1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Monozide 20 mg/ 12,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 20 mg fosinoprila nātrija sāls (fosinoprilum natricum) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (hydrochlorothiazidum).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: katra tablete satur 240 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete

Apaļa, abpusēji izliekta persiku krāsas tablete ar dalījuma līniju vienā pusē un numuru "1493" iespiestu otrā pusē.

Dalījuma līnija nav paredzēta tabletes salaušanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Monozide nozīmē hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kam fosinoprila vai hidrohlorotiazīda monoterapija nav bijusi pietiekami efektīva.

4.2. Devas un lietošanas veids

Deva jāpielāgo individuāli (skatīt 4.3., 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

**Pieaugušie**

1 tablete (20 mg fosinoprila/12,5 mg hidrohlorotiazīda) vienu reizi dienā.

**Nieru mazspēja**

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss >30 ml/min., seruma kreatinīns aptuveni 265 µmol/l) iesaka parasto Monozide devu. Tomēr Monozide neiesaka lietot pacientiem ar smagu nieru disfunkciju (kreatinīna klīrenss <30 mL/min.), jo priekšroka dodama “cilpas” diurētiskajiem līdzekļiem ne tiazīdiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Aknu mazspēja**

Pacientiem ar pavājinātu aknu funkciju Monozide sākuma devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Gados vecāki cilvēki**

Klīniskos pētījumos 20% pacientu, kas saņēma fosinoprilu/hidrohlortiazīdu (HCTZ), bija vecumā no 65 līdz 75 gadiem. Kopumā nenovēroja atšķirību starp šiem un jaunākiem pacientiem ne iedarbības, ne drošuma ziņā; tomēr dažiem vecākiem cilvēkiem nevar izslēgt augstāku jutību.

**Pediatriskā populācija**

Monozide bērniem līdz 18 gadu vecumam nelieto.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām. Paaugstināta jutība pret citiem angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem vai citām sulfonamīdu grupas zālēm (piem., tiazīdiem). Paaugstinātas jutības reakcijas ir vairāk iespējamas pacientiem, kam anamnēzē ir alerģija vai bronhiālā astma.

Anūrija.

Otrais un trešais grūtniecības trimestris (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem (GFĀ < 60 ml/min/1,73 m2) Monozide lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu. Fosinoprila/hidrohlortiazīda lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

**Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde**

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un pavājinātas nieru funkcijas (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru funkcija, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

**Nemelanomas ādas vēzis**

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

**Paaugstināta jutība/angioedēma**

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc fosinoprila/ hidrohlortiazīda pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar fosinoprilu/hidrohlortiazīdu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotrila, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsāk uzmanīgi.

Pacientiem, ko ārstēja ar AKE inhibitoriem, ieskaitot fosinoprilu, novēroja angioedēmu, kas skar ekstremitātes, seju, lūpas, gļotādas, mēli, balseni vai rīkli. Ja angioedēma skar mēli, balseni vai rīkli, iespējama elpošanas ceļu obstrukcija ar letālu iznākumu. Nekavējoties jāuzsāk neatliekamā palīdzība, kas ietver adrenalīna šķīduma (1:1000) subkutānu ievadīšanu, bet noteikti neaprobežojas tikai ar to. Sejas, mutes gļotādu, lūpu un ekstremitāšu pietūkums parasti izzūd, pārtraucot fosinoprila lietošanu; dažos gadījumos nepieciešama medikamentoza terapija.

**Intestināla angioedēma**

Intestināla angioedēma reti novērota slimniekiem, kas ārstēti ar AKE inhibitoriem. Šiem slimniekiem bija abdominālas sāpes (ar sliktu dūšu vai vemšanu, vai arī bez tā); dažos gadījumos anamnēzē nav bijusi sejas angioedēma un C-1 esterāzes līmenis bija normāls. Angioedēma tika diagnosticēta, veicot procedūras, tostarp abdominālo KT skenēšanu vai izmeklēšanu ar ultraskaņu, vai operāciju laikā; simptomi izzuda pēc AKE inhibitora lietošanas pārtraukšanas. Intestināla angioedēma jāiekļauj slimnieku, kuri saņem AKE inhibitorus un kuriem ir abdominālas sāpes, diferenciāldiagnozē.

