с Моноприл трябва да започне под строг лекарски контрол; да се следи стриктно през първите 2 седмици от лечението и когато дозата на фозиноприл или диуретика се увеличава. Внимателно трябва да се намалява дозата на диуретика при болни с нормално или ниско артериално налягане, които са лекувани с диуретици или са хипонатриемични. Хипотонията не е причина *per se* за спиране на лечението с фозиноприл. Известно намаляване на системното артериално налягане е чест и желан ефект след започване на терапия с фозиноприл при болни със сърдечна недостатъчност. Степента на намалението е най-голяма в началото на лечението; този ефект се стабилизира до една или две седмици и обикновено артериалното налягане се връща към изходно ниво от преди лечението без намаляване на терапевтичния ефект.

Фетална/неонатална заболеваемост и смъртност

Когато се използва по време на втория и трети триместър на бременността, АКЕ инхибиторите могат да увредят или да причинят дори смърт на развиващия се фетус. Няколко такива случаи се съобщават в световната литература. Когато се открие бременността, трябва да се спре приемането на Моноприл колкото е възможно по-рано.

Чернодробна недостатъчност

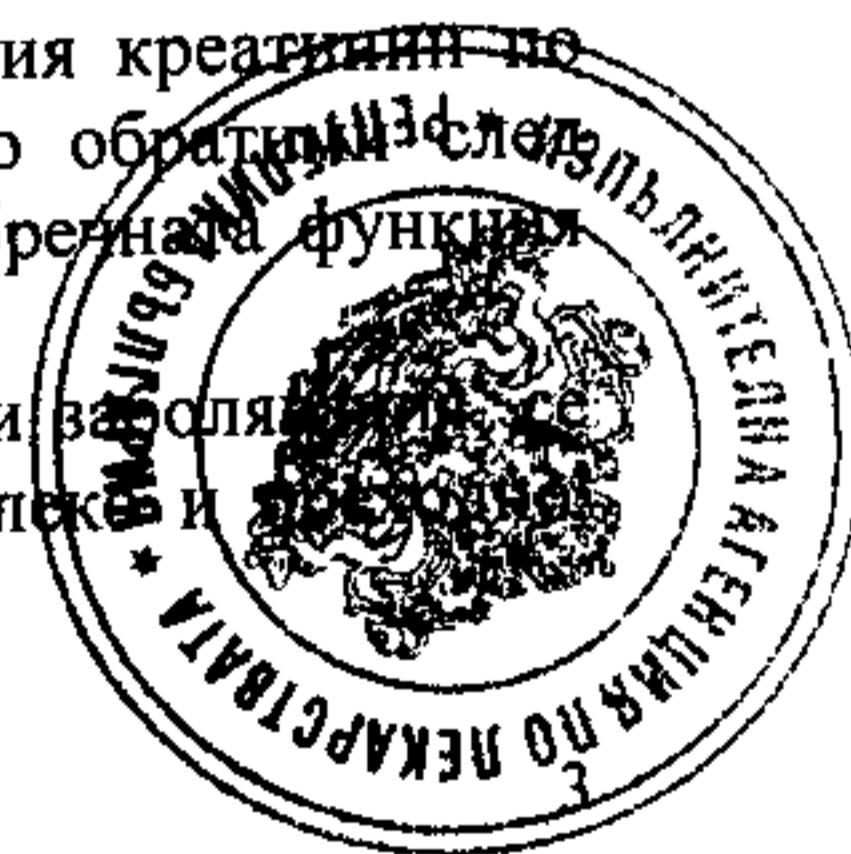
Рядко АКЕ инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и /понякога/ смърт. Механизмът на този синдром е неясен. Болни, получаващи АКЕ инхибитори, които са развили жълтеница или значително покачване на чернодробните ензими, трябва да спрат приемането на АКЕ инхибитори и да получат съответната медицинска помощ.

Предпазни мерки

Общи

Увредена бъбречна функция: При болни с едностранна или двустранна стеноза на бъбречната артерия, може да настъпи увеличаване на уреята и серумния креатинин по време на лечение с АКЕ инхибитор. Тези увеличения са обикновено обратими след прекъсване на лечението. При тези болни трябва да се мониторира бъбречната функция през първите няколко седмици от лечението.

