

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

MONOPRIL 20 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sodná soľ fosinoprilu 20 mg v 1 tablete.

Pomocné látky zo známym účinkom:

Každá tableta obsahuje laktózu ako monohydrát a mikrokryštalickú celulózu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele okrúhle bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane a s vyrazeným číslom 609 na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia: MONOPRIL 20 mg je indikovaný na liečbu hypertenzie. Môže sa použiť v monoterapii alebo v kombinácii s inými antihypertenzívami (napr. s tiazidovými diuretikami). (Pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1)

Srdcové zlyhanie: MONOPRIL 20 mg je indikovaný pri liečbe srdcového zlyhania v kombinácii s diuretikami. U týchto pacientov fosinopril zlepšuje príznaky srdcového zlyhania a zlepšuje toleranciu fyzickej záťaže, znižuje závažnosť srdcového zlyhania, znižuje aj frekvenciu hospitalizácií na srdcovú nedostatočnosť. Na dosiahnutie priaznivého účinku fosinoprilu nie je nutné podávať súčasne digoxín.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie je vždy individuálne.

Hypertenzia: Začatie liečby vyžaduje zhodnotenie súčasnej antihypertenzívnej liečby, závažnosť zvýšeného krvného tlaku, obmedzenia týkajúce sa príjmu solí a/alebo tekutín a iných klinických okolností. Pokiaľ je možné, odporúča sa ukončiť užívanie doteraz podávaných antihypertenzív niekoľko dní pred začatím liečby liekom MONOPRIL.

Odporúčaná úvodná dávka fosinoprilu je 10 mg podávaná jedenkrát denne. Dávkovanie sa musí postupne upraviť podľa reakcie krvného tlaku. Obvyklé dávkovacie rozmedzie je 10 – 40 mg podávané jedenkrát denne. Pokiaľ fosinopril sám nestačí udržať krvný tlak v primeranom rozsahu, je možné pridať diuretikum.

V prípade, že sa MONOPRIL 20 mg začína podávať pacientovi, ktorý už dostáva diuretikum, je nutné starostlivo sledovať pacienta počas niekoľkých hodín a ďalej, pokiaľ sa krvný tlak nestabilizuje.

K zníženiu pravdepodobnosti vzniku hypotenzie je vhodné vysadiť diuretikum 2 – 3 dni pred začatím liečby liekom MONOPRIL 20 mg.

Srdcové zlyhanie: Odporúčaná úvodná dávka fosinoprilu je 10 mg jedenkrát denne. Liečba musí prebiehať za stáleho monitorovania pacienta. Pokiaľ pacient úvodnú dávku dobre znáša, je možné dávku postupne zvyšovať v týždenných intervaloch podľa klinickej odpovede až do dávky 40 mg jedenkrát denne. Vznik hypotenzie po úvodnej dávke nesmie zabrániť starostlivému vyhľadávaniu optimálneho dávkovania po účinnom zvládnutí hypotenzie. MONOPRIL 20 mg sa musí užívať spolu s diuretikom.

Dávkovanie pri poruche funkcií pečene alebo obličiek, srdcovom zlyhaní a u pacientov s hypertenziou: Pretože sa fosinoprilát eliminuje dvojakou cestou, nebýva potrebné znížiť dávky lieku MONOPRIL 20 mg u pacientov, ktorí majú poruchu renálnych funkcií alebo funkcií pečene.

Použitie u detí: Používať liek v tejto vekovej skupine sa neodporúča. Dostupné sú limitované údaje z klinického skúšania použitia fosinoprilu v liečbe hypertenzie u 6 ročných a starších detí (pozri časti 5.1, 5.2 a 4.8). Nie je stanovená optimálna dávka pre použitie u detí akéhokoľvek veku. Nie je dostupná vhodná sila lieku pre deti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg.

Použitie u starších pacientov: V klinických štúdiách nebola pozorovaná rozdielnosť v účinnosti a bezpečnosti u starších (65 ročných alebo starších) a mladších pacientov; avšak nie je možné vylúčiť väčšiu senzitivitu niektorých starších jedincov.

4.3 Kontraindikácie

MONOPRIL 20 mg je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na fosinopril, na iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku MONOPRIL 20 mg uvedených v časti 6.1.