**Anafilaktoīdas reakcijas desensitizācijas laikā**

Diviem pacientiem, kas saņēma citu AKE inhibitoru – enalaprilu, veicot desensitizācijas kursu ar *hymenoptera venom,* bija dzīvību apdraudošas anafilaktoīdas reakcijas. Šie pacienti no minētajām reakcijām izvairījās, uz laiku pārtraucot AKE lietošanu, bet tās no jauna parādījās pēc netīšas to lietošanas. Tāpēc, veicot šādas desensitizācijas procedūras pacientiem, ko ārstē ar AKE inhibitoriem, jāievēro piesardzība.

**Anafilaktoīdas reakcijas augstas plūsmas dialīzes/lipoproteīna aferēzes membrānas lietošanas laikā**

Pacientiem, kas lietoja AKE inhibitoru un kam veica hemodialīzi ar augstas plūsmas dialīzes membrānām, novēroja anafilaktoīdas reakcijas. Ir zināmas anafilaktoīdas reakcijas pacientiem, kas pakļauti zema blīvuma lipoproteīnu aferēzeiar dekstrāna sulfāta absorbciju. Šiem pacientiem jāapsver cita tipa dialīzes membrānu vai citas klases medikamentu lietošana.

### Neitropēnija/Agranulocitoze

Retos gadījumos angiotensīnu konvertējošā enzīma inhibitors izraisa agranulocitozi un nomāc kaulu smadzeņu darbību; šādi gadījumi biežāk sastopami pacientiem ar nieru mazspēju, īpaši, ja viņiem ir arī kolagenoze – vaskulāra slimība, piemēram, sistēmiskā sarkanā vilkēde vai sklerodermija. Tādiem pacientiem jāapsver balto asins šūnu skaita kontrole. Retos gadījumos tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi izraisa agranulocitozi un kaula smadzeņu darbības traucējumus.

**Hipotensija**

Fosinoprils var izraisīt simptomātisku hipotensiju; tas notiek reti, un lielāka iespējamība pacientiem ar tilpuma- un/vai sāļu izsīkumu, kas radies ilgstošas diurētisko līdzekļu lietošanas, sāls ierobežošanas, dialīzes, caurejas vai vemšanas rezultātā. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Monozide jākoriģē tilpuma- un/vai sāļu iztrūkums.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju ar vai bez nieru mazspējas AKE inhibitoru terapija var izraisīt pārmērīgu hipotensiju, kas savukārt var būt saistīta ar oligūriju, azotēmiju, retāk ar nieru bojājumiem un nāvi. Tādiem pacientiem Monozide terapija jāuzsāk stingrā ārsta uzraudzībā. Pacienti rūpīgi jānovēro ārstēšanas pirmās divas nedēļas un vienmēr, kad palielina devu.

Tiazīdu grupas medikamenti var pastiprināt citu antihipertensīvo līdzekļu iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu). Turklāt tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu antihipertensīvā iedarbība var pastiprināties pacientiem pēc simpatektomijas.

**Augļa/jaundzimušā saslimstība un mirstība**

AKE inhibitoru lietošana grūtniecības periodā var izraisīt augļa attīstības traucējumus, pat nāvi. Grūtniecības laikā nav ieteicams sākt AKE inhibitoru lietošanu. Pacientēm, kas plāno

grūtniecību, līdzšinējā AKE inhibitoru terapija jāmaina pret alternatīvu antihipertensīvu terapiju ar vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien turpmāka AKE inhibitoru

lietošana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

**Aknu mazspēja**

Retos gadījumos AKE inhibitoru darbību saista ar holestātisko dzelti, kas strauji progresē līdz fulminantai aknu nekrozei un dažreiz nāvei. Šī sindroma mehānisms vēl nav skaidrs. Pacientiem, kas saņēmuši AKE inhibitorus un kuriem parādās dzelte vai aknu enzīmu aktivitātes ievērojama paaugstināšanās, jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana, un pacienti atbilstoši medicīniski jānovēro.

**Traucēta aknu darbība**

Pacientiem ar traucētu aknu darbību vai progresējošu aknu slimību Monozide jālieto piesardzīgi, jo nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara izmaiņas var paātrināt aknu komu. Pacientiem ar traucētu aknu darbību plazmā var parādīties paaugstināta fosinoprila koncentrācija. Pētījumos, ko veica ar pacientiem, kam ir alkohola vai biliārā ciroze, fosinoprilāta kopējais ķermeņa klīrenss samazinājās un AUC koncentrācija plazmā palielinājās aptuveni divas reizes.