При някои хипертоници без установени предшестващи съдови бъбречни заболявания се наблюдава увеличаване на уреята и серумния креатинин, обикновено леко и



когато фозиноприл се прилага едновременно с диуретик. Този ефект е по-вероятен при болни с предхождащо бъбречно увреждане. Необходимо е намаляване дозата на Моноприл.

При болни с тежка застойна сърдечна недостатъчност, чиято бъбречна функция може да зависи от активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, лечението с АКЕ инхибитор може да доведе до олигурия и/или прогресивна азотемия и рядко до остра бъбречна недостатъчност и/или смърт.

Увредена чернодробна функция. Болни с увредена чернодробна функция могат да имат повишени нива на фозиноприл. При изследване на болни с алкохолна или билиарна цироза, общият клирънс на фозиноприл е бил намален и плазмената АUC се е удвоила приблизително.

Хиперкалиемия: Покачване нивото на серумния калий е наблюдавано при някои болни, лекувани с АКЕ инхибитори, включително фозиноприл. Болни с риск за развитие на хиперкалиемия са тези с бъбречна недостатъчност, диабет и приемащи калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки и/или калий-съдържащи заместители на солта или други лекарства, свързани с повишаване на серумния калий /напр. хепарин/.

Кашлица: При лечение с АКЕ инхибитори, включително фозиноприл, се съобщава за появата на кашлица. Тя е непродуктивна, персистираща и преминава след спиране на лечението. Предизвиканата от АКЕ- инхибитор кашлица се счита за част от диференциалната диагноза при появата на кашлицата.

Хирургични интервенции/ анестезия: АКЕ инхибиторите могат да потенцират хипотензивния ефект на анестетиците/ аналгетиците.

Употреба в гериатрията: Сред болните, получавали фозиноприл в клинични проучвания, не е наблюдавана разлика в ефективността и безопасността при по-възрастни болни /над 65 години/ и при по-млади болни; обаче не може да се изключи по правило една по-голяма чувствителност при възрастни индивиди.

Употреба в педиатрията

Безопасността и ефективността при деца не е установена.

4.5. Лекарствени взаимодействия

Антацидни средства: Антацидните средства (т.е. алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид, симетико) могат да нарушат абсорбцията на Моноприл. По тази причина, ако е показано едновременното прилагане на тези лекарства, интервалът между техния прием и този на фозиноприл трябва да бъде 2 часа.

Литий: Съобщава се за увеличени серумни нива на литий и риск от литиева токсичност при пациенти, които получават АКЕ инхибитори едновременно с литий. Едновременното използване на Моноприл и литий трябва да става предпазливо, като се препоръчва да се следят често серумните нива на литий.

Инхибитори на ендогенната простагландинова синтеза: Съобщава се, че индометацин може да намали антихипертензивния ефект на други АКЕ инхибитори, особено в случаите на нискоренинова хипертония. Други нестероидни противовъзпалителни средства /напр. ацетилсалицилова киселина/ могат да имат подобен ефект.

Диуретици: Болни, получаващи диуретици и особено тези, при които диуретичната терапия е предписана отскоро, както и тези със сериозно ограничаване на солта и диетата или на диализа, могат да имат рязко и стръмно спадане на кръвното налягане в първите часове след началната доза на Моноприл.



Калиеви добавки и калий-съхраняващи диуретици: Калий-съхраняващите диуретици /спиронолактон, амилорид, триамтерен и други/ или калиевите добавки, могат да увеличат риска от хиперкалиемия. Затова, ако Моноприл се употребява едновременно с тези средства, те трябва да се дават с внимание и нивото на калия в серума да се мониторира често.

Други: Бионаличността на свободния фозиноприл не се променя при едновременно приложение с ацетилсалицилова киселина, хлорталидон, симетидин, дигоксин, хидрохлортиазид, метоклопрамид, нифедипин, пропранолол, пропантелин или варфарин. Благоприятният ефект на фозиноприл не изисква едновременна употреба на дигоксин.