Použitie ACE inhibítorov je počas druhého a tretieho trimestra gravidity kontraindikované.

Súbežné používanie lieku MONOPRIL s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba fosinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Anafylaktoidné a možné súvisiace reakcie

Po podaní inhibítorov ACE môžu vzniknúť reakcie uvedené v súvislosti s degradáciou endogénneho bradykinínu, napr.:

Precitlivosť/angioedém

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba fosinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky cilazaprilu. Liečba fosinoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (mammalian target of rapamycin, cicavčia cieľová kináza rapamycínu) (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom,

inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Angioedém hlavy a krku

Angioedém bol pozorovaný u pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane sodnej soli fosinoprilu. Ak angioedém zahŕňa edém jazyka, hlasiviek, alebo hrtana, môže nastať aj fatálna obštrukcia dýchacích ciest. Okamžite sa ma začať neodkladná liečba, zahŕňajúca subkutánne podanie adrenalínu, ak je to nevyhnutné. Opuchy na tvári, mukózných membránach úst, pier a končatín obvykle vymiznú po vysadení fosinoprilu, niekedy je však potrebná liečba.

Intestinálny angioedém

Intestinálny angioedém bol zriedkavo hlásený u pacientov liečených ACE inhibítormi. Títo pacienti pociťujú abdominálnu bolesť (s nauzeou a vracaním alebo bez nich), v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho faciálneho angioedému a zmien normálnej hladiny C-1 esterázy. Angioedém bol diagnostikovaný abdominálnou CT alebo ultrazvukom, prípadne chirurgicky a symptómy vymizli po ukončení užívania ACE inhibítorov. Intestinálny angioedém prejavujúci sa abdominálnou bolesťou má byť zahrnutý v diferenciálnej diagnóze pacientov užívajúcich ACE inhibítory.

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U dvoch pacientov počas desenzibilizačnej liečby hymenopterou užívajúcich ďalší ACE inhibítor enalapril, sa vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. U niektorých pacientov sa tieto reakcie nevyskytli, keď dočasne neužívali ACE inhibítor, ale znovu sa objavili po neúmyselnom obnovení užívania lieku. Preto je potrebná opatrnosť u pacientov liečených ACE inhibítormi podstupujúcich desenzibilizačnú liečbu.

Anafylaktoidné reakcie počas hemodialýzy

Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov hemodialyzovaných vysoko-prietokovými dialyzačnými membránami užívajúcich ACE inhibítor. Anafylaktoidné reakcie boli hlásené aj u pacientov podstupujúcich aferézu s nízkou hustotou lipoproteínov s dextrán sulfátovou absorpciou. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo iná skupinu liekov.

Neutropénia/agranulocytóza

Zriedkavo bola hlásená agranulocytóza a depresia kostnej drene spôsobená ACE inhibítormi, častejšie sa prejavuje u pacientov s poruchou funkcie obličiek, obzvlášť ak majú kolagén-vaskulárnu chorobu ako je systémový lupus erythematosus alebo sklerodermia. U týchto pacientov je nevyhnutné zvážiť monitorovanie množstva bielych krviniek.

Hypotenzia

MONOPRIL bol zriedkavo spájaný s hypertenziou u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou. Ako pri užívaní iných ACE inhibítorov symptomatická hypotenzia sa s najväčšou pravdepodobnosťou vyskytuje u pacientov s objemovou depléciou alebo s depléciou solí ako aj u pacientov masívne liečených diuretikami a/alebo reštrikciou solí, alebo u pacientov podstupujúcich hemodialýzu. Objemová deplécia/deplécia solí sa má upraviť pred začatím liečby fosinoprilom. Dočasná hypotenzívna reakcia nie je kontraindikáciou pre ďalšiu liečbu, ktorá sa môže bez problémov podať po doplnení solí a/alebo objemu.

