

**BULA DO PRODUTO MONOPLUS® 10mg/12,5mg
(fosinopril/ hidroclorotiazida) COMPRIMIDOS**

Bristol-Myers Squibb

MONOPLUS®

fosinopril sódico + hidroclorotiazida

10mg/12,5mg

comprimidos

APRESENTAÇÃO

MONOPLUS 10mg/12,5mg (fosinopril sódico + hidroclorotiazida) comprimidos é apresentado em embalagens com 16 e 30 comprimidos.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de MONOPLUS 10mg/12,5mg contém 10mg de fosinopril sódico e 12,5mg de hidroclorotiazida e os seguintes ingredientes inativos: lactose, croscarmelose sódica, povidona, estearil fumarato de sódio e óxidos de ferro.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: MONOPLUS comprimidos age no controle da pressão arterial elevada.

Cuidados de conservação: este medicamento deve ser guardado dentro da embalagem original, à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Evitar exposição prolongada a temperaturas acima de 30°C. Proteger de umidade.

Prazo de validade: 24 meses.

Gravidez e lactação:

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: A dose utilizada deverá ser sempre orientada pelo médico. Qualquer modificação da dose deverá ser feita com orientação médica.

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

Interrupção do tratamento:

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Reações adversas: informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como cefaléia, tosse, fadiga, tontura, infecções respiratórias e dor musculoesquelética.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias Pode ocorrer interação quando do uso concomitante de MONOPLUS com álcool e alguns medicamentos tais como: antiácidos, medicamentos para tratamento da gota, cálcio, colestiramina, lítio, outros diuréticos e anti-hipertensivos. MONOPLUS pode ser utilizado concomitantemente a outros medicamentos, no entanto esta administração deve ser prescrita pelo médico, de acordo com o item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS incluso nesta bula.

Contra indicações e Precauções:

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

MONOPLUS é contra-indicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a algum componente da formulação, drogas derivadas da sulfonamida, a outros inibidores da ECA, naqueles com ausência de eliminação de urina.

MONOPLUS deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência renal ou hepática, ou com alguma doença progressiva no fígado.

Não deve ser utilizado durante a gravidez

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

MONOPLUS é um agente anti-hipertensivo oral resultante da combinação do fosinopril sódico e da hidroclorotiazida. O fosinopril é a pró-droga estérica do fosinoprilato, um inibidor da enzima conversora da angiotensina (ECA), que converte a angiotensina I em angiotensina II, uma potente substância vasoconstritora endógena. A hidroclorotiazida é um diurético benzotiadiazídico (tiazídico) com efeitos diurético, natriurético e anti-hipertensivo.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

O fosinopril, uma pró-droga estérica, é hidrolizado por estearases para a sua forma farmacologicamente ativa, o fosinoprilato, um inibidor competitivo específico da enzima conversora de angiotensina (ECA). O fosinopril contém um grupo fosinato, capaz de se ligar especificamente ao sítio ativo da ECA, impedindo a conversão da angiotensina I para a substância vasoconstritora, a angiotensina II. A redução dos níveis de angiotensina II leva a uma diminuição da atividade vasopressora e da secreção de aldosterona. A diminuição da secreção de aldosterona pode resultar em pequeno acréscimo do potássio sérico (média =

0,1mEq/L) juntamente com perda de sódio e fluidos.

A ECA é idêntica à bradicinase. A inibição da ECA também interfere na degradação da bradicinina, um peptídeo vasoconstritor potente, o que pode contribuir no efeito terapêutico; o fosinopril tem efeito anti-hipertensivo em pacientes hipertensos com renina baixa. Isto pode explicar a falta de correlação consistente entre os níveis de renina e a resposta ao fosinopril. O mecanismo do efeito anti-hipertensivo dos diuréticos tiazídicos, como a hidroclorotiazida, é desconhecido. As tiazidas afetam o mecanismo tubular renal de reabsorção de eletrólitos, aumentando a excreção de sódio e cloreto em proporções aproximadamente equivalentes. A natriurese causa perda secundária de potássio e bicarbonato. A hidroclorotiazida aumenta a atividade da renina no plasma e a secreção de aldosterona, e diminui o potássio sérico. A administração concomitante de fosinopril atenua a perda de potássio associada com a hidroclorotiazida.

