

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монозид 20 mg/12,5 mg таблетки  
Monozide 20 mg/12,5 mg tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 20 mg фозиноприл натрий (fosinopril sodium) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (hydrochlorothiazide).

Помощно вещество с известно действие: лактоза.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Бледорозови, кръгли таблетки с номер 1493, отпечатан върху едната страна, и делителна линия от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Терапевтични показания

Монозид е показан за лечение на хипертония при пациенти, при които лечението с фозиноприл и хидрохлоротиазид поотделно не е достатъчно (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозата се определя индивидуално за всеки пациент.

#### **Възрастни:**

Обичайната доза е една таблетка 20 mg фозиноприл/12,5 mg хидрохлоротиазид веднъж дневно.

#### **Педиатрична популация:**

Употребата на лекарствения продукт не се препоръчва при тази възрастова група.

Безопасността и ефикасността при деца не е установена.

#### **Пациенти в старческа възраст:**

Не е необходимо намаляване на дозата при пациенти с клинично нормална бъбречна и чернодробна функция, тъй като не са открити значими разлики във фармакокинетичните параметри или в антихипертензивния ефект на фозиноприлат в сравнение със същите при помлади пациенти. (Вж. т. 5.2 Фармакокинетични свойства).

#### **Бъбречно увреждане:**

Обичайната доза Монозид се препоръчва при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $>30$  ml/min, серумен креатинин около  $\leq 3$  mg/dl или  $265$   $\mu$ mol/l). Обаче, Монозид не се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $<30$  ml/min), тъй като бримковите диуретици се предпочитат пред тиазидите. (Вж. т. 5.2 Фармакокинетични свойства).  
Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, *Нарушена бъбречна функция*.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛС.</b>	
Кратка характеристика на продукта - Прилож.	
Към Рег. № .....	20030355
Разрешение №	ЗС (ЧД) 1493 / 61668
Одобрение № .....	16-02-2023



#### ***Чернодробно увреждане:***

При пациенти с нарушена чернодробна функция не се налага промяна на дозата (вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба. ***Нарушена чернодробна функция***).

#### **4.3. Противопоказания**

Втори и трети триместър на бременността (вж. т. 4.4 и 4.6).

Монозид е противопоказан при пациенти, които са свръхчувствителни към този продукт, към други ангиотензин-конвертиращи ензимни инхибитори, към други сулфонамиди (напр. тиазиди) или към някое от помощните вещества. Реакции на свръхчувствителност е вероятно да се появят при пациенти с анамнеза на алергия или бронхиална астма. Монозид е също противопоказан при пациенти с анурия.

Едновременната употреба на Монозид с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (вж. точки 4.5 и 5.1).

Съпътстваща употреба при терапия със сакубитрил/валсартан. Фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. също точки 4.4 и 4.5).

#### **4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

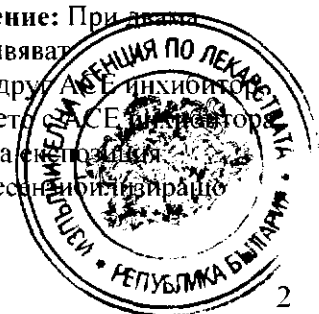
##### **Анафилактични и възможно свързани реакции**

Вероятно поради факта, че ангиотензин-конвертиращият ензим е много важен за разграждането на ендогенния брадикинин, при пациентите, употребяващи АСЕ инхибитори, включително фозиноприл, могат да се появят нежелани лекарствени реакции – от сравнително леки, като кашлица, до сериозни, като някои от посочените по-долу:

**Ангиоедем в областта на главата и шията:** Наблюдавани са случаи на ангиоедем, засягащ крайниците, лицето, устните, мукозната мембрана, езика, глотиса или ларинкса, при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл. При засягане на езика, глотиса или ларинкса може да настъпи фатална обструкция на дихателните пътища. Трябва веднага да се започне спешно лечение, което включва, но не се ограничава до, подкожно приложение на 1:1000 разтвор на епинефрин. Оток, ограничен в областта на лицето, мукозната мембрана на устата, устните и крайниците, обикновено отшумява при прекъсване на лечението с фозиноприл: някои случаи изискват медицинско лечение.

**Интестинален ангиоедем:** Интестинален ангиоедем е докладван рядко при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори. При тези пациенти се появява болка в корема (със или без гадене и повръщане); при някои случаи няма анамнеза на лицев ангиоедем и нивата на C-1 естеразата са нормални. Ангиоедемът е диагностициран чрез процедури, включително СТ скенер на корема или ултразвук, или при хирургична интервенция, а симптомите отшумяват след прекъсване на лечението с АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да бъде включван в диференциалните диагнози на пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, при които се появява болка в корема.

**Анафилактични реакции при пациенти на десензибилизиращо лечение:** При някои пациенти на десензибилизиращо лечение с отрова на хименоптера се появяват животозастрашаващи анафилактични реакции, докато те са лекувани с друг АСЕ инхибитор еналаприл. При някои пациенти тези реакции се избягват, когато лечението с АСЕ инхибитор временно се прекратява, но се появяват отново при неумишлена повторна експозиция. Следователно, пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори и подложени на десензибилизиращо лечение, трябва да се наблюдават внимателно.