Взаимодействия с лабораторни тестове

Фозиноприл може да доведе до фалшиво ниски стойности на нивата на серумен дигоксин, определяни с метода на абсорбция с въглен. Други китове, използващи антитяло-белязани епруветки, могат да се използват вместо него. Терапията с Моноприл трябва да се прекъсне за няколко дни преди провеждане на тестове за функциите на парашитовидните жлези.

4.6. Употреба при бременност и кърмене

Бременност

Употребата на АКЕ инхибитори по време на втория и трети семестър на бременността е била свързана с увреждания на фетуса и новороденото, включително хипотония, неонатална черепна хипоплазия, анурия, бъбречна недостатъчност или смърт. Съобщава се и за олигохидрамнион в резултат на намалена фетална бъбречна функция; наличието на олихидрамнион е било свързано с фетални контрактури на крайниците, лицево-черепни деформации и хипопластичен бял дроб. Има съобщения и за преждевременно раждане, забавен интраутеринен растеж и персистиращ дуктус артериозус, но връзката им с употребата на АКЕ инхибитори не е изяснена. Тези нежелани ефекти изглежда не са в резултат на интраутеринна експозиция на АКЕ-инхибитор, ограничена по време на първия семестър. Когато се открие бременността, Моноприл трябва да се спре колкото е възможно по-скоро. /Виж т.4.3. Противопоказания и т.4.4. Предупреждения: фетална/неонатална заболяемост и смъртност/

Кърмене

Фозиноприл се открива в кърмата. Поради потенциалната опасност от сериозни нежелани реакции у кърмачето под действието на Моноприл, трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или лечението с Моноприл, като се вземе предвид състоянието на майката и нуждата от това лечение.

4.7. Способност за шофиране и работа с машини

Не е установено.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Изследвана е безопасността на Моноприл при повече от 2 100 индивиди в проведени клинични проучвания при болни с хипертония и сърдечна недостатъчност, като 400 болни са лекувани за една или повече години. Нежеланите реакции при болни, получаващи Моноприл, обикновено са леки и преходни.

Пациенти с хипертония: В плацебо-контролирани клинични проучвания продължителността на лечението е била два до три месеца. Прекъсването в резултат на никакви клинични или лабораторни нежелани реакции е било 3.3% за болните, лекувани с фозиноприл, и 1,2% при групата с плацебо. По време на клиничните проучвания



Моноприл, честотата на нежеланите реакции при пациенти в напреднала възраст />65 години/ са подобни на тези при по-младите.

Нежеланите събития, които се оценяват като “вероятно” или “възможно” свързани с лечението, наблюдавани при най-малко 1% от болните с хипертония, лекувани с Моноприл самостоятелно в плацебо-контролирани клинични изпитвания, са показани по-долу:

Нежелани събития* при плацебо-контролирани клинични изпитвания на болни с хипертония

Нежелани събития	Фозиноприл (N=633)	Плацебо (N=172)
<i>Общи</i>		
умора	1,6	1,2
гърдна болка	0,3	0,6
оток	0,4	0,0
болка	0,2	0,0
<i>Сърдечно-съдови</i>		
Ритъмни нарушения/палпитации	1,0	0,0
<i>Дерматологични</i>		
обрив	0,7	0,0
<i>Гастроинтестинални</i>		
Гадене/повръщане	1,3	0,6
диария	1,6	1,7
коремна болка	1,1	0,6
киселини	0,8	0,0
<i>Мускулно-скелетни/съединително-тъканни</i>		
Мускулно-скелетна болка	0,9	0,0
миалгия	0,7	0,6
<i>Неврологични</i>		
главоболие	3,5	3,5
замаяност	1,6	0,0
промени в настроението**	1,0	1,2
парестезия	0,6	0,0
нарушения насъня	0,2	0,6
<i>Респираторни</i>		
кашлица	1,6	0,0
ринит	0,2	0,0
фарингит	0,5	0,0
<i>Сензорни органи</i>		
Променен вкус	1,6	0,0
Зрителни нарушения	0,5	0,0
<i>Урогенитални</i>		
Нарушено уриниране***	0,5	0,0
Сексуална дисфункция	1,2	1,2

