

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MONOZIDE  
20 mg/12,5 mg, tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Sodná soľ fosinoprilu 20 mg a hydrochlórtiazid 12,5 mg v jednej tablete.

Pomocná látka so známym účinkom:  
Každá tableta obsahuje laktózu.  
Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.  
Tablety sú okrúhle bikonvexné oranžovej farby s vyrazeným číslom "1493" na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

MONOZIDE je indikovaný na liečbu hypertenzie pacientov, u ktorých liečba samotným fosinoprilom nie je dostatočná.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie je vždy individuálne.  
Tablety sa užívajú ráno a zapíjajú tekutinou bez ohľadu na príjem potravy.

Dávkovanie  
*Dospelí a staršie osoby*  
Obvyklá dávka je jedna tableta lieku MONOZIDE denne.

*Porucha funkcie obličiek*  
Pacientom s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 30 ml/min, sérový kreatinín približne  $\leq 265 \mu\text{mol/l}$ ) sa podáva zvyčajná dávka lieku MONOZIDE. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa podávanie lieku MONOZIDE neodporúča (pozri časť 4.3), preto sa uprednostňujú slučkové diuretiká pred tiazidovými.

*Porucha funkcie pečene*  
Úprava dávkovania u týchto pacientov nie je potrebná (pozri časť 4.4).

*Pediatrická populácia*  
Bezpečnosť a účinnosť u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

#### *Použitie u starších pacientov*

V klinických štúdiách bolo zahrnutých 20 % pacientov 65 ročných alebo starších. Nebola pozorovaná rozdielnosť v účinnosti a bezpečnosti medzi týmito a mladšími pacientmi, avšak nie je možné vylúčiť väčšiu senzitivitu niektorých starších jedincov.

### **4.3 Kontraindikácie**

- MONOZIDE je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na tento liek, na iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), na sulfonamidové deriváty (napr. tiazidy), alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Reakcie z precitlivosti sa častejšie vyskytujú u pacientov s alergiou alebo bronchiálnou astmou v anamnéze. MONOZIDE je tiež kontraindikovaný u pacientov s anúriou.
- Použitie ACE inhibítorov je počas druhého a tretieho trimestra gravidity kontraindikované.
- Súbežné používanie MONOZIDU s liekmi obsahujúcimi aliskiren je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (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 s nimi súvisiace reakcie: Po podaní ACE inhibítorov môžu vzniknúť reakcie 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 sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky fosinoprilu. 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 zahŕňajúci edém končatín, tváre, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek, hrtana, bol pozorovaný u pacientov liečených ACE inhibítormi vrátane fosinoprilu soďného.. Pri edéme jazyka, hlasiviek alebo hrtana môže nastať aj fatálna obštrukcia dýchacích ciest. Okamžite sa má začať neodkladná liečba zahŕňajúca podanie, okrem iného, aj adrenalínu subkutánne /roztok 1:1000/, 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 inhibítory, ale znovu sa vyskytli po obnovení užívania. Preto je potrebná opatrnosť u pacientov liečených ACE inhibítormi podstupujúcich desenzibilizačnú liečbu.

#### ***Anafylaktoidné reakcie pri hemodialýze/lipoproteínovej aferéze***

Anafylaktoidné reakcie boli hlásené u pacientov užívajúcich ACE inhibítory, hemodialyzovaných vysoko-prietokovými dialyzačnými membránami. 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 skupina 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. Zriedkavo bola hlásená agranulocytóza a depresia kostnej drene spôsobená tiazidovými diuretikami.

#### ***Hypotenzia***

Fosinopril môže zapríčiniť symptomatickú hypotenziu, táto bola hlásená zriedkavo, a s najväčšou pravdepodobnosťou sa vyskytuje u pacientov s objemovou depléciou a/alebo depléciou solí, ako výsledok prolongovanej diuretickej liečby, reštrikcie solí, dialýzy, hnačky alebo vracania. Deplécia objemu a/alebo solí sa má upraviť pred začatím liečby liekom MONOZIDE.

U pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej, ACE inhibítory môžu spôsobiť nadmernú hypotenziu spojenú s oligúriou, azotémiou a zriedkavo s akútnym renálnym zlyhaním a smrťou. U takýchto pacientov sa má liečba MONOZIDOM začať pod starostlivým dohľadom lekára. Pacienti majú byť dôsledne monitorovaní počas prvých 2 týždňov liečby a kedykoľvek pri zvýšení dávky fosinoprilu.

Tiazidy môžu zvyšovať účinnosť iných antihypertenzív (pozri časť 4.5). Okrem toho, antihypertenzívne účinky tiazidových diuretik môžu byť zvýšené u pacientov po sympatektómii.

#### ***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 funkcie 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 pečeneových enzýmov sa má ukončiť liečba ACE inhibítormi a zaviesť primeraný lekársky dohľad.

#### ***Porucha funkcie obličiek***

MONOZIDE sa má opatrne používať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môžu vyskytnúť kumulatívne účinky hydrochlórtiazidu (HCTZ) a azotémie vyvolanej HCTZ. U citlivých jedincov sa poškodenie funkcie obličiek môže prejaviť taktiež ako následok inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón fosinoprilom.

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 súbežne s diuretikom. Tento účinok sa vyskytuje častejšie u pacientov s preexistujúcim renálnym poškodením. Je potrebné zvážiť redukciiu dávkovania lieku MONOZIDE.

### ***Porucha funkcie pečene***

MONOZIDE sa má opatrne používať u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo progresívnym ochorením pečene, keďže aj malá zmena rovnováhy elektrolytov a tekutín môže vyvolať hepatálnu kómu. Pacienti s poruchou funkcie pečene môžu mať zvýšenú plazmatickú hladinu 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).

### ***Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom***

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Symptómy zahŕňajú akútny nástup zhoršenia zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a väčšinou sa objavujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia užívania lieku. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončiť užívanie lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak je stále nekontrolovateľný, môže sa zvážiť potreba rýchlej lekárskej alebo chirurgickej liečby. Rizikové faktory pre rozvoj akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať precitlivosť na sulfónamidy alebo penicilín v anamnéze.

### ***Elektrolytová nerovnováha***

Stanovenie sérových elektrolytov, ktoré určuje možnú elektrolytovú nerovnováhu si vyžaduje sledovanie v pravidelných intervaloch.

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu spôsobiť elektrolytovú nerovnováhu (hypokaliémiu, hyponatriémiu a hypochloremickú alkalózu). Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní na príznaky nerovnováhy elektrolytov a tekutín ako je sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, ospalosť, nervozita, bolesti svalov alebo kŕče, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia, nauzea alebo vracanie. Napriek tomu, že tiazidové diuretiká môžu pri súčasnej ťažkej cirhóze pečene vyvolať svojim diuretickým účinkom hypokaliémiu, súčasné podávanie fosinoprilu mieru hypokaliémie znižuje. Celkový účinok lieku MONOZIDE môže sérový draslík zvýšiť, znížiť alebo ponechať nezmenený. Deficit chloridov je vo všeobecnosti nízky a obvykle nevyžaduje liečbu. Tiazidy znižujú exkréciu vápnika. U niekoľkých pacientov s prolongovanou liečbou tiazidovými diuretikami boli pozorované patologické zmeny paratyreoidey s hyperkalcémiou a hypofosfatémiou. Bežné komplikácie hyperparatyroidizmu ako je renálna litíaza, kostná resorpcia alebo peptický vred neboli zaznamenané. Podávanie tiazidových liekov sa má pred testami na funkciu paratyreoidey prerušiť. Tiazidy zvyšujú exkréciu horčička močom, čo môže spôsobiť hypomagneziémiu.

### ***Metabolické poruchy***

Počas liečby tiazidmi sa môže vyskytnúť hyperurikémia a u niektorých pacientov aj záchvat dny. Môže dôjsť k manifestácii latentného diabetu a pri manifestnom diabete môžu byť tiazidy príčinou zmeny dávkovania inzulínu. Liečba tiazidovými diuretikami sa spája so zvýšením hladiny cholesterolu a triglyceridov.