**Анафилактични реакции по време на диализа с високо-пропускливи мембрани и липопротени афереза:** Докладвани са анафилактични реакции при пациенти на диализно лечение с помощта на високо-пропускливи мембрани, докато тези пациенти са лекувани с АСЕ инхибитори. Анафилактични реакции са докладвани също при пациенти на афереза на липопротеин с ниска плътност с абсорбция на декстран сулфат. При тези пациенти трябва да се обмисли употребата на друг тип мембрани за диализа или на друг клас лекарства.

**Свърхчувствителност/ангиоедем:**

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана поради повишен риск от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид. Лечение с фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид не трябва да се започва по-рано от 36 часа след последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5).

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, със или без нарушение на дишането) (вж. точка 4.5). Необходимо е да се подходи с повишено внимание, когато се започва лечение с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

**Неутропения/Агранулоцитоза:**

Докладвани са редки случаи на агранулоцитоза и потискане на костния мозък при лечение с АСЕ инхибитори; те се появяват по-често при пациенти с бъбречно увреждане, особено ако имат и колагено-васкуларно заболяване, като системен лупус еритематодес или склеродерма. При такива пациенти трябва да се обмисли наблюдение на броя на лимфоцитите. Докладвани са също редки случаи на агранулоцитоза и потискане на костния мозък при лечение с тиазидни диуретици.

**Хипотония**

Особено при пациенти със загуба на соли и/или течности (например повръщане/диария, лечение с диуретици, ограничен прием на соли, диализа) или с тежка хипертония, в началото на лечението може да възникне симптоматична хипотония. Ето защо преди започване на лечението с фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид, всички загуби на соли или течности трябва да се компенсират.

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 с фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид трябва да започне само под строг лекарски контрол. Тези пациенти трябва да бъдат често проследявани през първите две седмици от началото на лечението, както и в случай на повишаване на дозата.

Тиазидите могат да потенцират действието на други хипертензивни лекарствени продукти (вж. т. 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие). Освен това, антихипертензивните ефекти на тиазидните диуретици могат да бъдат повишени при пациенти със симпатектомия.

**Бременност**

Терапия с АСЕ инхибитори не трябва да бъде започвана по време на бременност. Освен ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитор се счита за съществена, пациентки които планират забременяване трябва да бъдат прехвърлени на алтернативни антихипертензивни терапии, които са с установен профил на безопасност по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде спряно и подходяща алтернативна терапия трябва да бъде започната.



### **Заболелимост и смъртност при фетуса и новороденото**

Когато се прилагат по време на бременност, АСЕ инхибиторите могат да причинят вреда и дори смърт на развиващия се фетус.

Когато се открие бременност, лечението с Монозид трябва да бъде прекратено веднага.

Приложението на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър на бременността се свързва с рискове за фетуса и новороденото, включително хипотония, черепна хипоплазия на новороденото, анурия, обратима и необратима бъбречна недостатъчност и смърт. Докладвани са също олигохидрамниони, вероятно в резултат на намалената бъбречна функция на фетуса; олигохидрамнионите при такива обстоятелства се свързват с контрактури на крайниците на фетуса, кранио-фациални дефекти и хипопластично белодробно развитие. Докладвани са също недоносване, интраутеринна ретардация и отворен дуктус артериозус.

В последно време, вследствие на експозиция, ограничена до първия триместър на бременността, са докладвани недоносване, отворен дуктус артериозус и други структурни сърдечни малформации, както и неврологични малформации. Когато пациентка забременее, лекарят трябва да положи всички усилия веднага да прекрати приложението на Монозид. В редки случаи (вероятно по-рядко от веднъж на всеки хиляда бременности) няма да може да се намери алтернатива на АСЕ инхибиторите. В тези редки случаи майките трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за фетусите и трябва да се проведат прегледи с ултразвук, за да се оцени интраамниотичната среда. Ако се забележат олигохидрамниони, лечението с Монозид трябва да бъде прекратено, освен ако продължаването му не се счете за животоспасяващо за майката. Може да се проведе стрес тест с контракции (*contraction stress testing* [CST]), нон-стрес тест (*non-stress test* [NST]) или биофизичен профил (*biophysical profiling* [BP]) в зависимост от седмицата на бременността. Пациентите и лекарите обаче трябва да знаят, че олигохидрамниони може да се появят, чак след като на фетуса е нанесена непоправима вреда.

Новородени с анамнеза на *in utero* експозиция на АСЕ инхибитори трябва да се наблюдават внимателно за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Ако се появи олигурия, вниманието трябва да бъде насочено към поддържане на кръвното налягане и бъбречната перфузия. Може да са необходими тотална хемотрансфузия или диализа като средства за възстановяване на нормалното кръвно налягане и/или като заместители за нарушената бъбречна функция. Фозиноприл не се диализира добре от кръвообращението на възрастни чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Липсва опит с процедури за пречистване на фозиноприл от кръвообращението на новородени.

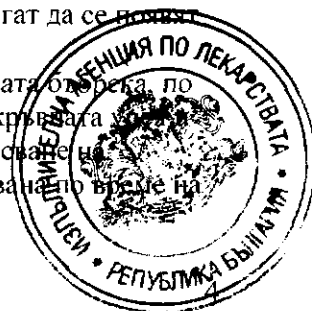
Когато фозиноприл е прилаган на бременни плъхове в дози около 80 до 250 пъти (на база mg/kg) по-високи от максималната препоръчвана доза при хора, в техните поколения са наблюдавани три сходни орофациални дефекти и един фетус със *situs inversus*. Не са наблюдавани тератогенни ефекти на фозиноприл при бременни зайци в проучвания с дози до 25 пъти (на база mg/kg) по-високи от максималната препоръчвана доза при хора.