**Traucēta nieru darbība**

Monozide jālieto piesardzīgi pacientiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrenss <30 ml/min./1,73m2). Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību var parādīties HCTZ kumulatīvais efekts un ar HCTZ saistītā hiperazotēmija. Fosinoprila izraisītās renīna – angiotensīna – aldosterona sistēmas inhibēšanas sekas arī var radīt izmaiņas jutīgu indivīdu nieru darbībā.

Ārstēšanas laikā ar AKE inhibitoru hipertensijas pacientiem ar nieru artērijas stenozi vienā vai abās nierēs iespējama urīnvielas slāpekļa koncentrācijas palielināšanās asinīs, kā arī seruma kreatinīna paaugstināšanās. Pārtraucot terapiju, šīs parādības parasti izzūd. Tādiem pacientiem jākontrolē nieru darbība dažu pirmo ārstēšanas nedēļu laikā.

Dažiem hipertensijas pacientiem, kuriem iepriekš nebija izteikta nieru vaskulārā slimība, parādījās paaugstināta urīnvielas slāpekļa koncentrācija asinīs un seruma kreatinīnā, parasti nelielā daudzumā vai pārejoša, ja fosinoprilu deva vienlaicīgi ar diurētisko līdzekli. Šis efekts biežāk parādās pacientiem, kam jau iepriekš ir nieru mazspēja. Var būt nepieciešama Monozide devas samazināšana.

**Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un sekundāra slēgta kakta glaukoma**

Sulfonamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Lai gan hidrohlortiazīds ir sulfonamīdu grupas viela, līdz šim tā lietošanas laikā akūta slēgta kakta glaukoma ir aprakstīta tikai atsevišķos gadījumos un bez nepārprotamas cēloņsakarības ar preparāta lietošanu. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc zāļu lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver nepieciešamība nekavējoties lietot zāles vai veikt operāciju. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfonamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē.

**Elektrolītu disbalanss**

Lai atklātu iespējamo elektrolītu disbalansu, atbilstošos intervālos jānosaka seruma elektrolīti.

Tiazīdi, ieskaitot HCTZ, var izraisīt šķidrumu vai elektrolītu disbalansu (hipokaliēmiju, hiponātriēmiju un hipohloremisko alkalozi). Pacienti periodiski jānovēro pēc šķidruma un elektrolītu disbalansa klīniskām pazīmēm, piemēram, sausums mutē, slāpes, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu nogurums, hipotensija, oligūrija, tahikardija, slikta dūša vai vemšana. Kaut gan, lietojot tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus, var rasties hipokaliēmija, īpaši ar strauju diurēzi vai smagas cirozes klātbūtnē, līdztekus terapija ar fosinoprilu samazina diurētisko līdzekļu izraisīto hipokaliēmiju. Monozide kopējā iedarbība var gan palielināt, gan samazināt kālija koncentrāciju serumā vai atstāt to neizmainītu. Hlorīdu trūkums parasti ir vidēji izteikts un neprasa ārstēšanu. Tiazīdi samazina kalcija izdalīšanos. Dažiem pacientiem ar ilgstošu tiazīdu terapiju novēroja patoloģiskas izmaiņas epitēlijķermenīšos ar hiperkalciēmiju un hipofosfatēmiju. Nav novērotas hiperparatireozes parastās komplikācijas, piemēram, nierakmeņi, kaulu resorbcija un peptiskās čūlas. Pirms epitēlijķermenīšu darbības testa veikšanas, jāpārtrauc tiazīdu lietošana. Tiazīdi palielina magnija izdalīšanos urīnā, kas var radīt hipomagniēmiju.

**Kālija līmenis serumā**

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai pacientiem, kuri lieto kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kas pazīstams arī kā trimetoprims/sulfametoksazols, un īpaši aldosterona antagonistus vai angiotensīna receptoru blokatorus, var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotensīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

**Metaboliskie traucējumi**

Atsevišķiem pacientiem, kas terapijā saņēmuši tiazīdus, iespējama hiperuriķēmija un akūta podagras lēkme. Diabēta pacientiem jāmaina insulīna deva; tiazīdu lietošanas laikā kļūst pamanāms latents cukura diabēts. Holesterīna un triglicerīdu līmeņa palielināšanās saistās ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošanu.