### ***Kašeľ***

Pri užívaní ACE inhibítorov 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.

### ***Chirurgické výkony/anestézia***

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

### ***Systémový lupus erythematosus***

Boli zaznamenané prípady exacerbácie alebo aktivácie systémového lupus erythematosus po tiazidových diuretikách.

### ***Nemelanómová rakovina kože***

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (nonmelanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

### ***Pediatrická populácia***

Bezpečnosť a účinnosť u detí nebola stanovená.

### ***Použitie u starších pacientov***

V klinických štúdiách s liekom MONOZIDE bolo 20 % pacientov vo veku 65 až 75 rokov. Nebola pozorovaná rozdielnosť v účinnosti alebo bezpečnosti u 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.

### ***Akútna respiračná toxicita***

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Plúcny

edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, MONOZIDE sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

#### **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**

*Alkohol, barbituráty alebo narkotiká:* potencujú účinok tiazidových diuretík a môžu vyvolať ortostatickú hypotenziu.

*Antacidá (hydroxid hlinitý, hydroxid horečnatý, simetikon):* môžu zhoršiť absorpciu lieku MONOZIDE a preto sa tieto lieky majú užívať s odstupom najmenej 2 hodín.

*Antidiabetiká (perorálne a inzulín):* tiazidy môžu zvyšovať hladinu krvného cukru, preto je niekedy potrebné upraviť dávkovanie antidiabetík.

#### *Lieky na liečbu dny*

Pretože tiazidy môžu zvyšovať hladinu kyseliny močovej v krvi je v niektorých prípadoch nutné zvýšiť aj dávkovanie probenecidu alebo sulfinpyrazolu.

#### *Soli vápnika*

Tiazidové diuretiká môžu zvyšovať hladinu vápnika v sére jeho zníženou exkréciou. Ak je nevyhnutné vápnik podávať, je potrebné zároveň sledovať jeho hladinu v krvi a následne upraviť dávkovanie.

#### *Cholestyramín a cholestipol*

Môžu oddialiť alebo znížiť absorpciu hydrochlórtiazidu. Tiazidové diuretiká sa majú užívať najmenej 1 hodinu pred alebo 4-6 hodín po podaní týchto liekov.

#### *Lítium*

Pri súbežnom užívaní ACE inhibítorov a/alebo diuretík bolo hlásené zvýšenie hladín lítia v sére a zvýšené riziko intoxikácie lítium. Preto sa MONOZIDE a lítium majú podávať s opatrnosťou a odporúča sa časté monitorovanie hladiny lítia v sére.

#### *Inhibitory syntézy endogénnych prostaglandínov*

Tieto lieky môžu u niektorých pacientov znížiť účinok diuretík. Indometacín môže tiež znížiť antihypertenzívny účinok ACE inhibítorov hlavne v prípadoch hypertenzie s nízkou hladinou renínu. Iné nesteroidové antiflogistiká (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).

#### *Ostatné diuretiká a antihypertenzívne lieky*

Tiazidová zložka lieku MONOZIDE môže potencovať účinky iných antihypertenzív, obzvlášť lieky blokujúce gangliá a periférne adrenergne receptory. HCTZ môžu spôsobiť interakcie s diazoxidom. Má sa sledovať hladina glukózy, kyseliny močovej v sére a monitorovať krvný tlak.

#### *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 fosinoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (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 fosinoprilu 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 fosinoprilu 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.

#### *Lieky používané počas chirurgických výkonov*

Účinky svalových nedepolarizujúcich relaxancií, preanestetík a anestetík používaných v chirurgii (napr. chlorid tubokurarínu, galamíntrietojodid) môže byť potencovaný HCTZ; vyžaduje sa úprava dávkovania. Rovnováhu elektrolytov a tekutín je nevyhnutné monitorovať a upraviť pred chirurgickým zákrokom vždy, ak je to možné. Opatrnosť je nevyhnutná pri užívaní lieku MONOZIDE a presorických liekov (napr. noradrenalínu) u pacientov po chirurgickom zákroku. Dávka preanestetických a anestetických liekov má byť znížená a ak je to možné, odporúča sa prerušiť liečbu hydrochlórtiazidom týždeň pred operáciou.