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, ACE inhibítory môžu spôsobiť nadmernú hypotenziu spojenú s oligúriou alebo azotémiou, zriedkavo s akútnym zlyhaním obličiek a smrťou. U takýchto pacientov sa má liečba začať pod starostlivým dohľadom lekára., pacienti majú byť dôsledne sledovaní počas prvých 2 týždňov liečby a vždy po zvýšení dávky fosinoprilu alebo diuretika. Je potrebné zvážiť zníženie dávky diuretika u pacientov s normálnym alebo nízkym krvným tlakom, ktorí boli masívne liečení diuretikami alebo ktorí sú hyponatriemickí.

Hypotenzia nie je dôvodom na ukončenie liečby fosinoprilom. Najsignifikantnejšie zníženie krvného tlaku je na začiatku liečby liekom MONOPRIL; tento účinok sa stabilizuje počas jedného alebo dvoch týždňov a zvyčajne sa vráti na hladinu pred liečbou bez zníženia terapeutickú účinnosti.

Gravidita

ACE inhibítory sa nemajú začať podávať počas gravidity. Pokiaľ nie je pokračovanie liečby ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť má byť antihypertenzívna liečba zmenená na inú, ktorá má preukázaný bezpečnostný profil pri užívaní počas gravidity. Ak sa diagnostikuje gravidita, liečba ACE inhibítormi sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Fetálna/neonatálna morbidita a mortalita

Ak sa ACE inhibítory užívajú počas gravidity, môžu spôsobiť poškodenie, prípadne smrť vyvíjajúceho sa plodu.

Zlyhanie pečene

Zriedkavo boli ACE inhibítory spájané so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a ktorý môže vyústiť až do fulminantnej nekrózy pečene a niekedy smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. U pacientov liečených ACE inhibítormi, u ktorých sa vyvinie žltáčka a výrazné zvýšenie pečenej enzýmov sa má ukončiť liečba ACE inhibítormi a zaviesť primeraný lekársky dohľad.

Porucha funkcie obličiek

U hypertenzívnych pacientov so stenózou renálnej artérie jednej alebo oboch obličiek sa počas liečby ACE inhibítormi môže vyskytnúť zvýšenie hladiny sérového kreatinínu a močoviny v krvi. Tieto zvýšenia bývajú obvykle reverzibilné a vymiznú po ukončení liečby. U týchto pacientov sa odporúča sledovanie renálnych funkcií počas niekoľkých prvých týždňov liečby.

U niektorých hypertenzívnych pacientov s neprejavujúcou sa preexistujúcou renálnou vaskulárnou chorobou sa vyvíja malé a dočasné zvýšenie močoviny v krvi a sérového kreatinínu pri podávaní fosinoprilu súčasne s diuretikom. Tento prejav sa vyskytuje častejšie u pacientov s preexistujúcim renálnym poškodením. Je potrebné zvážiť redukciiu dávkovania lieku MONOPRIL 20 mg

U pacientov s ťažkým kongestívnym srdcovým zlyhaním, ktorých renálne funkcie závisia od aktivity systému renín-angiotenzín-aldosterón môže byť liečba ACE inhibítormi spájaná s oligúriou a/alebo progresívnou azotémiou a zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním a/alebo smrťou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa môže prejaviť zvýšená plazmatická hladina fosinoprilu. V štúdiách u pacientov s alkoholovou alebo biliárnou cirhózou bol celkový telový klírens fosinoprilátu znížený a plazmatický AUC bol približne dvojnásobný.

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Kašeľ

Pri užívaní ACE inhibítormi vrátane fosinoprilu bol hlásený kašeľ. Charakteristický je neproduktívny, perzistentný kašeľ, ktorý odznie po prerušení liečby. Kašeľ indukovaný ACE inhibítormi má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Chirurgia/Anestézia

U pacientov, ktorí podstupujú chirurgický zákrok alebo počas anestézie spojenej s podávaním liečiv spôsobujúcich hypotenziu, môže fosinopril prehĺbiť hypotenziu.

Použitie u detí a dospelých

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola stanovená.

Použitie u starších pacientov

V klinických štúdiách s liekom MONOPRIL nebola pozorovaná rozdielnosť v účinnosti alebo bezpečnosti u starších (vo veku 65 rokov a starších) a mladších pacientov; avšak nie je možné vylúčiť väčšiu senzitivitu niektorých starších jedincov.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antacidá: (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikon) môžu znížiť absorpciu lieku MONOPRIL 20 mg. Preto sa tieto lieky majú užívať s odstupom najmenej 2 hodín.