### **Чернодробна недостатъчност**

АСЕ инхибиторите рядко се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) до смърт. Механизмът на този синдром не е известен. При поява на холестатична жълтеница или значително повишаване на чернодробните ензими, лечението с АСЕ инхибитори трябва да бъде прекратено и пациентите да бъдат подходящо лекувани.

**Нарушена бъбречна функция:** Монозид трябва да се прилага с внимание при пациенти с тежко бъбречно заболяване (креатининов клирънс  $<30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Кумулативни ефекти от хидрохлоротиазид и хидрохлоротиазид-свързано начало на азотемия могат да се появят при пациенти с увредена бъбречна функция. Също, като резултат от потискането на системата на ренин-ангиотензин-алдостерон от фозиноприл, при чувствителни пациенти могат да се появят промени в бъбречната функция.

При хипертензивни пациенти с бъбречно-артериална стеноза на единия или двата бъбрека, по време на лечение с АСЕ инхибитори може да се появи повишаване на азота в кръвта и на серумния креатинин. Тези повишавания обикновено са обратими при прекъсване на лечението. При такива пациенти бъбречната функция трябва да бъде наблюдавана по време на първите няколко седмици на лечение.



Когато фозиноприл се прилага едновременно с диуретик, при някои хипертензивни пациенти без очевидно предходно бъбречно васкуларно заболяване се появява повишаване на азота в кръвната урея и на серумния креатинин, обикновено леко или преходно. Този ефект е вероятно да се появи при пациенти с предходно бъбречно увреждане. Може да се наложи дозата Монозид да се намали.

**Нарушена чернодробна функция:** Монозид трябва да се прилага 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. При пациентите с нарушена чернодробна функция може да се наблюдава повишаване на плазмените нива на фозиноприл. В проучване на пациенти с алкохолна или билиарна цироза, общият клирънс на фозиноприлат е понижен и плазмената AUC е приблизително двойно по-голяма.

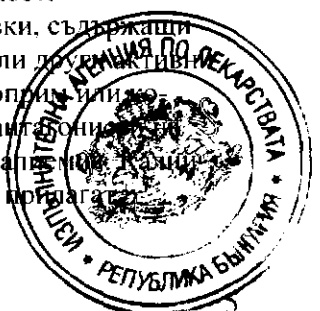
**Хороидален излив, остра миопия и вторична закритоъгълна глаукома:** Сулфонамидите или лекарствата, производни на сулфонамидите, могат да предизвикат идиосинкратична реакция, водеща до хороидален излив с дефект на зрителното поле, преходна миопия и остра закритоъгълна глаукома. Като се има предвид, че хидрохлоротиазид е сулфонамид, досега с хидрохлоротиазид са докладвани само изолирани случаи на остра закритоъгълна глаукома, без определена причинно-следствена връзка. Симптомите включват остро начало на намалена зрителна пропускателност или очна болка и обикновено се появяват в рамките на часове до седмици от започването на лекарството. Нелекуваната остра закритоъгълна глаукома може да доведе до трайна загуба на зрението. Първоначално трябва да се преустанови приема на лекарствения продукт, колкото е възможно по-бързо. Може да е необходимо да се предприеме бързо медикаментозно или хирургическо лечение ако вътрешноочното налягане остане неконтролирано. Рисковите фактори за развитието на остра закритоъгълна глаукома може да включват анамнеза за алергия към сулфонамид или пеницилин.

**Електролитен дисбаланс:** През определени периоди трябва да се извършва определяне на серумните електролити, за да се открие възможен електролитен дисбаланс.

Тиазидите, включително хидрохлоротиазид, могат да причинят воден или електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатриемия и хипохлоремична алкалоза). Пациентите трябва редовно да се проследяват за клинични признаци или симптоми на воден или електролитен дисбаланс, като сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, сънливост, безпокойство, болки или крампи в мускулите, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия, гадене или повръщане. Въпреки че може да се появи хипокалиемия, когато се използват тиазидни диуретици, особено при бърза диуреза или при наличието на тежка цироза, съпътстващо лечение с фозиноприл намалява хипокалиемията, индуцирана от диуретика. Нетният ефект на Монозид може да е повишаване, намаляване или липса на промяна в нивата на серумния калий. Хлоридният дефицит по принцип е лек и обикновено не налага лечение. Тиазидите понижават екскрецията на калий. При няколко пациенти на продължително лечение с тиазиди са наблюдавани патологични промени в паратиреоидната жлеза с хиперкалциемия и хипофосфатемия. Не се наблюдават обичайните усложнения на хиперпаратиреоидизъм, като бъбречна литиаза, костна резорбция и пептична улцерация. Лечението с тиазиди трябва да бъде прекратено преди провеждането на изследвания на паратиреоидната функция. Доказано е, че тиазидите повишават уринарната екскреция на магнезий, което може да доведе до хипомагнезиемия.