* няма статистически значима разлика между групите с Моноприл и плацебо

** включва реакция на стрес и нервност

*** включва промени в честотата на уриниране, полиурия и олигурия



Други нежелани реакции, съобщени във връзка с фозиноприл и други АКЕ инхибитори, са изброени по системи както следва:

Общи: слабост, температура, хиперхидроза, екхимози

Сърдечно-съдови: сърдечен арест, ангина пекторис/миокарден инфаркт, мозъчно-съдов инцидент, хипертонични кризи, тахикардия, зачервяване, периферно-съдова болест.

Хипотония, ортостатична хипотония и синкоп са се появявали с честота съответно 0,1, 1,5 и 2% при болните, лекувани с фозиноприл. Хипотонията или синкоп са били причина за прекъсване на лечението при 0,3% от болните.

Дерматологични: сърбеж, дерматит, уртикария

Ендокринно/метаболитни: подагра

Гастроинтестинални: кървене, панкреатит, хепатит, оток на езика, дисфагия, лезии в устата, подуване на корема, промени в апетита/ теглото, запек, метеоризъм, съхнене на устата.

Хематологични: лимфаденопатия

Мускулно-скелетни: артрит

Неврологични/психиатрични: нарушение на равновесието, нарушения на паметта, замаяване, объркване.

Респираторни: диспнея, бронхоспазъм, пневмония, белодробен застой, ларингит/дрезгавост на гласа, епистаксис.

Симптомният комплекс от кашлица, бронхоспазъм и еозинофилия е бил наблюдаван при двама болни, лекувани с фозиноприл.

Сетивни органи: шум/болка в ушите

Урогенитални: бъбречна недостатъчност, нарушения на простатата.

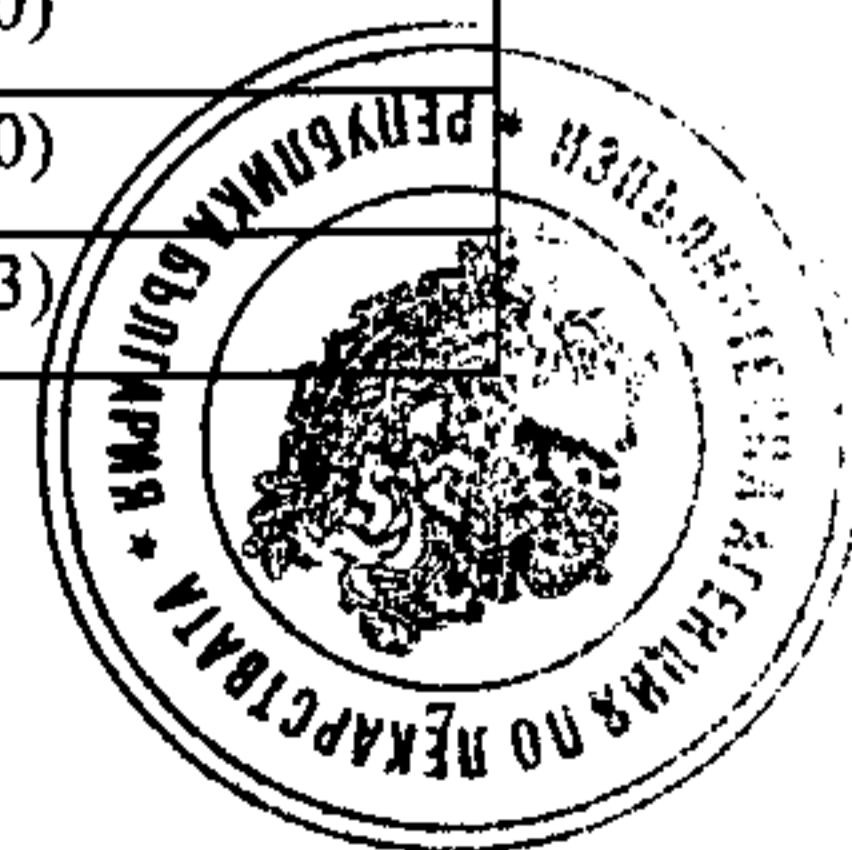
Абнормни лабораторни показатели: хиперкалиемия, левкопения, неутропения, еозинофилия и повишени нива на чернодробните функционални проби /трансаминази, LDH, алкална фосфатаза и билирубин/.