Lítium

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov a lítia bolo hlásené zvýšenie hladín lítia v sére a zvýšené riziko intoxikácie lítium. Pri súbežnom podávaní lieku MONOPRIL a lítia je potrebná opatrnosť a odporúča sa časté monitorovanie hladín lítia v sére. .

Inhibítory syntézy endogénnych prostaglandínov

Bolo hlásené že indometacín môže znížiť antihypertenzívny účinok ďalších inhibítorov ACE, hlavne v prípade nízkej hladiny renínu. Iné nesteroidové protizápalové látky (NSAID, napr. kyselina acetylsalicylová) a selektívne inhibítory COX-2 môžu mať podobný účinok. U starších pacientov s depléciou objemu (vrátane tých, ktorí sú liečení diuretikami) alebo s oslabenou funkciou obličiek, súbežné podávanie NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov COX-2 s ACE inhibítormi vrátane fosinoprilu, môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek. Tieto účinky sú zvyčajne reverzibilné. U pacientov liečených fosinoprilom a NSAID je potrebné pravidelné sledovanie funkcie obličiek.

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Diuretiká

U pacientov užívajúcich diuretiká, hlavne u tých, u ktorých bola táto liečba začatá nedávno, podobne diéta s obmedzením príjmu solí alebo dialýza môžu niekedy vyvolať náhle zníženie krvného tlaku, hlavne počas prvej hodiny po prvej dávke lieku MONOPRIL 20 mg.

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených cilazaprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní cilazaprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie cilazaprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Iné látky

Biologická dostupnosť neviazaného fosinoprilu sa nemení pri súbežnom používaní fosinoprilu a kyseliny acetylsalicylovej, chlortalidonu, cimetidínu, digoxínu, hydrochlorotiazidu, metoklopramidu, nifedipínu, propranololu, propantelínu alebo warfarínu.

Interakcie laboratórnych testov

MONOPRIL 20 mg môže zapríčiniť falošne nízku hladinu sérového digoxínu pri použití adsorpčných metód (drevené uhlie). Namiesto tejto metódy sa môžu použiť také, ktoré využívajú protilátkové metódy. Liečba liekom MONOPRIL 20 mg sa má ukončiť niekoľko dní pred plánovanými testami funkcie paratyreoidey.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie ACE inhibítorov počas prvého trimestra gravidity sa neodporúča. Použitie ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra gravidity je kontraindikované.

Použitie ACE inhibítorov počas gravidity je spojené s fetálnym a neonatálnym poškodením a smrťou.

Epidemiologický dôkaz rizika teratogenity ACE inhibítorov použitých v prvom trimestri gravidity nebol presvedčivý; napriek tomu nie je možné vylúčiť malé zvýšenie rizika. Ak je pokračovanie liečby ACE inhibítormi považované za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim otehotnieť má byť liečba zmenená na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. V prípade diagnostikovania gravidity má byť liečba ACE inhibítormi ihneď ukončená a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna terapia.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra gravidity spôsobuje ľudskú fetotoxicitu (zníženie obličkových funkcií, oligohydramnión, retardácia osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia). Ak dôjde k expozícii ACE inhibítorom v druhom trimestri gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, treba pozorne sledovať pre hypotenziu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Fosinopril sa vylučuje do materského mlieka. Keďže nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia lieku MONOPRIL 20 mg počas dojčenia, liečba liekom MONOPRIL 20 mg sa neodporúča a odporúča sa alternatívna liečba so stanoveným lepším bezpečnostným profilom pre použitie počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodencov a predčasne narodených detí.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený nižšie je vytvorený podľa tried orgánových systémov, termínov podľa MedDRA a podľa frekvencie ktoré sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Termín podľa MedDRA
<i>Infekcie a nákazy</i>	Časté	Infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, rinitída, vírusová infekcia
	Neznáme	Pneumónia, laryngitída, sinusitída, tracheobronchitída
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Neznáme	Lymfadenopatia, leukopénia, neutropénia, eozinofília
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	Dna, strata chuti do jedla, zmena hmotnosti, znížená chuť do jedla, hyperkaliémia
<i>Psychické poruchy</i>	Časté	Zmena nálady, porucha spánku
	Neznáme	Depresia, abnormálne správanie, zmätenosť
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Závrat, bolesť hlavy, parestézia
	Menej časté	Synkopa
	Neznáme	Mozgový infarkt, tranzitórna ischemická príhoda, tremor, porucha rovnováhy, porucha pamäti, somnolencia, cerebrálna príhoda
<i>Poruchy oka</i>	Neznáme	Porucha oka, porucha videnia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Neznáme	Tinnitus, vertigo, bolesť v uchu
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Časté	Arytmia, palpitácie, angína pectoris
	Neznáme	Zastavenie srdca, infarkt myokardu,