**Серумен калий:** ACE инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Ефектът обикновено не е значителен при пациенти с нормална бъбречна функция. При пациенти с нарушена бъбречна функция, захарен диабет,

хипоалдостеронизъм обаче и/или при пациенти, приемащи хранителни добавки, съдържащи калий (включително заместители на солта), калий-съхраняващи диуретици или други вещества, свързани с повишаване на серумния калий, напр. хепарин, триметоприм или тримоксазол, известен също като триметоприм/сулфаметоксазол, и особено ангиотензин-рецепторни блокери, може да възникне хиперкалиемия. При пациенти с хиперкалиемия, приемащи ангиотензин-рецепторни блокери трябва да се прилага



внимателно при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, като серумният калий и бъбречната функция трябва да се проследяват (вж. точка 4.5).

**Метаболитни нарушения:** При някои пациенти, приемащи тиазиди, може да се наблюдават хиперурикемия и поява или прогресия 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. С лечението с тиазидни диуретици също се свързва повишаване на нивото на холестерола и триглицеридите.

**Кашлица:** По време на лечението с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл, са докладвани случаи на поява на кашлица. Симптомите обикновено са обратими след прекратяване на въпросната терапия. Кашлицата, причинена от АСЕ инхибитори, трябва да се вземе предвид като част от диференциалната диагноза на кашлица.

**Хирургични интервенции/анестезия:** При пациенти, подлагани на хирургични интервенции или на анестезия със средства, които водят до хипотония, фозиноприл може да увеличи хипотензивния отговор.

**Системен лупус еритематодес:** Докладвани са случаи на обостряне или активиране на системен лупус еритематодес при пациенти на лечение с тиазидни диуретици.

#### **Немеланомен рак на кожата:**

В две епидемиологични проучвания, основаващи се на датския национален раков регистър, е наблюдаван повишен риск от немеланомен рак на кожата (НМРК) [базалноклетъчен карцином (БКК) и сквамозноклетъчен карцином (СКК)] при нарастваща експозиция на кумулативна доза хидрохлортиазид (ХХТЗ). Фотосенсибилизиращите ефекти на ХХТЗ могат да действат като вероятен механизъм за развитие на НМРК.

Пациентите, приемащи ХХТЗ, трябва да бъдат информирани за риска от НМРК и съветвани редовно да проверяват кожата си за нови лезии и незабавно да съобщават при поява на подозрителни кожни лезии. На пациентите трябва да се препоръчат възможни превантивни мерки, като ограничено излагане на слънчева светлина и ултравиолетови лъчи, а в случай на експозиция, подходяща защита, за да се сведе до минимум рискът от рак на кожата. Подозрителните кожни лезии трябва да бъдат подложени на незабавно изследване, потенциално включващо хистологични изследвания на биопсични материали. Преразглеждане на употребата на ХХТЗ може да се наложи и при пациенти, които са имали предходен НМРК (вж. също точка 4.8).

#### **Допълнителна информация**

**Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)**

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

#### **Остра респираторна токсичност**

След прием на хидрохлортиазид се съобщават много редки тежки случаи на остра респираторна токсичност, включително остър респираторен дистрес синдром (ОРДС). След прием на хидрохлортиазид обикновено се развива белодробен оток в рамките на няколко до часове. В началото симптомите включват диспнея, повишена температура, влошаване на белодробната функция и хипотония. При съмнение за ARDS трябва да бъде спрян приемът на



Монозид и да се приложи подходящо лечение. Хидрохлоротиазид не трябва да се прилага при пациенти, които преди това са получавали ОРДС след прием на хидрохлоротиазид.

### **Педиатрична популация**

Безопасността и ефикасността при деца не е установена.

### **Пациенти в старческа възраст**

Сред пациентите, които са лекувани с фозиноприл/хидрохлоротиазид в клинични изпитвания, 20% са на възраст между 65 и 75 години. Не са наблюдавани значими различия в ефективността и безопасността при пациентите в тази възрастова група в сравнение с тези при по-млади пациенти; обаче, не може да се изключи по-голяма чувствителност при някои индивиди в старческа възраст.

### **Лактоза**

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **Натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

*Алкохол, барбитурати или наркотични средства* – Потенциране на ортостатична хипотензия, индуцирана от тиазидни диуретици.

*Антиациди* - Антиацидите (алуминиев хидроксид, магнезиев хидроксид и симетикон) могат да нарушат абсорбцията на Монозид. Следователно, приложение на тези лекарствени средства трябва да става 2 часа преди или след приложението на Монозид.

*Антидиабетични лекарствени средства (перорални антидиабетни средства и инсулин)* – Тиазидите може да повишат нивата на кръвната захар; може да се наложи промяна в необходимата доза антидиабетично лекарство.

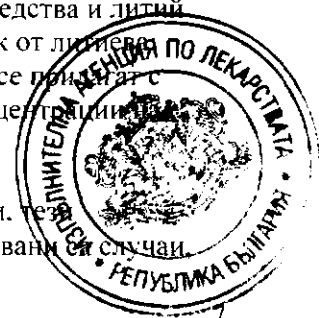
*Лекарствени средства за лечение на подагра* – Може да се наложи промяна в дозата на лекарствените средства за лечение на подагра, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивата на пикочна киселина в кръвта. Може да се наложи увеличаване на дозата пробеницид или сулфинпиразон.