#### *Karbamazepín*

Súbežné používanie karbamazepínu a hydrochlórtiazidu je spojené s rizikom symptomatickej hyponatriémie. Počas súbežného užívania sa majú sledovať elektrolyty. Ak je to možné, má sa použiť iný druh diuretík.

#### *Iné lieky*

Biologická dostupnosť neviazaného fosinoprilu sa nemení pri súbežnom používaní s kyselinou acetylsalicylovou, chlortalidónom, cimetidínom, digoxínom, metoklopramidom, nifedipínom, propranololom, propantelínom alebo warfarínom.

#### *Interakcie laboratórnych testov*

MONOZIDE môže zapríčiniť falošne nízku hladinu sérového digoxínu pri použití absorpčných metód (drevené uhlie). Namiesto tejto metódy sa môžu použiť také, ktoré využívajú protilátkové metódy. Liečba liekom MONOZIDE 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, oligohydramión, 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.

K dispozícii sú len obmedzené skúsenosti s hydrochlórtiazidom počas gravidity, najmä počas prvého trimestra. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné. Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu pôsobenia hydrochlórtiazidu môže jeho použitie počas druhého a tretieho trimestra ohroziť fetálno-placentárnu perfúziu a môže spôsobiť fetálne a neonatálne účinky, ako je žltacka, poruchy rovnováhy elektrolytov a trombocytopénia. Hydrochlórtiazid sa nemá používať na gestačný edém, gestačnú hypertenziu alebo preeklampsiu vzhľadom na riziko zníženia objemu plazmy a placentárnu hypoperfúziu, bez priaznivého vplyvu na priebeh ochorenia. Hydrochlórtiazid sa nemá používať na esenciálnu hypertenziu u tehotných žien, s výnimkou zriedkavých situácií, kedy žiadna iná liečba nemôže byť použitá.

##### *Dojčenie*

Fosinopril aj hydrochlórtiazid sa vylučujú do materského mlieka. Tiazidy vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu a môžu utlmiť tvorbu mlieka.

Keďže nie sú dostupné žiadne informácie týkajúce sa použitia lieku MONOZIDE počas dojčenia, liečba liekom MONOZIDE sa neodporúča a odporúča sa alternatívna liečba so stanoveným lepším bezpečnostným profilom pre použitie počas laktácie, najmä počas dojčenia novorodencov a predčasne narodených detí pre možné riziko vzniku závažných nežiaducich reakcií.

#### 4.7 Ovplyvnenie 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	Infekcie horných dýchacích ciest
	Neznáme	Faryngitída, rinitída
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	Neznáme	Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Neznáme	Lymfadenopatia, leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, anémia (vrátane aplastickej anémie a hemolytickej anémie)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Neznáme	Dna, hypokaliémia, hyponatriémia, hypochloremická alkalóza
<i>Psychické poruchy</i>	Neznáme	Depresia, porucha libida
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesť hlavy, závrat
	Neznáme	Somnolencia, parestézia, hypestézia, synkopa, cerebrovaskulárna príhoda
<i>Poruchy oka</i>	Neznáme	Porucha zraku, choroidálna efúzia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Neznáme	Tinnitus, vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Neznáme	Arytmia, angína pectoris, infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>	Neznáme	Hypotenzia, ortostatická hypotenzia, prechodná klaudikácia, nekrotizujúca vaskulitída, sčervenanie
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Časté	Kašeľ
	Veľmi zriedkavé	Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4)
	Neznáme	Kongescia dutín, respiračná tieseň, pneumonitída, edém pľúc, bronchospazmus
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Neznáme	Nauzea, vracanie, hnačka, abdominálna bolesť, dyspepsia, gastritída, ezofagitída, pankreatitída, dysgeúzia
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	Neznáme	Hepatitída, cholestatická žltáčka
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Neznáme	Angioedém, vyrážka, Stevensov-Johnsonov syndróm, purpura, pruritus, urtikária, fotosenzitivita
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Časté	Bolesť svalov a kostí
	Neznáme	Myalgia, svalové spazmy, artralgia
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	Neznáme	Polakizúria, dyzúria, zlyhanie obličiek
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	Neznáme	Sexuálna dysfunkcia
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Časté	Únava
	Neznáme	Edém, bolesť na hrudníku, asténia, pyrexia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	Neznáme	Abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene (zvýšenie transamináz, LDH, alkalickej fosfatázy a bilirubínu), abnormálne výsledky vyšetrení elektrolytov, kyseliny močovej, glukózy, horčička, cholesterolu, triglyceridov a vápnika v krvi