Farmacocinética e Metabolismo

A administração concomitante de fosinopril e hidroclorotiazida tem pouco ou nenhum efeito sobre a farmacocinética de ambos.

Após a administração oral de MONOPLUS, a extensão da absorção é de 30% - 40% para o fosinopril e de 50%-80% para a hidroclorotiazida. A absorção do fosinopril não é substancialmente afetada pela presença de alimentos no trato gastrointestinal, entretanto a taxa de absorção pode ser retardada. A absorção da hidroclorotiazida é aumentada por agentes que diminuem a motilidade gastrointestinal.

O fosinopril é hidrolisado por esterases, principalmente no fígado, para a forma farmacologicamente ativa, o fosinoprilato. A conversão de fosinopril em fosinoprilato pode ser retardada em pacientes com disfunção hepática; entretanto, a extensão desta conversão não se altera. O tempo para atingir os picos de concentração plasmática de fosinoprilato é de aproximadamente 3 horas, independentemente da dose de fosinopril administrada. Após a administração de doses orais única e múltipla, os parâmetros farmacocinéticos (por exemplo: C_{max} , AUC) são diretamente proporcionais à dose de fosinopril administrada.

O pico da concentração plasmática de hidroclorotiazida é alcançado em 1 a 2,5 horas após a administração oral.

O fosinoprilato está altamente ligado às proteínas plasmáticas ($\geq 95\%$), porém possui ligação desprezível com os componentes celulares sanguíneos.

O fosinoprilato tem volume de distribuição relativamente pequeno. Estudos em animais indicam que o fosinopril e fosinoprilato não atravessam a barreira hematoencefálica, porém o fosinoprilato atravessa a placenta de animais prenhes. Na espécie humana, a hidroclorotiazida atravessa a placenta livremente, e os níveis de concentração são similares àqueles encontrados na circulação materna.

Após dose oral de fosinopril radiomarcado, 75% da radioatividade no plasma estava presente na forma de fosinoprilato ativo, 20%-30% como conjugado glucuronida de fosinoprilato, e 1%-5% como p-hidróxi metabólito do fosinoprilato. O metabólito p-hidróxi é tão potente inibidor da ECA como o fosinoprilato, o conjugado glucuronida é isento de atividade inibidora da ECA.

A hidroclorotiazida não é metabolizada e é rapidamente eliminada pelos rins. Seu volume de distribuição aparente é de 3,6-7,8 L/kg e sua ligação às proteínas plasmáticas é de 68%. A hidroclorotiazida acumula-se nas hemácias (ou seja, 1,6-1,8 vez a concentração plasmática). A meia-vida plasmática está na faixa de 5 a 15 horas.

Após administração intravenosa, o fosinoprilato é eliminado pelo fígado e pelos rins em proporções aproximadamente iguais. Em indivíduos saudáveis, a média do clearance corpóreo do fosinoprilato intravenoso foi de 26- 39 mL/min. Em pacientes hipertensos com funções hepática e renal normais que tenham recebido doses múltiplas de fosinopril, a meia vida efetiva do fosinoprilato acumulado é de 11,5 horas.

O fosinopril não é bem dialisado. O clearance de fosinoprilato por hemodiálise e diálise peritoneal tem média de 2% e 7% do clearance de uréia, respectivamente.

Em pacientes com insuficiência renal (clearance de creatinina $< 80 \text{ mL/min/1,73m}^2$), o clearance corpóreo total de fosinoprilato é de aproximadamente metade daquele encontrado em pacientes com função renal normal, enquanto que a absorção, a biodisponibilidade e a ligação às proteínas não são apreciavelmente alteradas. O clearance de fosinoprilato não difere apreciavelmente do grau de insuficiência renal; a eliminação renal diminuída é compensada pela eliminação hepatobiliar aumentada. Um aumento modesto dos níveis plasmáticos da AUC (menor que duas vezes em relação a pacientes normais) foi observado em pacientes com vários graus de insuficiência renal, incluindo insuficiência renal terminal (clearance de creatinina $< 10 \text{ mL/min/1,73m}^2$). Em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina $< 20 \text{ mL/min/1,73m}^2$), a meia vida de eliminação da hidroclorotiazida relatada foi aumentada para 21 horas.