Пациенти със сърдечна недостатъчност: В плацебо-контролирани клинични проучвания с продължителност от 3-6 месеца, прекъсването на лечението в резултат на клинични или лабораторни нежелани събития, с изключение на сърдечна недостатъчност, е било 8,0% и 7,5% респективно в групата с фозиноприл и плацебо.

Нежелани събития, които се оценяват като "вероятно" или "възможно" свързани с лечението или са с недоказана връзка с терапията, наблюдавани при най-малко 1% от болните, лекувани с фозиноприл самостоятелно в плацебо-контролирани клинични изпитвания, са показани в таблицата по-долу:

Нежелани събития* в плацебо-контролирани изпитвания при болни със сърдечна недостатъчност

Нежелани събития	Фозиноприл (N=361)		Плацебо (N=373)	
	Честота (%)	(прекръпяване на лечението)	Честота (%)	(прекръпяване на лечението)
Замаяност	11,9	(0,6)	5,4	(0,3)
Кашлица	9,7	(0,8)	5,1	(0,0)
хипотония	4,4	(0,8)	0,8	(0,0)
Гадене/повръщане	2,2	(0,6)	1,6	(0,3)



Нежелани събития	Фозиноприл (N=361)		Плацебо (N=373)	
	Честота (%) (прекръпяване на лечението)		Честота (%) (прекръпяване на лечението)	
Диария	2,2	(0,0)	1,3	(0,0)
Гръдна болка /некардиална/	2,2	(0,0)	1,6	(0,0)
Ортостатична хипотония	1,9	(0,0)	0,8	(0,0)
Палпитации	1,4	(0,3)	0,8	(0,0)
Обрив	1,4	(0,3)	2,1	(0,3)
Слабост	1,4	(0,3)	0,5	(0,0)
Ангина пекторис	1,1	(0,3)	1,1	(0,0)

*Няма значими разлики между групите с фозиноприл и плацебо.

Деца и юноши: Данните за безопасност при педиатрични пациенти, лекувани с фозиноприл, все още са ограничени, оценена е само краткотрайната експозиция. Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции по време на 4-седмичната двойно слъпа фаза на рандомизирано клинично проучване на 253 деца и юноши на възраст между 6 и 16 години: главоболие (13,9 %), хипотензия (4,8 %), кашлица (3,6 %) и хиперкалемия (3,6 %), повишени серумни нива на креатинин (9,2 %), повишени серумни нива на киназа (2,9 %). Тези повишени СК, докладвани в това проучване (дори преходни и без клинични симптоми) са различни от тези при възрастните. Не е проучвано дългосрочното влияние на фозиноприл върху растежа, пубертета и общото развитие.

Други нежелани събития, които се оценяват като “вероятно” или “възможно” свързани с лечението или са с недоказана връзка с терапията, наблюдавани при 0,4 до 1% от болните /без вече отбелязаните/, лекувани с фозиноприл самостоятелно в контролирани клинични изпитвания /N=516/, както и по-редки клинично значими събития, са както следва:

Общи: температура, покачване на телното, хиперхидроза

Кардиоваскуларни: внезапна смърт, кардиореспираторен арест, шок /0,2%/, ритъмни нарушения, периферен едем, хипертония, синкоп, проводни нарушения.

Дерматологични: сърбеж

Ендокринни/метаболитни: подагра, сексуална дисфункция

Гастроинтестинални: намален апетит, сухота в устата, констипация, метеоризъм.

Имунологични: ангиоедем /0,2%/

Мускулно-скелетни: миалгия, слабост на крайниците.

Неврологични/ психиатрични: мозъчен инфаркт, преходни исхемични пристъпи, депресия, парестезия, вертиго, промени в поведението, тремор.