		tachykardia, kardiopulmonálne zastavenie, porucha vedenia srdcového vzruchu
<i>Poruchy ciev</i>	Časté	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia
	Menej časté	Šok
	Neznáme	Hypertenzívna kríza, periférna vaskulárna choroba, hemorágia, hypertenzia, sčervenanie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Kašeľ, kongescia dutín
	Neznáme	Dyspnoe, bronchospazmus, kongescia pľúc, dysfónia, epistaxa, sinusitída, bolesť pohrudnice
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Časté	Nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia, dysgeúzia
	Neznáme	Pankreatitída, opuch jazyka, dysfágia, orálne lézie, dysgeúzia, abdominálna distenzia, zápcha, flatulencia, sucho v ústach, dysgeúzia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Neznáme	Hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Angioedém,
	Neznáme	Hyperhidróza, ekchymóza, pruritus, dermatitída, urtikária,
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté	Bolesť svalov a kostí, myalgia
	Neznáme	Svalové záškľby, artritída
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Časté	Porucha močenia
	Neznáme	Zlyhanie obličiek
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Časté	Sexuálna dysfunkcia
	Neznáme	Porucha prostaty
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	Únava, bolesť na hrudníku, edém, asténia
	Neznáme	Periférny edém, bolesť, pyrexia, náhla smrť
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Neznáme	Zvýšenie telesnej hmotnosti, abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene

Počas klinického skúšania s liekom MONOPRIL 20 mg bola incidencia výskytu nežiaducich účinkov u starších (viac ako 65 rokov) podobná ako u mladších pacientov.

Hypotenzia alebo synkopa bola príčinou ukončenia liečby u 0,3 % pacientov.

Komplex symptómov - kašeľ, bronchospazmus a eozinofília sa pozoroval u dvoch pacientov liečených fosinoprilom.

MONOPRIL Údaje o bezpečnosti v detskej populácii užívajúcej fosinopril sú stále limitované, dostupné sú iba hodnotenia krátkodobého podávania lieku. V randomizovanej klinickej štúdií zahŕňajúcej 253 detí a mladistvých vo veku 6 až 16 rokov v štvortýždňovej zaslepenej fáze sa vyskytli nasledujúce nežiaduce účinky: bolesť hlavy (13,9 %), hypotenzia (4,8 %), kašeľ (3,6 %), hyperkaliémia (3,6 %), zvýšená koncentrácia kreatinínu v sére (9,2 %), zvýšená koncentrácia kreatínkinázy v sére (2,9 %). Na rozdiel od dospelých, v tejto klinickej štúdií sa vyskytlo aj zvýšenie kreatínkinázy (aj keď dočasné, bez klinických príznakov). Dlhodobý účinok fosinoprilu na rast, pubertu a všeobecný vývoj nebol skúmaný.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie je známa špecifická liečba predávkovania liekom MONOPRIL 20 mg. Liečba je symptomatická a podporná. Podávanie lieku MONOPRIL 20 mg sa má ukončiť a pacient má byť dôkladne monitorovaný. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka a úpravu hypotenzie podľa stanovených postupov. Hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou sa fosinopril výraznejšie neodstráni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzívum, inhibítor ACE, ATC kód: C09AA09