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

Em indivíduos idosos (homens entre 65 a 74 anos), com funções renal e hepática clinicamente normais, nenhuma diferença significativa foi observada nos parâmetros farmacocinéticos para o fosinoprilato em comparação com os pacientes mais jovens (20 a 35 anos). A área sob a curva do tempo de concentração plasmática (AUC) para a hidroclorotiazida foi elevada no grupo de idosos após múltipla dose, conforme os dados previamente publicados.

Farmacodinâmica

Em estudos clínicos, a redução da pressão arterial com a associação de fosinopril e hidroclorotiazida foi aproximadamente aditiva. O pico de redução da pressão arterial foi alcançado entre 2 e 6 horas após a administração, e o efeito anti-hipertensivo teve duração de 24 horas. Hipotensão postural sintomática não foi freqüente, porém pode ocorrer em pacientes que são sal e/ou volume depletados. Doses diárias únicas de fosinopril/hidroclorotiazida diminuíram a pressão arterial, sentado, 24 horas após dose na faixa de 9-18 mmHg/ 5-7mmHg (sistólica/diastólica) maior do que aquelas relatadas com o placebo na concentração de 10mg/ 12,5mg e 12-17mmHg /8-10mmHg (sistólica/diastólica) maior do que aquelas relatadas com o placebo de 20mg/ 12,5mg. Estes efeitos de vale foram de 60%-90% do pico de resposta correspondente. A eficácia de MONOPLUS não é influenciada por idade, sexo ou raça. A retirada repentina de fosinopril/hidroclorotiazida não resultou em hipertensão rebote.

Com a hidroclorotiazida, o início da diurese ocorreu em 2 horas, o pico do efeito, após cerca de 4 horas, e a duração da ação foi de aproximadamente 6-12 horas.

INDICAÇÕES

MONOPLUS é indicado para o tratamento da hipertensão.

CONTRA-INDICAÇÕES

MONOPLUS é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade a algum dos seus componentes, a outros inibidores da ECA, a outras drogas derivadas da sulfonamida (em geral, tiazidas). Reações de hipersensibilidade são mais prováveis de ocorrer em pacientes com histórico de alergia ou asma brônquica. MONOPLUS também é contra indicado em pacientes

anúricos e durante a gravidez.

ADVERTÊNCIAS

Reações de Anafilaxia e outras Possivelmente Relacionadas

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

Angioedema de Cabeça e Pescoço: Angioedema envolvendo extremidades, face, lábios, membranas mucosas, língua, glote ou laringe foi relatado em pacientes tratados com inibidores da ECA, incluindo o fosinopril. Se o angioedema envolver a língua, a glote ou a laringe, pode causar obstrução das vias aéreas e ser fatal. Terapia de emergência, incluindo (mas não necessariamente a única) a administração subcutânea de solução de epinefrina 1:1.000 deve ser instituída imediatamente. Edema da face, de membranas mucosas da boca, de lábios e extremidades tem melhorado geralmente com a descontinuação do fosinopril; alguns casos necessitam de terapia médica.

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

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

Reações Anafiláticas Durante Diálise de Alto Fluxo/Exposição a Membranas de Aférese Lipoprotéica: Relatam-se reações anafiláticas em pacientes hemodialisados com membranas de diálise de alto fluxo, durante a terapia com um inibidor da ECA. Reações anafiláticas também têm sido relatadas em pacientes sob aférese de lipoproteínas de baixa densidade com absorção de sulfato de dextrano. Nestes pacientes, deve-se considerar a utilização de um tipo diferente de membrana de diálise ou uma diferente classe de medicamentos.