Респираторни: ринит, синусит, трахеобронхит, плевритна гръдна болка.

Сетивни органи: нарушения в зрението и вкуса.

Урогенитални: аномалии в уринирането.

Честотата от нежелани реакции при болните в напреднала възраст />65 години/ е подобна на тези при по-младите пациенти.

4.9. Предозиране



Няма специфична информация за лечение на предозирането с Моноприл – то е симптоматично и поддържащо. Терапията с Моноприл се прекъсва и болните се проследяват внимателно. Предлаганите мерки включват предизвикване на повръщане и/или стомашна промивка, коригиране на хипотонията по приетите процедури. Фозиноприл се отстранява в малка степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ

5.1. Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: АКЕ инхибитори

АТС код: C09AA09

Механизъм на действие

Фозиноприл, естерен прекурсор, се хидролизира от естеразите до фармакологично активна форма, фозиноприлат, която предотвратява превръщането на ангиотензин I до вазоконстрикторната субстанция ангиотензин II. Намалението на ангиотензин II води до намаляване на вазопресорната активност и на алдостероновата секреция. Последното действие може да доведе до слабо повишаване на серумния калий /средно = 0.1 mEq/l / заедно със засилено отделяне на натрий и вода.

Инхибирането на АКЕ също повлиява на разграждането на брадикинина, което също може да допринася за антихипертензивния ефект; фозиноприл има терапевтичен ефект при болни с ниско-ренинова хипертония.

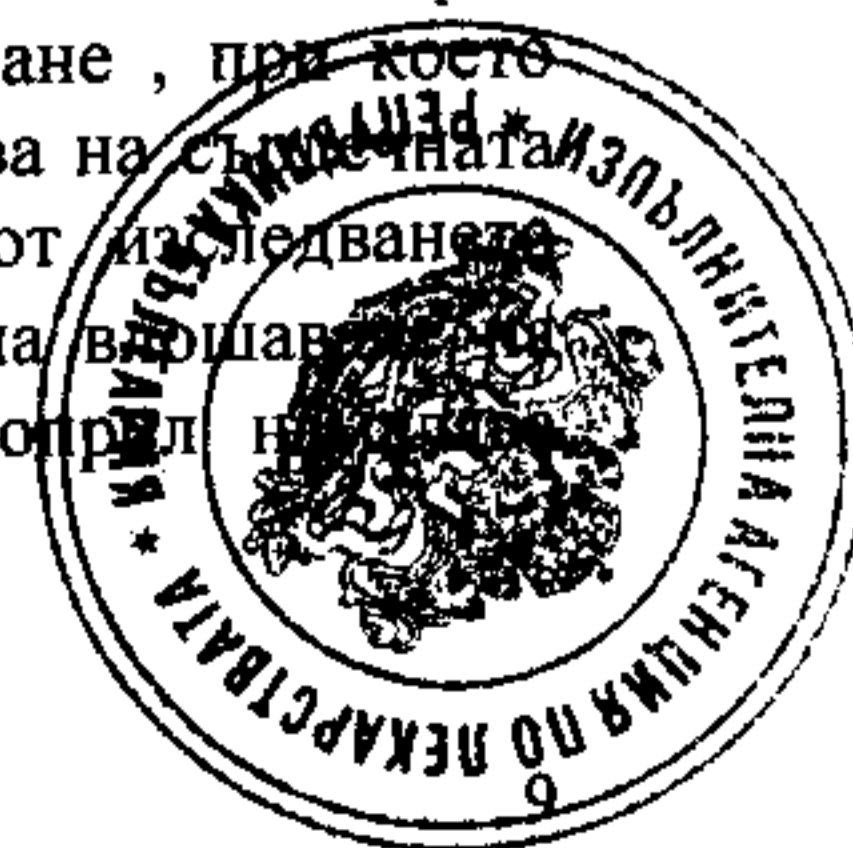
При болни със сърдечна недостатъчност се счита, че благоприятният ефект на Моноприл се дължи главно на супресия на ренин-ангиотензин-алдостероновата система; потискането на ангиотензин-конвертиращия ензим води до намаляване както на преднатоварването, така и на следнатоварването.