Fosinopril je ester prodrug, ktorý sa esterázami hydrolyzuje na účinný fosinoprilát, špecifický kompetitívny inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), ktorý zabraňuje konverzii angiotenzínu I na vazokonstrikčnú substanciu angiotenzínu II. Redukcia angiotenzínu II vedie k zníženiu vazopresorickej aktivity a sekrécii aldosterónu. Tento účinok môže spôsobiť nepatrné zvýšenie sérového draslíka zároveň aj sodíka a stratu tekutín. ACE je identický s enzýmom "bradykinázou". Inhibícia ACE tiež interferuje s degradáciou bradykinínu, potenciálne vazodepresorického peptidu, ktorý prispieva k antihypertenzívnemu účinku a tým má fosinopril terapeutický účinok u pacientov s nízkou renínovou hypertenziou. U pacientov so srdcovým zlyhaním sú terapeutické účinky lieku MONOPRIL 20 mg spôsobené predovšetkým supresiou renínového-angiotenzínového-aldosterónového systému; inhibícia angiotenzín konvertujúceho enzýmu znižuje predťaženie a doťaženie (preload i afterload).

Pri liečbe hypertenzie liekom MONOPRIL 20 mg sa krvný tlak zníži do jednej hodiny. Maximálna redukcia tlaku krvi sa dosahuje 2-6 hodín po podaní a antihypertenzívny účinok pretrváva 24 hodín. Krvný tlak je znižovaný rovnako tak ako v stojacej, tak i v ležiacej polohe. Ortostatický účinok a tachykardia sa nevyskytujú často, ale môžu sa objaviť u pacientov s objemovou depléciou solí. Redukcia krvného tlaku môže byť progresívna a vyžaduje si niekoľko týždňovú liečbu na dosiahnutie maximálneho terapeutického účinku. Účinky fosinoprilu a tiazidových diuretik na zníženie krvného tlaku sú aditívne.

Pri liečbe srdcového zlyhania pacientov zahrnutých do dvojito zaslepeného kontrolovaného klinického skúšania liečených diuretikami s digoxínom alebo bez neho, mala úvodná dávka lieku MONOPRIL 20 mg za následok akútne zníženie pľúcneho kapilárneho tlaku /preload), priemerný arteriálny tlak krvi a systémovú vaskulárnu rezistenciu (afterload). Jednotlivá dávka lieku MONOPRIL 20 mg udržovala pozitívne hemodynamické účinky počas 24 hodinového dávkového intervalu u pacientov s ukončenou 10 týždňovou liečbou. Okrem toho sa znížila srdcová frekvencia z bazálnej hodnoty a zvýšil sa indexovaný tepový objem i napriek redukovanému tlaku krvi v ľavej komore. Nepozorovala sa tachykardia.

Redukcia krvného tlaku nízkymi (0,1 mg/kg), stredne vysokými (0,3 mg/kg) a vysokými (0,6 mg/kg) dávkami fosinoprilu podávaného jedenkrát denne bola hodnotená randomizovanou dvojito zaslepenou štúdiou zahrňujúcou 252 detí a mladistvých vo veku 6-16 rokov s hypertenziou alebo vyšším krvným tlakom. Na konci 4 týždňov liečby bola priemerná redukcia systolického krvného tlaku podobná u detí liečených nízkou, stredne vysokou a vysokou dávkou fosinoprilu. Nepotvrdila sa súvislosť odpovede a dávky medzi týmito tromi dávkami. Nie je stanovená optimálna dávka pre použitie u detí akéhokoľvek veku. Nie je dostupná vhodná sila lieku pre deti s hmotnosťou nižšou ako 50 kg.

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítorm ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po p.o. podaní lieku MONOPRIL 20 mg sa fosinopril absorbuje asi z 30 až 40 %. Celkový podiel absorbovaného množstva nie je ovplyvnený podaním potravy, rýchlosť absorpcie sa však môže spomaliť. Fosinopril sa esterázami predovšetkým v pečeni hydrolyzuje na aktívnu formu, fosinoprilát. Pri dysfunkcii pečene môže byť táto hydrolyza spomalená, celkový podiel vzniknutej aktívnej látky sa však nemení. Maximálna plazmatická koncentrácia fosinoprilátu v sére vrcholí asi za 3 hodiny nezávisle od podanej dávky fosinoprilu. Po jednorazovom a opakovanom podaní sú farmakokinetické parametre (C_{max} , AUC) priamo úmerné dávkam fosinoprilu. Fosinoprilát sa z viac ako 95 % viaže na bielkoviny krvnej plazmy, väzba na formované krvné elementy je zanedbateľná. Distribučný objem fosinoprilu je malý. Fosinoprilát preniká placentárnou bariérou gravidných pokusných zvierat, avšak štúdie na zvieratách dokazujú, že fosinopril a fosinoprilát neprenikajú hematoencefalickou bariérou. Po p.o. podaní rádioaktívne značeného fosinoprilu sa v plazme vyskytuje asi 75 % vo forme aktívneho fosinoprilátu, 20-30 % vo forme glukuronidového konjugátu fosinoprilu a 1 – 5 % ako aktívny p-hydroxymetabolit fosinoprilátu.