Neutropenia/Agranulocitose

Relata-se raramente que os inibidores da ECA causem agranulocitose e depressão da medula; isto ocorre com maior frequência em pacientes com insuficiência renal, especialmente aqueles que sofrem também de doença vascular do colágeno, como lúpus eritematoso sistêmico ou escleroderma. Monitoração da contagem de glóbulos brancos deve ser considerada em tais pacientes. Diuréticos tiazídicos também têm sido raramente relatados como causadores de agranulocitose e depressão da medula óssea.

Hipotensão

O fosinopril pode causar hipotensão sintomática; é raro, sendo mais provável que ocorra em pacientes que são sal e/ou volume depletados, como resultado de terapia diurética prolongada, com restrição de sal, diálise, diarreia ou vômito. A depleção de sal e/ou volume deverá ser

corrigida antes de se iniciar a terapia com MONOPLUS.

Nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, com ou sem insuficiência renal associada, a terapia com inibidor da ECA pode provocar hipotensão excessiva, que pode estar associada com oligúria, azotemia e, raramente, com insuficiência renal aguda e morte. Em tais pacientes, a terapia com MONOPLUS deve ser iniciada sob cuidadosa supervisão médica; estes pacientes deverão ser acompanhados rigorosamente durante as primeiras duas semanas de tratamento e sempre que a dose for aumentada.

As tiazidas podem potencializar a ação de outras drogas hipertensivas (vide **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA**). Além disso, os efeitos anti-hipertensivos dos diuréticos tiazídicos podem aumentar em pacientes que passaram por simpatectomia.

Morbidade e Mortalidade Fetal/Neonatal:

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

O uso de inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez tem sido associado com dano fetal e neonatal, incluindo hipotensão, hipoplasia de crânio neonatal, anúria, insuficiência renal reversível ou irreversível e morte. Relata-se também óligo-hidrâmnios, provavelmente resultante da diminuição da função renal do feto; oligo-hidrâmnios, neste caso, tem sido associada com a contratura dos membros do feto, deformações craniofaciais e desenvolvimento hipoplásico do pulmão. Relatam-se também prematuridade, retardo do crescimento intra-uterino e persistência do canal arterial.

Recentemente, prematuridade, persistência do canal arterial, e outras malformações estruturais cardíacas, assim como malformações neurológicas foram relatadas, após a exposição limitada ao primeiro trimestre de gravidez. Quando a gravidez for detectada, os médicos devem se esforçar ao máximo para descontinuar o uso de MONOPLUS o mais rapidamente possível.

Raramente (provavelmente com menor frequência do que uma a cada 1000 gestações) não será encontrada nenhuma alternativa para o uso de inibidores da ECA. Nestes raros casos, as mães devem ser informadas sobre o potencial de risco para os fetos, e exames ultrasonográficos seriados devem ser realizados para avaliar o ambiente intra-amniótico. Se ocorrer oligo-hidrâmnios, MONOPLUS deve ser descontinuado, a menos que a droga seja considerado fundamental para a manutenção da vida da mãe. Teste de contração durante o estresse, teste de não estresse ou perfil biofísico podem ser apropriados, dependendo da semana de gestação. Pacientes e médicos devem estar cientes de que, no entanto, a oligo-hidrâmnios pode não ser detectada até após o feto ter sofrido danos irreversíveis.

Bebês com histórico de exposição intra-uterina a inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados em relação a hipotensão, oligúria e hipercalemia. Se ocorrer oligúria, a atenção deve ser direcionada para o suporte da pressão arterial e perfusão renal. Transfusão ou diálise podem ser necessárias como maneira de reverter a hipotensão e/ou substituir a função renal alterada.

O fosinopril é escassamente dialisado da circulação, em adultos, por hemodiálise e diálise peritoneal. Não há experiências sobre procedimentos para remover o fosinopril da circulação neonatal.

Quando o fosinopril foi administrado em ratas prenhes em doses de aproximadamente 80 a 250 vezes (mg/kg) a dose máxima recomendada para humanos, três malformações orofaciais similares e um feto com situs inversus foram observados entre os descendentes. Em coelhas prenhes, nenhum efeito teratogênico do fosinopril foi observado nos estudos com doses superiores a 25 vezes (mg/kg) a dose máxima recomendada para humanos.