**Klepus**

Lietojot AKE inhibitorus, ieskaitot fosinoprilu, var parādīties klepus. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisīts klepus jāuzskata kā daļa no klepus diferenciāldiagnozes.

**Akūta respiratorā toksicitāte**

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarp akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu bojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, Monozide lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

**Ķirurģija/Anestēzija**

Pacientiem pēc ķirurģiskas iejaukšanās vai tādas anestēzijas laikā, ko veic ar zālēm, kas izraisa hipotensiju, fosinoprils var palielināt hipotensīvo atbildes reakciju.

**Sistēmiskā sarkanā vilkēde**

Ir zināms, ka tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi izraisa sistēmiskās sarkanās vilkēdes saasināšanos vai aktivizēšanos (skatīt 4.4. apakšpunktā, neitropēnija/agranulocitoze**).**

**Laktoze**

Šīs zāles satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

**Nātrijs**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

**Renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde**

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotensīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un pavājināta nieru funkcija (ieskaitot akūtu nieru mazspēju) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

**Alkohols, barbiturāti vai narkotiskie līdzekļi**

Iespējama tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu inducēta ortostatiskā hipotensija.

**Antacīdie līdzekļi**

Antacīdie līdzekļi (alumīnija hidroksīds, magnija hidroksīds un simetikons) var pavājināt Monozide absorbciju. Tāpēc, ja nozīmē vienlaicīgu šo līdzekļu ievadīšanu, starp devām jābūt 2 stundu intervālam.

**Pretdiabēta līdzekļi (perorāli lietojamie un insulīns)**

Tiazīdi var paaugstināt glikozes līmeni asinīs; tādā gadījumā ir nepieciešama antidiabētisko līdzekļu devas koriģēšana.

**Pretpodagras zāles**

Var būt nepieciešama pretpodagras zāļu devas koriģēšana, jo HCTZ var paaugstināt urīnskābes līmeni asinīs. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana.

**Kalcija sāļi**

Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi var paaugstināt kalcija koncentrāciju serumā to pazeminātas izdalīšanās dēļ. Ja jānozīmē kalcijs, jānovēro kalcija līmenis serumā un tā deva atbilstoši jākoriģē.

**Holesteramīna un kolestipola sveķi**

HCTZ absorbcija var palēnināties vai samazināties. Tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4 līdz 6 stundas pēc šīm zālēm.

**Litijs**

Pacientiem, kas vienlaicīgi ar litiju saņēma AKE inhibitorus un/vai diurētiskos līdzekļus, novēroja palielinātu litija līmeni serumā un pastāvēja litija toksicitātes risks. Vienlaicīga Monozide un litija ievadīšana jāveic piesardzīgi. Iesaka bieži novērot litija līmeni serumā.

**Endogēnā prostaglandīna sintēzes inhibitori**

Dažiem pacientiem šie medikamenti var izraisīt diurētisku iedarbību. Ir zināms, ka arī indometacīns samazina citu AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību, īpaši zema renīna hipertensijas gadījumā. Citiem nesteroīdu grupas pretiekaisuma līdzekļiem (t.i., aspirīnam) un selektīviem COX-2 inhibitoriem var būt līdzīga iedarbība. Gados vecākiem pacientiem, pacientiem ar cirkulējošā tilpuma deficītu (tostarp pacientiem, kuri tiek ārstēti ar diurētiskajiem līdzekļiem) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vienlaicīga NPL (tostarp COX-2 inhibitoru) un AKE inhibitoru (tostarp fosinoprila) lietošana var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos, iespējams, arī akūtu nieru mazspēju. Parasti šīs parādības ir atgriezeniskas. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar fosinoprilu un NPL, periodiski jākontrolē nieru darbība.

**Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku**

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Citi diurētiskie un antihipertensīvie līdzekļi**

Monozide sastāvā ietilpstošais tiazīds var pastiprināt citu antihipertensīvo zāļu darbību, īpaši gangliju vai perifēro adrenerģisko blokatoru darbību. HCTZ var reaģēt ar diazoksīdu; jānovēro glikozes līmenis un urīnskābes līmenis asinīs, kā arī asinsspiediens.