Po i.v. podaní sa fosinopril eliminuje takmer rovnako intenzívne pečeňou ako aj obličkami. U zdravých osôb je celkový klírens i.v. podaného fosinoprilátu 26 až 39 ml/min. U hypertonikov s normálnymi funkciami pečene a obličiek je pri opakovanom podávaní priemerný biologický polčas fosinoprilátu 11,5 hodín a u pacientov so srdcovým zlyhaním 14 hodín.

Fosinopril sa pre svoju vysokú väzbu na bielkoviny plazmy nedá odstrániť hemodialýzou, pričom priemerný klírens fosinoprilu predstavuje iba 2 % klírnsu močoviny a ani peritoneálnou dialýzou pričom priemerný klírens fosinoprilu predstavuje 7 % klírnsu močoviny.

U pacientov s poruchou renálnych funkcií (klírens kreatinínu < 80 ml/min) je celkový telový klírens fosinoprilátu polovičný ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou, avšak absorpcia, biologická dostupnosť a väzba na bielkoviny plazmy nie je ovplyvnená. Klírens fosinoprilátu sa príliš nelíši od stupňa renálnej insuficiencie znížená renálna eliminácia je kompenzovaná zvýšenou hepatobiliárnou elimináciou. Mierne zvýšenie hladiny plazmatického AUC (menej ako dvakrát ako za normálnych podmienok) sa pozorovalo u pacientov s rôznym stupňom renálnej insuficiencie zahrňujúcej renálne zlyhanie (klírens kreatinínu < 10 ml/min).

U pacientov s hepatálnou insuficienciou (alkoholová alebo biliárna cirhóza) sa rýchlosť hydrolyzy za vzniku fosinoprilátu môže spomaliť, celkový podiel vzniknutej aktívnej látky však nie je výrazne redukovaný; celkový telový klírens môže byť znížený na polovicu ako u pacientov s normálnou hepatálnou funkciou. Farmakokinetické parametre fosinoprilátu u osôb starších ako 65 - 74 rokov sa výraznejšie nelíšia ako u mladších jedincov (20-35 ročných).

Dostupné sú limitované farmakokinetické údaje u detí a mladistvých z jednodávkovej štúdie zahŕňajúcej 19 pacientov s hypertenziou vo veku 6 až 16 rokov užívajúcich 0,3 mg/kg roztoku fosinoprilu.

Zistilo sa, že hodnoty AUC a C_{max} fosinoprilátu (aktívna forma fosinoprilu) u detí vo veku 6 až 16 rokov boli porovnateľné ako u dospelých užívajúcich 20 mg fosinoprilu vo forme roztoku. Polčas vylučovania fosinoprilátu bol 11 – 13 hodín a bol podobný vo všetkých fázach štúdie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nie je potvrdený karcinogénny ani mutagénny účinok u myši a potkanov. Až po vysokých cytotoxických dávkach metabolicky nezmeneného fosinoprilu – ale v žiadnom prípade nie fosinoprilátu – sa zvýšil počet chromozomálnych aberácií v ováriu pokusných škrečkov. Podľa dostupných údajov podávanie ACE inhibítorov počas gravidity môže viesť k poškodeniu plodu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
povidón
stearyl-fumarát sodný
etanol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC blister.
Veľkosť balenia: 28 tabliet

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

BAUSCH HEALTH IRELAND LIMITED
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3

Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0134/99-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. október 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. apríl 2005

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

07/2021