*Калциеви соли* – Тиазидните диуретици може да повишат нивата на серумния калций поради понижена екскреция. Ако трябва да се предпише калций, нивата на серумния калций трябва да се наблюдават и съответно да се титрира дозата калций.

*Холестираминова смола и коlestипол хидрохлорид* - Може да забавят или потиснат абсорбцията на хидрохлоротиазид. Тиазидните диуретици трябва да се приемат 1 час преди или 4 до 6 часа след тези лекарствени продукти.

*Литий* - Едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и/или диуретични средства и литий може да доведе до повишаване на серумните концентрации на литий и до риск от литиева интоксикация. Когато се прилагат едновременно, Монозид и литий трябва да се приемат с повишено внимание и се препоръчва редовно проследяване на серумните концентрации на литий.

*Инхибитори на ендогенната синтеза на простагладини* - При някои пациенти, тези лекарствени продукти могат да намалят ефекта на диуретиците. Също, докладвани са случаи



че индометацинът намалява антихипертензивния ефект на други АСЕ инхибитори, особено в случай на хипертония с ниски нива на ренин. Други нестероидни противовъзпалителни средства (напр. аспирин) и селективни COX-2 инхибитори могат да имат подобен ефект. При възрастни пациенти, с обемен дефицит (включително тези на терапия с диуретик) или с увредена бъбречна функция, едновременното прилагане на НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори с АСЕ инхибитори, включително фозиноприл, може да доведе до влошаване на бъбречната функция, включително остра бъбречна недостатъчност. Тези ефекти обикновено са обратими. Периодично проследявайте бъбречната функция при пациенти, приемащи фозиноприл и НСПВС.

*Други диуретици и антихипертонични лекарствени продукти* – Тиазидният компонент на Монозид може да потенцира действието на други антихипертонични лекарства, особено ганглионови и периферни адренергични блокиращи лекарства. Хидрохлоротиазид може да взаимодейства с диазоксид; трябва да се наблюдават нивата на кръвната захар, нивата на пикочна киселина в серума и кръвното налягане.

*Калий-съхраняващи диуретици, хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта*

Въпреки, че серумният калий обикновено остава в рамките на нормалните граници, при някои пациенти, лекувани с фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид, може да възникне хиперкалиемия. Употребата на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), хранителни добавки, съдържащи калий или калий-съдържащи заместители на солта може да доведе до значително повишение на серумния калий. Трябва също да се внимава, когато фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид се прилага едновременно с други средства, които повишават серумния калий, като напр. триметоприм, котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий-съхраняващ диуретик подобно на амилорид. Поради това не се препоръчва комбинирането на фозиноприл натрий/хидрохлоротиазид с гореспоменатите лекарства. Ако е показана съпътстваща употреба, те трябва да се използват с повишено внимание и при често проследяване на серумния калий.

*Циклоспорин*

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с циклоспорин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

*Хепарин*

При съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с хепарин може да възникне хиперкалиемия. Препоръчва се проследяване на серумния калий.

*Лекарствени продукти, прилагани по време на хирургична интервенция* – Ефектите на недеполяризиращите мускулни релаксанти, преанестетиците и анестетиците, прилагани в хирургията (напр. тубокурарин хлорид и галамин триетйодид) могат да бъдат потенцирани от хидрохлоротиазид; може да се наложи промяна на дозата. Може да се появи воден и електролитен дисбаланс при пациенти, приемащи Монозид и пресорни агенти (напр. норепинефрин), които са подложени на хирургична интервенция. Преанестетичните и анестетичните средства трябва да се прилагат в намалени дози и, ако е възможно, лечението с хидрохлоротиазид трябва да се преустанови една седмица преди хирургичната интервенция.

*Карбамазепин* – Едновременната употреба на карбамазепин и хидрохлоротиазид е свързана с риск от симптоматична хипонатриемия. По време на едновременната им употреба трябва да бъдат проследявани електролитите. Трябва да се използва друг клас диуретици ако е възможно.

*Други лекарствени продукти* - Бионаличността на фозиноприл не се променя при съпътстващо лечение с аспирин, хлорталидон, симетидин, дигоксин, метоклопрамид, нифедипин, пропранолол, пропантелин или варфарин.





### Други взаимодействия

#### ***Взаимодействие с лабораторни тестове***

При определяне на серумните нива на дигоксин чрез метода на измерване на насищането на активния въглен чрез абсорция, фозинопил може да даде фалшиво ниски резултати. Други китове, използващи антитяло-белязани епруветки, могат да се използват вместо него. Лечението с Монозид трябва да се прекрати няколко дни преди провеждане на изследвания на паратиреоидната функция.

### Допълнителна информация

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин--ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

### Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем

Съпътстващата употреба на АСЕ инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точка 4.3 и 4.4).