**Kāliju aizturošie diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji**

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar fosinoprilu/ hidrohlortiazīdu ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja fosinoprilu/hidrohlortiazīdu lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprims darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ fosinoprila/hidrohlortiazīda kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

**Ciklosporīns**

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

**Heparīns**

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

**Ķirurģiskās iejaukšanās laikā lietotās zāles**

HCTZ var potencēt ķirurģijā lietojamo nedepolarizējošo muskuļu relaksantu, preanestēzijas līdzekļu un anestēzijas līdzekļu (t.i., tubokurarīna hlorīda un gallamīna trietjodīda) iedarbību, tādēļ jāveic devas koriģēšana. Ja iespējams, pirms ķirurģiskas iejaukšanās jānovēro un jākoriģē šķidruma un elektrolītu disbalanss. Jābūt piesardzīgiem ar pacientiem, kas pārcietuši ķirurģisku iejaukšanos un lieto Monozide un asinsspiedienu paaugstinošus (t.i., norepinefrīnu) līdzekļus. Preanestēzijas un anestēzijas līdzekļi jādod mazākās devās un, ja iespējams, HCTZ terapija jāpārtrauc vienu nedēļu pirms ķirurģiskās iejaukšanās.

**Karbamazepīns**

Vienlaicīga karbamazepīna un hidrohlortiazīda lietošana bijusi saistīta ar simptomātiskas hiponatriēmijas risku. Vienlaicīgas lietošanas laikā jākontrolē elektrolītu līdzsvars. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

**Citas zāles**

Nesaistītā fosinoprila biopieejamību neizmaina vienlaicīgi ievadīts aspirīns, hlortalidons, cimetidīns, digoksīns, metoklopramīds, nifedipīns, propranolols, propantelīns vai varfarīns.

**Mijiedarbība ar laboratorijas testiem**

Fosinoprils var izraisīt kļūdainu digoksīna līmeņa pazeminājumu serumā, ja analīzē izmanto kokogles absorbcijas metodi. Tās vietā jālieto citi komplekti, kuros izmanto ar antivielām pārklāto stobriņu metodi. Monozide lietošana jāpārtrauc dažas dienas pirms epitēlijķermenīšu funkcijas testu izdarīšanas.

4.6. Grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Pirmajā grūtniecības trimestrī AKE inhibitoru lietošana nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru lietošana ir kontrindicēta otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Nav pārliecinošu epidemioloģisku pierādījumu par angiotensīna konvertējošā enzīma (AKE)

inhibitoru lietošanas teratogenitātes risku pirmajā grūtniecības trimestrī, tomēr nedaudz paaugstinātu

risku nevar izslēgt. Pacientēm, kas plāno grūtniecību, jāordinē cits antihipertensīvs līdzeklis ar

vispāratzītu drošuma raksturojumu lietošanai grūtniecības laikā, ja vien AKE inhibitoru lietošanas

turpināšana netiek uzskatīta par būtisku. Tiklīdz ir diagnosticēta grūtniecība, AKE inhibitoru lietošana

nekavējoties jāpārtrauc un, ja nepieciešams, jāsāk alternatīva terapija.

Ir zināms, ka ārstēšana ar AKE inhibitoriem otrā un trešā grūtniecības trimestra laikā izraisa

fetotoksicitāti (pavājinātas nieru funkcijas, oligohidramniju, galvaskausa pārkaulošanās kavēšanu)

un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēju, hipotensiju, hiperkaliēmiju) (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ja, sākot ar otro grūtniecības trimestri, paciente lietojusi AKE inhibitoru, ieteicams veikt augļa nieru

funkciju un galvaskausa ultraskaņas izmeklējumus.

Zīdaiņi, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jāuzrauga hipotensijas riska dēļ (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Gan fosinoprils, gan HCTZ ir nosakāmi mātes pienā. Tā kā informācija par Monozide lietošanu, barojot ar krūti, nav pieejama, Monozide lietošana šajā laikā nav ieteicama. Pacientēm ir jāordinē alternatīva terapija ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu šajā laikā, īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaini.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības.

Placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos parastais ārstēšanas laiks bija divi mēneši. Zālu lietošanas pārtraukšana jebkuru – klīnisku vai laboratorisku -blakusparādību dēļ bija 3,5% un 4,3% attiecīgi fosinoprila/HCTZ (n=660) pacientu un placebo (n=368) pacientu grupā. Netika novērota izteikta atšķirība starp balkusparādību biežumu fosinoprila/HCTZ pacientu un placebo pacientu grupā. Ar Monozide veikto klīnisko pētījumu laikā blakusparādību biežums vecākiem pacientiem (65 gadi) bija līdzīgs kā jaunākiem pacientiem. Klīniskās blakusparādības, kas tieši vai netieši saistītas ar terapiju un sastopamas vismaz 2% ar Monozide ārstēto pacientu, placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos, ir uzrādītas tabulā.

|  |  |
| --- | --- |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | bieži: klepus (5,6%, salīdzinot ar 1,1% placebo grupā) |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | bieži: muskuļu un skeleta sāpes (2,0%, salīdzinot ar 1,9% placebo grupā) |
| Infekcijas un infestācijas | bieži: augšējo elpceļu infekcijas (2,3%, salīdzinot ar 2,7% placebo grupā) |
| Vispārēji traucējumi | bieži: galvassāpes (7,0%, salīdzinot ar 12,8% placebo grupā), nogurums (3,9%, salīdzinot ar 2,4% placebo grupā), reibonis (3,2%, salīdzinot ar 2,2% placebo grupā) |

Citi klīniskie notikumi varbūtēji vai iespējami saistīti ar terapiju un kas radās 0,5 līdz mazāk nekā 2% ar Monozide ārstēto pacientu, kontrolētos klīniskos pētījumos (n=660) un retāki, bet klīniski nozīmīgāki notikumi neatkarīgi no, cēloņsakarībām ietver (uzskaitījums pēc orgānu sistēmu klasifikācijas):

|  |  |
| --- | --- |
| Izmeklējumi  | izmaiņas seruma elektrolītu, urīnskābes, glikozes, magnija, holesterīna, triglicerīdu un kalcija līmenī (skatīt 4.4. apakšpunktu), neitropēnija |
| Sirds funkcijas traucējumi | ritma traucējumi, tūska |
| Nervu sistēmas traucējumi | nejutīgums/parestēzija |
| Ausu un labirinta bojājumi  | troksnis ausīs |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | sāpes krūšu kurvī |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | slikta dūša, vemšana, caureja, dispepsija, grēmas, sāpes vēderā, gastrīts, ezofagīts |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | urinēšanas biežuma izmaiņas, urinēšanas traucējumi |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | nieze, izsitumi |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  | mialģija, muskuļu krampji |
| Infekcijas un infestācijas | sinusīts, faringīts, rinīts |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | ortostatiskā hipotensija, pēkšņs piesarkums, samaņas zudums  |
| Vispārēji traucējumi | vājums, drudzis, miegainība |
| Imūnās sistēmas traucējumi | angioedēma |
| Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības | seksuālā disfunkcija, libido izmaiņas |
| Psihiskie traucējumi | depresija |

Citas blakusparādības , kas novērotas, ja atsevišķi lieto fosinoprilu vai HCTZ, ietver:

|  |  |
| --- | --- |
| Izmeklējumi | agranulocitoze, leikopēnija, trombocitopēnija, paaugstināts aknu darbības testu (transamināžu, LDH, sārmainās fosfatāzes un bilirubīna) seruma līmenis |
| Labdabīgi, ļaundabīgi un nezināmas etioloģijas audzēji (ieskaitot cistas un polipus) | nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma) |
| Sirds funkcijas traucējumi | stenokardija/miokarda infarkts, insults, hipotensija  |
| Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi | aplastiskā anēmija, hemolītiskā anēmija, limfadenopātija |
| Nervu sistēmas traucējumi | reiboņi, parestēzija |
| Acu bojājumi | redzes traucējumi, dzīslenes izsvīdums |
| Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības | akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4. apakšpunktu), elpošanas traucējumi (ieskaitot pneimonītu un plaušu tūsku), bronhu spazmas  |
| Kuņģa-zarnu trakta traucējumi | pankreatīts, garšas traucējumi  |
| Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi | nieru mazspēja  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi | nātrene, paaugstināta jutība pret gaismu  |
| Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi | sāpes locītavās  |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi  | podagra  |
| Asinsvadu sistēmas traucējumi | mijklibošana (*Claudicatio intermitens*) |
| Vispārēji traucējumi | ''neskaidra galva''  |
| Imūnās sistēmas traucējumi | nekrotizējošs vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, hemorāģiskie izsitumi |
| Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi | dzelte (holestātiskā), hepatīts |

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana.