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Počas klinického skúšania s liekom MONOZIDE nebola incidencia nežiaducich účinkov vyššia v skupine starších pacientov ( $\geq 65$  rokov) ako u mladších pacientov.

Klinické nežiaduce účinky s pravdepodobným alebo možným vzťahom k liečbe vyskytujúce sa najmenej u 2 % pacientov liečených liekom MONOZIDE v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní sú nasledovné: bolesť hlavy (7,0 %), kašeľ (5,6 %), únava (3,9 %), závrat (3,2 %), infekcie horných dýchacích ciest (2,3 %), bolesti svalov (2,0 %).

#### 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 MONOZIDE; liečba je symptomatická a podporná. Podávanie lieku MONOZIDE sa má ukončiť a pacient má byť dôkladne monitorovaný. Navrhované opatrenia zahŕňajú vyvolanie vracania a/alebo výplach žalúdka, úpravu hydratácie, rovnováhy elektrolytov a hypotenzie podľa stanovených postupov. Fosinopril sa hemodialýzou ani peritoneálnou dialýzou výraznejšie neodstráni.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenzíva, ACE inhibítory a diuretiká, ATC kód: C09BA09.

Fosinopril je ester prodrug, ktorý sa esterázami hydrolyzuje na účinný fosinoprilát, špecifický kompetitívny inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), ktorý zabraňuje konverzii angiotenzínu I na vazokonstričnú substanciu angiotenzínu II. Redukcia angiotenzínu II vedie k zníženiu vazopresorickej aktivity a sekrécii aldosterónu. Oneskorený účinok môže mať za následok mierne zvýšenie hladiny draslíka v sére (priemer=0,1mEq/l) spolu so sodíkom 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.

Mechanizmus antihypertenzívneho účinku tiazidových diuretík, ako aj hydrochlórtiazidu nie je známy. Tiazidy ovplyvňujú mechanizmus tubulárnej reabsorpcie elektrolytov, zvyšujú vylučovanie sodíka a chloridov približne v rovnakom množstve. Spôsobujú vylučovanie sodíka, sekundárne straty draslíka a bikarbonátov. Hydrochlórtiazid zvyšuje plazmatickú aktivitu renínu, zvyšuje sekréciu aldosterónu a znižuje hladinu draslíka v sére. Súbežné podávanie fosinoprilu znižuje straty draslíka vyvolané hydrochlórtiazidom.

V klinických štúdiách bola redukcia krvného tlaku pri kombinácii fosinoprilu a HCTZ v priemere aditívna. Maximálna redukcia krvného tlaku sa dosiahla za 2-6 hodín po podaní a antihypertenzívny účinok trval 24 hodín. Symptomatická posturálna hypotenzia nie je častá, ale môže sa objaviť u pacientov s objemovou depléciou a/alebo depléciou solí. Náhle vysadenie liečby fosinoprilom/HCTZ nevedie k spontánnej hypertenzii.

V kombinácii s HCTZ sa začiatok diurézy dosiahne za 2 hodiny, maximálny účinok do 4 hodín a účinok pretrváva priemerne 6-12 hodín.

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 inhibítorom 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.