Insuficiência Hepática

Em raras ocasiões, os inibidores da ECA têm sido associados com uma síndrome que se inicia com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e, algumas vezes, morte. O mecanismo desta síndrome não é conhecido. Pacientes recebendo inibidores da ECA que desenvolveram icterícia ou elevações acentuadas das enzimas hepáticas, devem descontinuar o tratamento com inibidores da ECA e receber acompanhamento médico apropriado.

PRECAUÇÕES**Gerais**

Insuficiência Renal: MONOPLUS deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$). Os efeitos cumulativos da hidroclorotiazida e da hidroclorotiazida associada com precipitação de azotemia podem ocorrer em pacientes com insuficiência renal. Podem ocorrer também alterações da função renal em indivíduos suscetíveis, como consequência da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona pelo fosinopril.

Em pacientes hipertensos com estenose da artéria renal em um ou ambos os rins, pode ocorrer aumento de uréia sangüínea e de creatinina sérica durante o tratamento com inibidores da ECA. Estes aumentos são geralmente reversíveis com a descontinuação da terapia. Em tais pacientes, a função renal deve ser monitorada durante as primeiras semanas da terapia.

Alguns pacientes hipertensos sem nenhuma doença renal vascular aparente preexistente desenvolveram aumentos da uréia sangüínea e creatinina sérica, geralmente mínimas ou transitórias, quando o fosinopril foi dado juntamente com um diurético. Este efeito ocorre mais provavelmente em pacientes com insuficiência renal preexistente. A redução da dose de MONOPLUS pode ser necessária.

Insuficiência Hepática: MONOPLUS deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência hepática ou alguma doença progressiva no fígado, uma vez que as menores alterações no equilíbrio de fluidos e eletrólitos podem precipitar o coma hepático. Pacientes com insuficiência hepática podem desenvolver níveis plasmáticos elevados de fosinopril. Em um estudo em pacientes com cirrose alcoólica ou biliar, o clearance corpóreo total aparente do fosinoprilato foi menor e a AUC plasmática, aproximadamente o dobro.

Desequilíbrio Eletrolítico: A determinação de eletrólitos no soro, de modo a detectar possíveis desequilíbrios eletrolíticos, deve ser realizada em intervalos apropriados.

As tiazidas, incluindo a hidroclorotiazida, podem causar desequilíbrio de fluidos ou eletrólitos (hipocalemia, hiponatremia e alcalose hipoclorêmica). Os pacientes devem ser periodicamente monitorados para sinais e sintomas clínicos de desequilíbrio de fluidos e eletrólitos, como boca seca, sede, fraqueza, letargia, sonolência, inquietação, dores musculares ou câimbras, fadiga muscular, hipotensão, oligúria, taquicardia, náuseas ou vômitos. Embora a hipocalemia possa se desenvolver quando do uso de diuréticos tiazídicos, especialmente com diurese intensa ou na presença de cirrose grave, a terapia concomitante com o fosinopril reduz a hipocalemia induzida por diuréticos. O efeito de MONOPLUS pode elevar, reduzir ou manter o nível sérico de potássio inalterado. A deficiência de cloreto é geralmente leve e comumente não requer tratamento. A excreção de cálcio é diminuída por tiazidas. Alterações patológicas na glândula paratireóide com hipercalcemia e hipofosfatemia têm sido observadas em alguns pacientes sob terapia prolongada com tiazidas. As complicações comuns do hiperparatireoidismo, como litíase renal, reabsorção óssea e úlcera péptica, não foram observadas. As tiazidas devem ser

descontinuadas antes da realização de teste funcional da paratireóide.

As tiazidas têm mostrado aumentar a excreção urinária de magnésio, o que pode resultar em hipomagnesemia.