Фармакодинамика

Хипертония: Моноприл понижава артериалното налягане в рамките на един час. Максимален хипотензивен ефект се наблюдава 2-6 часа след приема и антихипертензивният ефект персистира за 24 часа. Артериалното налягане се понижава в приблизително еднаква степен както в изправено така и в легнало положение. Ортостатичните ефекти и тахикардията не са чести, но могат да настъпят при болни със загуба на соли и/или вода. Намаляването на кръвното налягане може да бъде прогресивно, така че да са необходими няколко седмици лечение за достигане на максимален терапевтичен ефект. Хипотензивните ефектите на фозиноприл и тиазидните диуретици са адитивни.

Сърдечна недостатъчност: В двойно-слепи, контролирани клинични изпитвания при болни със сърдечна недостатъчност, лекувани с диуретици с или без дигоксин, началната доза Моноприл води до остро намаляване на белодробното капилярно налягане /преднатоварване/ и средното артериално кръвно налягане и системната съдова резистентност /следнатоварване/. Еднократната дневна доза на Моноприл поддържа положителни хемодинамични ефекти през целия 24-часов интервал на дозиране при болните, завършили 10-седмично лечение. В допълнение, сърдечната честота намалява в сравнение с изходната и ударният обемен индекс се увеличава въпреки пониженото налягане на пълнене на лявата камера. Не се наблюдава тахифилаксия.

Фозиноприл е подобрил толеранса при натоварване на 24-ия час в две плацебо-контролирани изследвания /271 болни със сърдечна недостатъчност/ лекувани с Моноприл веднъж дневно в продължение на 6 месеца, включително едно изследване, при което болните не са били лекувани едновременно с дигоксин. Клиничната изява на сърдечната недостатъчност се подобрява, оценено по критериите за отпадане от изследването /намаление на риска 66%, $P < .001$ / или за хоспитализация по повод на влошаване на сърдечната недостатъчност /намаление на риска 66%, $P = .001$ /. Моноприл н



нуждата от допълнително диуретично лечение за контрол на симптомите на сърдечна недостатъчност.

Тежестта на сърдечната недостатъчност, измерена чрез благоприятните промени по Класификацията на Ню Йоркската Сърдечна Асоциация и на симптомите на сърдечна недостатъчност, включително диспнея и умора, се подобрява.

Деца и юноши: Понижаване на кръвното налягане с ниски (0,1 mg/kg), средни (0,3 mg/kg) и високи (0,6 mg/kg) прицелни дози фозиноприл веднъж дневно е оценено в рандомизирано двойно сляпо проучване на 252 деца и юноши на възраст между 6 и 16 години с хипертензия или високо-нормално кръвно налягане. В края на четириседмичното лечение, средното понижаване от началото на проучването на систолично кръвно налягане е сходно при деца, лекувани с ниска, средна и висока доза фозиноприл. **Не е демонстрирана връзка доза-отговор при трите дози. Няма подходяща лекарствена форма, която да се дозира за деца, тежащи по-малко от 50 kg.**

5.2. Фармакокинетика

Степента на резорбция след перорално приложение на Моноприл е 30-40%. Фозиноприл се хидролизира от естерази главно в черния дроб до фармакологично активен хозиноприлат. Скоростта на хидролиза при болни с чернодробни увреждания се променя, но степента на конверсия е непроменена. Времето за постигане на пикови плазмени концентрации е три часа и е независимо от дозата на фозиноприл. След еднократни и многократни перорални дози, фармакокинетичните параметри (C_{max}, AUC) са пряко пропорционални на приложената доза фозиноприл.

Фозиноприлат се свързва с плазмените протеините във висока степен (>95% /), но в незначителна степен с кръвните клетки.

Фозиноприлат има относително малък обем на разпределение. Изследвания при животни показват, че нито фозиноприл, нито фозиноприлат преминават кръвно-мозъчната бариера, но фозиноприлат минава през плацентата при бременни животни.