#### Nemelanómová rakovina kože

Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ( $\geq 50\,000$  mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdii sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok ( $\sim 25\,000$  mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku ( $\sim 100\,000$  mg) (pozri aj časť 4.4).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Po perorálnom podaní MONOZIDE sa fosinopril absorbuje asi z 30 až 40 % a hydrochlórtiazid z 50-80 %. Celkový podiel absorbovaného množstva fosinoprilu nie je ovplyvnený podaním potravy, absorpcia sa však môže spomaliť. Absorpciu hydrochlórtiazidu zvyšujú látky, ktoré znižujú gastrointestinálnu motilitu.

Fosinopril sa esterázami hydrolyzuje predovšetkým v pečeni za vzniku aktívneho metabolitu fosinoprilátu. Pri dysfunkcii pečene môže byť táto konverzia spomalená, celkový podiel vzniknutej aktívnej látky sa však nemení. Hladina fosinoprilátu v sére za normálnych okolností vrcholí za 3 hodiny nezávisle od podanej dávky fosinoprilu. Po jednorazovom aj opakovanom podaní sú farmakokinetické parametre (napr.  $C_{max}$  a AUC) priamo úmerné podaným dávkam fosinoprilu. Maximálna koncentrácia hydrochlórtiazidu sa v plazme dosiahne počas 1-2,5 hodiny po perorálnom podaní. Fosinoprilát sa z viac ako 90 % viaže na bielkoviny krvnej plazmy, väzba na formované krvné elementy je zanedbateľná.

Jeho distribučný objem je malý. Štúdie na gravidných zvieratách dokazujú, že fosinopril a fosinoprilát neprechádzajú hematoencefalickou bariérou, avšak fosinopril preniká placentárnou bariérou

pokusných zvierat. U ľudí, HCTZ preniká placentou bez obmedzení a jeho hladina je podobná maternálnej cirkulácii.

Hydrochlórtiazid sa nemetabolizuje a je rýchlo vylučovaný obličkami, na proteíny plazmy sa viaže asi 68 %. Biologický polčas hydrochlórtiazidu sa pohybuje v rozmedzí 5-15 hodín.

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

Fosinopril sa ťažko odstraňuje hemodialýzou (priemerný klírens fosinoprilu predstavuje len 2 % klírensu močoviny) a tiež peritoneálnou dialýzou (priemerný klírens fosinoprilu predstavuje len 7 % klírensu močoviny).

U pacientov s poruchou renálnych funkcií (klírens kreatinínu < 80 ml/min) je celkový telový klírens fosinoprilátu zhruba polovičný ako u pacientov s normálnou renálnou funkciou, avšak absorpcia, biologická dostupnosť a väzba na bielkoviny 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 zahŕňajúce renálne zlyhanie (klírens kreatinínu < 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). U pacientov s ťažkým renálnym poškodením (klírens kreatinínu < 20 ml/min) sa eliminačný polčas zvýšil na 21 hodín.

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 s normálnou funkciou obličiek a pečene sa výrazne nelíšia ako u mladších jedincov (20-35 ročných). Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie AUC pre HCTZ bola zvýšená v skupine starších pacientov po viacnásobnom podávaní v súlade s predtým publikovanými údajmi.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nebol pozorovaný karcinogénny ani mutagénny účinok u myší a potkanov. Až po vysokých cytotoxických dávkach metabolicky nezmeneného fosinoprilu, nie však fosinoprilátu, sa zvýšil počet chromozomálnych aberácií ovárií pokusných škrečkov.

Podľa dostupných údajov podávanie ACE inhibítorov má teratogénne účinky na plod.

Mutagénne účinky kombinácie fosinoprilu a hydrochlórtiazidu nie sú známe.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
povidón  
stearyl-fumarát sodný  
červený oxid železitý (E172)  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

18 mesiacov.

### **6.4 Špeciálne opatrenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Liek uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Obal: Al/ PVC/PVDC blister.

Veľkosť balenia: 28, 50 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0370/03-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 19. decembra 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júna 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022