Nav pieejama specifiska informācija par Monozide pārdozēšanas ārstēšanu; ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai. Monozide lietošana jāpārtrauc un pacients rūpīgi jānovēro. Ieteiktie pasākumi ietver vemšanu un/vai kuņģa skalošanu, kā arī dehidratācijas korekciju, elektrolītu disbalansa un hipotensijas novēršanu ar parastajām procedūrām. Fosinoprils slikti izdalās ar hemodialīzes vai peritonālās dialīzes palīdzību. Nav noteikts, cik lielā mērā HCTZ izdalās ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS.

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori un diurētiski līdzekļi, ATĶ kods: C09BA09.

Esterāzes hidrolizē fosinoprilu, kas ir ēsteris – pirmszāles, līdz farmakoloģiski aktīvi formai – fosinoprilātam, kas ir specifisks, konkurējošs angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitors, kurš aizkavē angiotensīna I pārveidošanu asinsvadus sašaurinošā angiotensīnā II. Angiotensīna II daudzuma samazināšanas rezultātā pazeminās vazopresorā aktivitāte un aldosterona sekrēcija.

AKE inhibēšana kavē arī bradikinīna, spēcīgas iedarbības vazopresorā peptīda, noārdīšanos, kas var veicināt terapeitisko iedarbību; pacientiem ar zema renīna daudzuma hipertensiju fosinoprils uzrāda antihipertensīvu iedarbību.

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, piemēram, HCTZ, antihipertensīvās iedarbības mehānisms nav zināms. Tiazīdi ietekmē nieru kanāliņu elektrolītu reabsorbcijas mehānismu, palielina nātrija un hlorīdu izdalīšanos aptuveni vienādos daudzumos. Nātrija izdalīšanās sekundāri rada kālija un bikarbonātu zudumu. Hidrohlortiazīds paaugstina plazmas renīna aktivitāti, palielina aldosterona sekrēciju un samazina kāliju serumā. Vienlaicīga fosinoprila ievadīšana pavājina ar HCTZ saistīto kālija zudumu.

Klīniskajos pētījumos, kombinējot fosinoprilu un HCTZ, asinsspiediena pazemināšanās bija aptuveni līdzīga. Asinsspiediena pazemināšanās maksimumu sasniedza 2 – 6 stundas pēc devas ievadīšanas, un antihipertensīvā iedarbība saglabājās 24 stundas. Simptomātiska posturāla hipertensija ir reti sastopama, bet tā iespējama pacientiem ar sāļu – un/vai tilpuma iztrūkumu. Pēkšņa fosinoprila/HCTZ lietošanas pārtraukšana neizsauc atsitiena fenomena hipertensiju. Pēc HCTZ ievadīšanas diurēze sākas 2 stundu laikā un sasniedz maksimumu pēc apmēram 4 stundām, iedarbība turpinās apmēram 6 – 12 stundas.

Divos lielos nejaušinātos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - klīniskais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes - klīniskais pētījums par nefropātiju gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotensīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds-asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju.

Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, savukārt novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotensīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotensīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints - aliskirēna klīniskais pētījums pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, lietojot sirds-asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotensīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds-asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja kardiovaskulāras nāves un insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva ≥50 000 mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo

šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu (~25 000 mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas (~100 000 mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc perorālas Monozide lietošanas absorbējas 30 – 40% fosinoprila un 50 – 80% HCTZ. Fosinoprila absorbcijas pakāpi būtiski neietekmē pārtikas klātbūtne gremošanas traktā; tomēr absorbcija var norisināties lēnāk. HCTZ absorbciju palielina zāles, kas samazina kuņģa – zarnu trakta peristaltiku.

Esterāzes aknās vispirms hidrolizē fosinoprilu līdz farmakoloģiski aktīvai formai – fosinoprilātam. Fosinoprila pārvēršana par fosinoprilātu var būt palēnināta pacientiem ar aknu mazspēju, tomēr šīs pārvēršanas pakāpe ir neizmainīta. Atkarībā no ievadītās fosinoprila devas, laiks, kurā tas plazmā sasniedz maksimālo koncentrāciju, ir aptuveni 3 stundas. Pēc vienreizējas vai vairākkārtīgas perorālas devas ievadīšanas farmakokinētiskie parametri (t.i. Cmax, AUC) ir tieši proporcionāli ievadītajai fosinoprila devai.