Съпътстваща употреба на АСЕ инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

## **4.6. Бременност и кърмене**

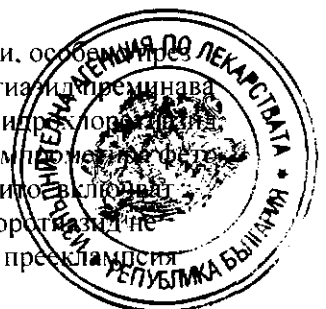
### Бременност

Не се препоръчва прилагането на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността (вж. т. 4.4). Прилагането на АСЕ инхибитори е противопоказано по време на втория и третия триместър от бременността (вж. т. 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни по отношение на риска от тератогенност в следствие на експозиция на АСЕ инхибитори по време на първия триместър от бременността не са убедителни; обаче, не може да се изключи малко повишаване на риска. Ако продължаването на терапията с АСЕ инхибитори не се оценява като изключително важно, пациентите, планиращи бременност, трябва да преминат на алтернативни антихипертензивни терапии, които имат добре установен профил на безопасност при приложението им по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ инхибитори трябва да се спре веднага и, ако е необходимо, да се започне алтернативна терапия. (Вж. т. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба: ***Заболеваемост и смъртност при фетуса и новороденото***).

Известно е, че експозицията на АСЕ инхибитори по време на втория и третия триместър води до фетотоксичност (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на черепната осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия). (Вж. т. 5.3.) Ако експозицията на АСЕ инхибитори е настъпила по време на втория триместър от бременността, се препоръчва изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Новородени, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за хипотония (вж. т. 4.3 и 4.4).

Има ограничен опит с приложението на хидрохлоротиазид при бременни жени, особено през първия триместър. Проучванията при животни са недостатъчни. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид неговата употреба през втория и третия триместър от бременността може да компрометира фетална плцентарна перфузия и може да причини фетални или неонатални ефекти които включват жълтеница, нарушение в електролитния баланс и тромбоцитопения. Хидрохлоротиазид не трябва да бъде използван при гестационен едем, гестационна хипертония или преeklampsia.



поради риск от намаляване обема на плазмата и плацентарна хипоперфузия, без благоприятен ефект върху хода на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за есенциална хипертония при бременни жени освен в редки случаи, когато не може да бъде назначена друга терапия.

#### Кърмене

Фозиноприл и хидрохлоротиазид се отделят с кърмата. Тиазиди във високи дози, причиняващи интензивна диуреза могат да подтискат производството на кърма. Не се препоръчва използването на Монозид по време на кърмене. Заради потенциалните нежелани лекарствени реакции на Монозид при кърмачета трябва да се прецени дали кърменето да се прекрати или да се спре лечението с лекарствения продукт, като се отчете значението на Монозид за лечението на майката.

Тъй като не е налична информация за употребата на фозиноприл по време на кърмене, фозиноприл не се препоръчва, а се предпочитат алтернативни терапии с по-добре установен профил на безопасност, особено когато кърмачето е новородено или е недоносено.

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

Монозид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

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

Таблицата по-долу включва всички нежелани лекарствени реакции, както са описани към момента. Списъкът е представен по системно-органични класове, MedDRA терминология и честота, като са използвани следните категории: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (не може да бъде изчислена от наличните данни). Таблицата е съставена според препоръките на CIOMS работна група III и V и Указанията на Европейската комисия за Кратката характеристика на продукта.

<b>Системо-органични класове</b>	<b>Честота</b>	<b>MedDRA термини</b>
<i>Инфекции и инфестации</i>	Чести	Инфекция на горните дихателни пътища
	С неизвестна честота	Фарингит, ринит, синусит
<i>Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i>	С неизвестна честота	Немеланомен рак на кожата (базалноклетъчен карцином и сквамозноклетъчен карцином)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	С неизвестна честота	Лимфаденопатия, левкопения, неутропения, апластична анемия, агранулоцитоза, тромбоцитопения, анемия (включително апластична и хемолитична анемия)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>	С неизвестна честота	Подагра, хипокалиемия, хипохлоремична алкалоза
<i>Психични нарушения</i>	С неизвестна честота	Депресия, нарушения на либидото
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие, замаяност
	С неизвестна честота	Сомнолентност, парестезии, хипоестезия, синкоп, цереброваскуларен инцидент



<i>Нарушения на очите</i>	С неизвестна честота	Зрителни нарушения, хороидален излив
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	С неизвестна честота	Тинитус, вертиго
<i>Сърдечни нарушения</i>	С неизвестна честота	Аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда
<i>Съдови нарушения</i>	С неизвестна честота	Хипотония, ортостатична хипотония, клаудикацио интермитенс, некротизиращ васкулит, топли вълни
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Чести	Кашлица
	Много редки	Остър респираторен дистрес синдром (ARDS) (вж. точка 4.4)
	С неизвестна честота	Синузит, пневмонит, белодробен едем, бронхоспазм
<i>Стомачно-чревни нарушения</i>	С неизвестна честота	Гадене, повръщане, диария, болка в корема, диспепсия, гастрит, езофагит, панкреатит, дизгеузия
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	С неизвестна честота	Хепатит, холестатична жълтеница
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	С неизвестна честота	Ангиедем, обрив, синдром на Stevens-Johnson, пурпура, пруритус, уртикария, реакция на фоточувствителност
<i>Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Чести	Болка в мускулите и костите
	С неизвестна честота	Миалгия, мускулни спазми, артралгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	С неизвестна честота	Полакиурия, дизурия, бъбречна недостатъчност
<i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>	С неизвестна честота	Сексуална дисфункция
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	Чести	Умора
	С неизвестна честота	Едем, болка в гърдите, астения, пирексия
<i>Изследвания</i>	С неизвестна честота	Анормални резултати от изследвания на чернодробната функция (повишена трансаминаза, повишена лактатна дехидрогеназа в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта и повишен билирубин в кръвта), анормални електролити в кръвта, анормална пикочна киселина в кръвта, анормална глюкоза в кръвта, анормален магнезий



		кръвта, анормален холестерол в кръвта, анормални триглицериди в кръвта, анормален калций в кръвта
--	--	---

*Описание на избрани нежелани реакции*

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК (вж. също точки 4.4 и 5.1).