Distúrbios Metabólicos: Podem ocorrer hiperuricemia e precipitação de ataque agudo de gota em certos pacientes recebendo terapia com tiazidas. A necessidade de insulina em pacientes diabéticos pode ser alterada, e diabetes mellitus latente pode se manifestar durante a administração de tiazidas. Aumento dos níveis de colesterol e triglicérides tem-se associado com a terapia com diuréticos tiazídicos.

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

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

Lúpus Eritematoso Sistêmico: Diuréticos tiazídicos têm sido apontados como causa de exacerbação ou ativação do lúpus eritematoso sistêmico (vide **ADVERTÊNCIAS - Neutropenia/Agranulocitose**).

Interações com Testes Laboratoriais

O fosinopril pode acarretar em um doseamento erroneamente diminuído dos níveis séricos de digoxina em testes utilizando o método de absorção com carvão. O uso de outros kits que utilizam o método do tubo revestido com anticorpos permite que o método de absorção com carvão seja substituído. A terapia com MONOPLUS deve ser interrompida alguns dias antes de se efetuar o teste funcional da paratireóide.

Carcinogênese e Mutagênese

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade a longo prazo com MONOPLUS. Nenhuma evidência de efeito carcinogênico do fosinopril ou da hidroclorotiazida foi encontrada em camundongos fêmeas e ratas em estudos de curto prazo. Evidências incertas sobre a hepatocarcinogenicidade em camundongos fêmeas foram observados com a hidroclorotiazida. Entretanto, as experiências clínicas nos últimos 30 anos não indicaram potencial carcinogênico em humanos. A combinação de fosinopril e hidroclorotiazida não tem potencial para mutagenicidade.

Gravidez

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

Mães Lactantes

O fosinopril e a hidroclorotiazida são detectáveis no leite materno. Devido ao potencial de reações adversas sérias em lactentes originadas de MONOPLUS, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou descontinuar a medicação, levando em consideração a importância de MONOPLUS para a terapia materna.

Uso Geriátrico

Entre os pacientes que receberam fosinopril/hidroclorotiazida em estudos clínicos, 20% tinham de 65 a 75 anos. Não foram observadas diferenças globais de eficácia ou segurança entre estes pacientes e os mais jovens; entretanto não se pode descartar maior sensibilidade de alguns indivíduos idosos.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia em crianças não foram estabelecidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Álcool, Barbituratos ou Narcóticos - Pode ocorrer hipotensão ortostática induzida pela potencialização dos diuréticos tiazídicos.

Antiácidos - Antiácidos (hidróxido de alumínio, hidróxido de magnésio e simeticona) podem diminuir a absorção de MONOPLUS. Entretanto, se a administração concomitante desses agentes for indicada, a dose deve ser separada por 2 horas.

Drogas Antidiabéticas (agentes orais e insulina) - As tiazidas podem elevar o nível de glicose sanguínea; portanto, pode ser necessário ajuste de dose dos antidiabéticos.

Medicações Antigotosas - Pode ser necessário ajuste de dose da medicação antigotosa, já que a hidroclorotiazida pode aumentar o nível de ácido úrico no sangue. Pode ser necessário aumento na dose de probenecida ou sulfinpirazona.

Sais de Cálcio - Diuréticos tiazídicos podem aumentar os níveis séricos de cálcio devido à diminuição da excreção. Se o cálcio precisar ser prescrito, seu nível sérico deve ser monitorado e a dose de cálcio, ajustada de acordo.

Resina de Colestiramina e Cloridrato de Colestipol - Podem retardar ou diminuir a absorção de hidroclorotiazida. Diuréticos tiazídicos devem ser tomados pelo menos uma hora antes ou quatro a seis horas após estes medicamentos.

Lítio - O aumento do nível sérico de lítio e o risco de toxicidade têm sido relatados em pacientes recebendo inibidores da ECA e/ou agentes diuréticos concomitantemente com o lítio. MONOPLUS e lítio devem ser co-administrados com cautela, e se recomenda uma freqüente monitoração do nível sérico de lítio.