HCTZ sasniedz koncentrācijas maksimumu plazmā 1 – 2,5 stundas pēc perorālas ievadīšanas. Fosinoprila saistīšanās ar proteīnu ir augsta (95%), bet ar asins šūnu komponentiem tas saistās niecīgi mazā daudzumā.

Pētījumi ar dzīvniekiem parādīja, ka fosinoprils un fosinoprilāts nešķērso hematoencefālo barjeru, bet fosinoprilāts šķērso grūsnu dzīvnieku placentu. HCTZ brīvi šķērso cilvēku placentu, un līmenis ir līdzīgs kā mātes asinsrites sistēmā.

Hidrohlorotiazīds ātri izdalās caur nierēm nemetabolizētā veidā; tā saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 68%. Vidējais HCTZ eliminācijas pusperiods plazmā ir robežās no 5 līdz 15 stundām.

Pēc intravenozas ievadīšanas fosinoprilāts izdalās apmēram vienādos daudzumos caur aknām un nierēm. Hipertensijas pacientiem, kam nieres un aknas darbojas normāli un kas atkārtoti saņem fosinoprila devas, fosinoprilāta akumulācijas efektīvais pusperiods (t1/2) vidēji ir 11,5 stundas.

Fosinoprils labi nepakļaujas dialīzei. Fosinoprilāta hemodialīzes un peritoneālās dialīzes klīrenss attiecīgi ir vidēji 2% un 7% no urīnvielas klīrensa.

Pacientiem ar traucētu nieru darbību (kreatinīna klīrenss <80 ml/min./1,73 m2) kopējais fosinoprilāta ķermeņa klīrenss ir aptuveni viena puse no tā, kas ir pacientiem ar normālu nieru darbību, lai gan absorbcija, biopieejamība un saistīšanās ar proteīnu nav jūtami izmainīta. Fosinoprilāta klīrenss jūtami neatšķiras atkarībā no nieru mazspējas; samazināto izvadīšanu caur nierēm kompensē pastiprināta hepatobiliārā izvadīšana. Pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju, ieskaitot nieru mazspējas beigu stadiju (kreatinīna klīrenss <10 ml/min./ 1,73 m2) novēroja nelielu AUC līmeņa pieaugumu plazmā (mazāk nekā divas reizes, salīdzinot ar normālo). Ir zināms, ka pacientiem ar smagu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss <20 ml/min./ 1,73 m2) HCTZ eliminācijas pusperiods palielinās līdz 21 stundai.

Pacientiem ar aknu mazspēju (alkohola vai žults ciroze) fosinoprila hidrolīzes pakāpe nav būtiski samazināta, kaut gan hidrolīze var noritēt palēnināti; saskatāmais fosinoprilāta kopējais ķermeņa klīrenss ir aptuveni puse no tā, kas ir pacientiem ar normālu aknu darbību.

Vecākiem vīriešiem (65 līdz 74 gadi veciem) ar klīniski normālu nieru un aknu darbību nebija ievērojamas fosinoprilāta farmaceitisko parametru atšķirības, salīdzinot ar jaunākiem (20 – 30 gadus veciem) pacientiem. Laukums zem plazmas koncentrācijas – laika līknes (AUC) vecākajā grupā pēc HCTZ vairākkārtējas devas korelēja ar iepriekš publicētiem datiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vēl nav veikti ilglaicīgi kancerogenitātes pētījumi ar Monozīdu. Īslaicīgos pētījumos nav iegūti dati par fosinoprila vai HCTZ kancerogēno iedarbību uz peļu mātītēm un žurkām. Nav atrasti droši pierādījumi par HCTZ hepatokancerogenitāti uz peļu tēviņiem; tomēr vairāk kā 30 gadu klīniskā pieredze nav uzrādījusi kancerogēnu potenciālu cilvēkiem. Fosinoprila kombinācijai ar HCTZ nav mutagenitātes potenciāla.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktoze, laktozes monohidrāts, povidons, nātrija stearilfumarāts, kroskarmelozes nātrija sāls, sarkanais dzelzs oksīds un dzeltenais dzelzs oksīds.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Gaismas necaurlaidīgi PVH/PVDH alumīnija folijas blisteri.

28 vai 30 tabletes kartona kastītē.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7

Čehija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

03‑0033

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2003. gada 12. februāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008.gada 14. jūlijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

03/2022