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

**4.9. Предозиране**

Няма информация за специфично лечение при предозиране с Монозид, лечението е симптоматично и поддържащо. Лечението с Монозид трябва да бъде преустановено, а пациентът да се постави под строго наблюдение. Предлагат се мерки, включващи предизвикване на повръщане и/или промивка на стомаха и коригиране на дехидратацията, нарушения електролитен баланс и хипотонията с помощта на установените процедури. Фозиноприл се отделя трудно от кръвта чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Степента на отделяне на хидрохлоротиазид от кръвта чрез хемодиализа не е установена.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

**5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитори и диуретици,

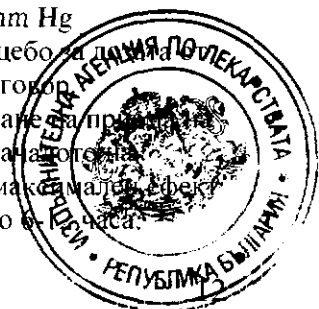
АТС код: C09BA09

Монозид е перорално антихипертензивно средство, комбиниращо фозиноприл натрий и хидрохлоротиазид (HCTZ). Фозиноприл е естерен продукт на фозиноприлат, инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (angiotensin converting enzyme - ACE), който конвертира ангиотензин I в ангиотензин II, мощна ендогенна вазоконстрикторна субстанция.

Хидрохлоротиазид е бензотиадиазинов (тиазиден) диуретик с диуретични, натриуретични и антихипертензивни ефекти.

В клиничните изпитвания понижаването на кръвното налягане при комбинирането на фозиноприл и хидрохлоротиазид 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 антихипертензивният 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. Фозиноприл/хидрохлоротиазид веднъж дневно понижават кръвното налягане за 24 часа след дозиране от 12-17 mm Hg/8-10 mm Hg (систолично/диастолично) повече от понижаването, свързано с приема на плацебо за

20 mg/12,5 mg. Този ефект се равнява на 60-90% от съответния максимален отговор. Ефективността на Монозид не се влияе от възраст, пол или раса. Рязкото спиране на фозиноприл/хидрохлоротиазид не води до нова хипертония (rebound effect). Началното диуретичното действие на хидрохлоротиазид се появява в рамките на 2 часа, максимален ефект настъпва след около 4 часа, а продължителността на действие е приблизително 24 часа.



Фозиноприл е естерен продукт, хидролизиран от естеразата до фармакологично активната форма, фозиноприлат, специфичен конкурентен инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим. Фозиноприл съдържа фосфинова група, която може да се свързва специфично с активното място на ангиотензин-конвертиращия ензим, 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. Последното може да доведе до леко повишаване на серумния калий ( $\text{mean}=0,1 \text{ mEq/l}$ ), съчетано със загуба на натрий и течности.

АСЕ е идентичен на „брадикиназа“. Инхибирането на АСЕ 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. Това би могло да обясни липсата на постоянна корелация между нивата на ренина и отговора към фозиноприл.

Механизмът на антихипертензивния ефект на тиазидните диуретици като хидрохлоротиазид 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. Хидрохлоротиазид повишава плазмената ренинова активност, увеличава секрецията на алдостерона и понижава серумния калий. Съвместното приемане с фозиноприл намалява свързаната с хидрохлоротиазид загуба на калий.

Немеланомен рак на кожата: Въз основа на наличните данни от епидемиологични проучвания е наблюдавана зависима от кумулативната доза връзка между ХХТЗ и НМРК. Едно проучване включва популация, състояща се от 71 533 случая на БКК и 8 629 случая на СКК, и популация от съответно 1 430 833 и 172 462 подходящи контроли. Високата употреба на ХХТЗ (кумулятивно  $\geq 50\,000 \text{ mg}$ ) е свързана с коригиран OR 1,29 (95% ДИ: 1,23-1,35) за БКК и 3,98 (95% ДИ: 3,68-4,31) за СКК. Наблюдавана е ясна връзка кумулативна доза-отговор както за БКК, така и за СКК. Друго проучване показва възможна връзка между рака на устните (СКК) и експозицията на ХХТЗ: за 633 случая на рак на устните е подбрана популация от 63 067 подходящи контроли, като се използва стратегия за вземане на проби, определена от риска. Демонстрирана е връзка кумулативна доза-отговор с коригиран OR 2,1 (95% ДИ: 1,7-2,6), нарастващ до OR 3,9 (3,0-4,9) за висока употреба ( $\sim 25\,000 \text{ mg}$ ) и OR 7,7 (5,7-10,5) за най-високата кумулативна доза ( $\sim 100\,000 \text{ mg}$ ) (вж. също точка 4.4).

#### Допълнителна информация

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от АСЕ инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с АСЕ инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването



прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на фозиноприл и хидрохлоротиазид има минимален или няма никакъв ефект върху фармакокинетиката на двете лекарства.