След интравенозно приложение, фозиноприлат се елиминира приблизително в еднаква степен от черния дроб и бъбреците. При хипертоници с нормална бъбречна и чернодробна функция, които са получавали многократни дози фозиноприл, ефективното t_{1/2} на кумулиране на фозиноприлат е средно 11.5 часа. При болни със сърдечна недостатъчност, ефективното t_{1/2} е 14 часа.

Фозиноприл не се диализира добре. Клирънсът на фозиноприл при хемодиализа и перитонеална диализа е средно съответно 2% и 7% от клирънса на уреята.

При пациенти с **увредена бъбречна функция /креатининов клирънс < 80 ml/min/1,73 m²/**общият телесен клирънс на фозиноприлат е половината от този на болни с нормална бъбречна функция, докато резорбцията, бионаличността, свързването с протеините не се променят значително. Клирънсът на фозиноприлат не се различава значително според степента на бъбречна недостатъчност; намаленото бъбречно елиминиране се компенсира с увеличено хепатобилиарно елиминиране. Леко повишение на AUC /по-малко от два пъти стойностите при нормална бъбречна функция/ се наблюдава при болни с различна степен на бъбречна недостатъчност, включително и при крайна степен на бъбречна недостатъчност /креатининов клирънс <10 ml/min/1,73 m²/

Чернодробна недостатъчност /алкохолна или билиарна цироза/:

Въпреки, че скоростта на хидролиза при тези болни може да се забави, степента на резорбция не намалява значително; общият телесен клирънс на фозиноприлат е около половината от този при болни с нормална чернодробна функция. Няма значителни разлики в фармакокинетичните параметри между пациенти /мъже/ в напреднала възраст (65-75 г.) с запазена бъбречна и чернодробна функция и по-млади /20-35 г./ болни.



Деца и юноши:

Ограничени фармакокинетични данни при деца и юноши са предоставени от фармакокинетично проучване с еднократно дозиране при 19 хипертензивни пациенти на възраст между 6 и 16 години, лекувани с разтвор на фозиноприл 0,3 mg/kg.

Все още не е демонстрирано дали стойностите на AUC и C_{max} за фозиноприлат (активната форма на фозиноприл) при деца между 6 и 16 години са сравними с тези, наблюдавани при възрастни, получаващи 20 mg фозиноприл като разтвор.

Терминалният елиминационен полуживот на фозиноприлат е 11-13 часа и е сходен при всички фази на проучванията.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Карциногенеза и мутагенеза

При изследвания в продължение на период от две години с мишки и плъхове и дози до 400 mg/kg дневно /500 пъти максималната доза при хора/, няма установени данни за карциногенен ефект.

Нито фозиноприл натрий, нито активният фозиноприлат са мутагенни при микробиален мутагенен тест на Ames, тест за мутации на клетки от миша лимфома или митотична гена конверсия. Фозиноприл не е генотоксичен и в миши микронуклеус тест *in vivo* и в цитогенетичен тест *in vivo* с миши костен мозък. В цитогенетичен тест с овариални клетки на китайски хамстери, фозиноприл увеличава честотата на хромозомните аберации, когато се тества без метаболитна активация при концентрация, токсична за клетките. Няма увеличение в хромозомните аберации при по-ниските лекарствени концентрации без метаболитна активация или при всички концентрации с метаболитна активация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Лактоза безводна USNF

Микрокристална целулоза USNF

Кросповидон USNF

Етилов алкохол USP

Повидон USP

Натриев стеарил фумарат USNF

6.2. Несъвместимости

Не се съобщават

6.3. Срок на годност

Моноприл 10 mg таблетка - 18 месеца

Моноприл 20 mg таблетка - 24 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5. Данни за опаковката

PVC/PVDC блистер, съдържащ 28 таблетки.

6.6. Инструкции за употреба

Без специални инструкции.



7. Притежател на разрешението за употреба

Bristol-Myers Squibb Kft;
Lövház u. 39. 3.em.;
1024 Budapest, Унгария

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Моноприл 10 mg таблетка - 9900349
Моноприл 20 mg таблетка – 9900350

9. ДАТА НА ПЪРВО ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

25.05.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

11/2008