Inibidores da Síntese de Prostaglandinas Endógenas - Em alguns pacientes, estas drogas podem reduzir o efeito de diuréticos. A indometacina também tem sido relatada como redutora do efeito anti-hipertensivo de outros inibidores da ECA, especialmente em casos de pacientes hipertensos com renina baixa. Outros agentes antiinflamatórios não esteroidais (p.ex.: o ácido acetilsalicílico) podem ter efeito similar.

Outros Diuréticos e Anti-hipertensivos - O componente tiazídico de MONOPLUS pode potencializar a ação de outras drogas anti-hipertensivas, especialmente drogas bloqueadoras adrenérgicas ganglionares ou periféricas. A hidroclorotiazida pode interagir com o diazóxido. Os níveis de glicose sanguínea, ácido úrico sérico e a pressão arterial devem ser monitorados.

Suplementos de Potássio e Diuréticos Poupadores de Potássio - Diuréticos poupadores de potássio (espironolactona, amilorida, triantereno e outros) ou suplementos de potássio podem aumentar o risco de hipercalemia. Dessa forma, se o uso concomitante de MONOPLUS e tais agentes for indicado, eles devem ser administrados com cautela e o nível sérico de potássio do paciente deve ser frequentemente monitorado.

Drogas Usadas Durante Cirurgia - Os efeitos de relaxantes musculares não despolarizantes, pré-anestésicos e anestésicos usados em cirurgia (p.ex.: cloreto de tubocurarina e trietiodeto de galamina) podem ser potencializados pela hidroclorotiazida, podendo ser necessário ajuste de dose. Desequilíbrios de fluidos e eletrólitos devem ser monitorados e corrigidos antes da cirurgia, se possível. Deve-se ter cautela em pacientes, sob terapia com MONOPLUS e agentes

pressores (p.ex.: norepinefrina) que irão sofrer cirurgia. Agentes pré-anestésicos e anestésicos devem ser administrados em doses reduzidas e, se possível, a terapia com a hidroclorotiazida deve ser descontinuada uma semana antes da cirurgia.

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

REAÇÕES ADVERSAS

A segurança de MONOPLUS foi avaliada em mais de 660 indivíduos em estudos clínicos de hipertensão, incluindo 137 pacientes tratados por aproximadamente um ano. Os eventos adversos em pacientes recebendo MONOPLUS foram geralmente leves e transitórios, e similares àqueles observados com os componentes administrados separadamente.

Em estudos clínicos controlados com placebo, a duração habitual da terapia foi de dois meses. A descontinuação, devido a algum evento adverso clínico ou laboratorial, foi de 3,5% e 4,3% em pacientes tratados com fosinopril/hidroclorotiazida e em pacientes tratados com o placebo, respectivamente.

Durante os estudos clínicos com MONOPLUS, a incidência de eventos adversos em idosos (≥ 65 anos) foi similar àquela observada em pacientes mais jovens.

Os eventos adversos clínicos provavelmente ou possivelmente relacionados à terapia, que ocorreram em pelo menos 2% dos pacientes tratados com MONOPLUS em estudos clínicos controlados com placebo, estão demonstrados na tabela a seguir:

Eventos adversos* em estudos controlados por placebo

	Fosinopril/HCTZ (n = 660) % de incidências (descontinuação)	Placebo (n = 368) % de incidências (descontinuação)
Cefaléia	7,0 (0,3)	12,8 (1,4)
Tosse	5,6 (0,3)	1,1 (0,0)
Fadiga	3,9 (0,2)	2,4 (0,3)
Tontura	3,2 (0,0)	2,2 (0,3)
Infecção no Trato Respiratório Superior	2,3 (0,0)	2,7 (0,0)
Dor Musculoesquelética	2,0 (0,0)	1,9 (0,3)

* Não houve diferença significativa entre os dois grupos tratados com o fosinopril/hidroclorotiazida e o placebo.

Outros eventos clínicos, provavelmente ou possivelmente relacionados com a terapia, que ocorreram em 0,5% ou menos do que os 2% dos pacientes tratados com MONOPLUS em estudos clínicos controlados (n=660), e os eventos raros, porém clinicamente significativos sem relação de causa, incluem (citados por sistema corpóreo):

Geral: dor no peito, fraqueza, febre.