### Абсорбция

След перорално приложение на Монозид абсорбцията на фозиноприл е 30-40%, а на хидрохлоротиазид - 70-80%. Абсорбцията на фозиноприл не се влияе от наличието на храна в стомашно-чревния тракт; обаче, скоростта на абсорбцията може да бъде забавена. Абсорбцията на хидрохлоротиазид се увеличава от субстанции, понижаващи мотилитета на стомашно-чревния тракт.

Фозиноприл се хидролизира от естерази, основно в черния дроб, до фармакологично активната форма, фозиноприлат. Конвертирането на фозиноприл във фозиноприлат може да бъде забавено при пациенти с чернодробна дисфункция; обаче, степента на това конвертиране не се променя. Времето до достигане на максимални плазмени концентрации на фозиноприлат е около 3 часа, без значение от приложената доза фозиноприл. След една или няколко перорални дози, фармакокинетичните параметри ( $C_{max}$ , AUC) са правопропорционални на приложената доза фозиноприл.

Максималните плазмени концентрации на хидрохлоротиазид се достигат 1-2,5 часа след перорално приложение.

Фозиноприлат се свързва най-вече с протеини ( $\geq 95\%$ ), но има пренебрежимо малко свързване и с клетъчните компоненти на кръвта.

### Разпределение

Фозиноприлат има сравнително малък обем на разпределение. Проучвания при животни показват, че фозиноприл и фозиноприлат не преминават преградата между кръвта и мозъка, но фозиноприлат преминава през плацентата на бременни животни. При хората хидрохлоротиазид преминава свободно през плацентата, а нивата са сходни с тези в кръвообращението на майката.

След перорална доза радиомаркиран фозиноприл, 75% от радиоактивността в плазмата присъства като активен фозиноприлат, 20-30% като глюкуронид конюгат на фозиноприлат, а 1-5% като *p*-хидрокси метаболит на фозиноприлат. *p*-хидрокси метаболитът е толкова мощен ACE инхибитор, колкото и фозиноприлат; глюкуронид конюгатът няма ACE инхибиторна активност.

### Елиминиране

Хидрохлоротиазидът не се метаболизира и бързо се елиминира през бъбреците. Обемът му на разпределение е 3,6-7,8 l/kg, а свързването му с плазмен протеин е 68%. Лекарството се кумулира в еритроцитите (напр. 1,6-1,8 пъти плазмените концентрации). Средният плазмен полуживот на хидрохлоротиазид варира между 5 и 15 часа.

След интравенозно приложение фозиноприлатът се елиминира приблизително по равно от черния дроб и бъбреците. При здрави пациенти средният клирънс на интравенозния фозиноприлат е 26-39 ml/min. При хипертоници с нормална бъбречна и чернодробна функция, които получават многократни дози фозиноприл, ефективното  $t_{1/2}$  за кумулиране на фозиноприлат е средно 11,5 часа.

Фозиноприл не се диализира добре. Клирънсът на фозиноприлат чрез хемодиализа и перитонеална диализа е средно съответно 2% и 7% от урейнния клирънс.

При пациенти с бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) клирънс на фозиноприлат е приблизително половината от този при пациенти с нормална бъбречна функция.



бъбречна функция, докато абсорбцията, бионаличността и свързването с протеин не се променят значително. Клирънсът на фозиноприлат не се различава значително по отношение на степента на бъбречната недостатъчност; намалената бъбречна елиминация се компенсира с повишена хепатобилиарна елиминация. При пациенти с различни степени на бъбречна недостатъчност, включително крайна фаза на бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <math>< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>), се наблюдава леко повишаване на плазмените AUC нива (по-малко от два пъти от нормалното). При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <math>< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>) елиминационният полуживот на хидрохлоротиазид се увеличава до 21 часа.

*При пациенти с чернодробна недостатъчност (алкохолна или билиарна цирроза) степента на хидролиза на фозиноприл не намалява значително, въпреки че скоростта на хидролизата може да бъде забавена; общият клирънс на фозиноприлат е приблизително половината от този при пациенти с нормална чернодробна функция.*

*При пациенти (мъже) в старческа възраст (65-74-годишни) с клинично нормална бъбречна и чернодробна функция не се наблюдават значими разлики във фармакокинетичните параметри на фозиноприлат в сравнение с тези при по-млади пациенти (20-35-годишни). Плазмената AUC за хидрохлоротиазид е повишена при пациенти в старческа възраст след многократно дозиране.*

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност на Монозид. Няма данни за канцерогенен ефект на фозиноприл или хидрохлоротиазид при мишки и плъхове в краткосрочни проучвания. Има несигурни данни за хепатоканцерогенност на хидрохлоротиазид при мъжки мишки; обаче, клиничният опит през последните 30 години не показва канцерогенен потенциал при човека. Комбинацията фозиноприл и хидрохлоротиазид няма мутагенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза  
Кроскармелоза натрий  
Повидон  
Натриев стеарилфумарат  
Железни оксиди

### **6.2. Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3. Срок на годност**

18 месеца.

### **6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 25°C.

Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Монозид 20 mg/12,5 mg е наличен за перорално приложение в PVC/PVDC блистера

### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**



Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bausch Health Ireland Limited  
3013 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, D24PPT3  
Ирландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20030355

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 16.05.2003  
Дата на последно подновяване: 20.07.2009

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