Cardiovascular: hipotensão ortostática, edema, rubor, distúrbio rítmico e síncope.

Dermatológico: prurido, erupção cutânea.

Endócrino/metabólico: disfunção sexual, alteração da libido.

Gastrointestinal: náuseas/vômitos, diarreia, dispepsia/indigestão, dor abdominal, gastrite, esofagite.

Imunológico: angioedema.

Musculoesquelético: mialgia/ espasmo muscular.

Nervoso/psiquiátrico: sonolência, depressão, insensibilidade/parestesia.

Respiratório: congestão sinusal, faringite, rinite

Sentidos especiais: zumbido

Urogenital: frequência urinária, disúria.

Anormalidades em testes laboratoriais: eletrólitos séricos, ácido úrico, glicose, magnésio, colesterol, triglicérides e cálcio (vide **PRECAUÇÕES**), neutropenia.

Outros eventos adversos relatados, quando o fosinopril ou a hidroclorotiazida são administrados separadamente, incluem:

Cardiovascular: angina/ infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, hipotensão, claudicação.

Dermatológico: urticária, fotossensibilidade.

Endócrino/metabólico: gota.

Gastrointestinal: pancreatite, icterícia (colestática), hepatite.

Hematológico: anemia aplástica, agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia e anemia hemolítica, linfadenopatia.

Imunológico: aneúria necrotizante, Síndrome de Stevens-Johnson, dificuldade respiratória (incluindo pneumonia e edema pulmonar), púrpura.

Musculoesquelético: artralgia.

Nervoso/psiquiátrico: vertigem, sensação de cabeça vazia, parestesia

Respiratório: broncoespasmo

Sentidos especiais: distúrbios visuais, distúrbios no paladar

Urogenital: insuficiência renal

Anormalidades nos testes laboratoriais: aumento dos níveis séricos nos testes de função hepática (transaminases, HDL, fosfatase alcalina e bilirrubina)

POSOLOGIA

A dose deve ser individualizada.

Adultos e Idosos: A dose usual é de 1 comprimido de MONOPLUS (10mg de fosinopril/12,5mg de hidroclorotiazida) uma vez ao dia.

Pacientes com Insuficiência Renal: A dose usual de MONOPLUS é recomendada para os pacientes com insuficiência renal de leve a moderada (clearance de creatinina > 30mL/min, creatinina sérica aproximadamente $\leq$ 3mg/dL ou 265 μ mol/L). No entanto, MONOPLUS não é recomendado em pacientes com disfunção renal grave (clearance de creatinina < 30mL/min), uma vez que os diuréticos de alça são os preferidos em relação as tiazidas. (Vide **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES**).

Pacientes com Insuficiência Hepática: Em pacientes com insuficiência hepática, o ajuste da dose inicial de MONOPLUS não é necessário (Vide **ADVERTÊNCIAS/PRECAUÇÕES**).

SUPERDOSAGEM

Não há informações específicas disponíveis para o tratamento de superdosagem com MONOPLUS; o tratamento deve ser sintomático e de suporte. A terapia com MONOPLUS deve ser descontinuada e o paciente monitorado rigorosamente. As medidas sugeridas incluem indução de emese e/ou lavagem gástrica, e correção da desidratação, do desequilíbrio eletrolítico e da hipotensão pelos processos estabelecidos.

O fosinopril é pouco removido do corpo por hemodiálise ou diálise peritoneal. O grau de remoção da hidroclorotiazida por hemodiálise não foi estabelecido.

PACIENTES IDOSOS

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) tem sido testados em um número limitado de pacientes com 65 anos de idade ou mais e não demonstraram causar diferentes efeitos colaterais ou problemas em relação àqueles observados em pacientes mais jovens.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Reg. MS – 1.0180.0276

Farm. Bioq. Resp.:
Dra Tathiane Aoqui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por:
Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Anagni - Frosinone – Itália

Importado e embalado por:
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ 56.998.982/0001-07-Indústria Brasileira



21/03/09