

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MONACE 10 mg  
MONACE 20 mg  
tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 10 mg fosinoprilum natricum  
Jedna tableta obsahuje 20 mg fosinoprilum natricum

Pomocné látky:

Jedna 10 mg tableta obsahuje monohydrát laktosy 118 mg  
Jedna 20 mg tableta obsahuje monohydrát laktosy 108 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

MONACE 10 mg:

bílé až téměř bílé, kulaté tablety s označením „FL10“. Průměr 8 mm.

MONACE 20 mg:

bílé až téměř bílé, kulaté tablety s označením „FL20“. Průměr 8 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze

Léčba symptomatického srdečního selhání

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Fosinopril se podává perorálně v jedné denní dávce. Jako všechny léky užívané jednou denně by se měl podávat podávat v přibližně stejnou denní dobu. Vstřebávání fosinoprilu není ovlivněno potravou. Dávkování by mělo být individuální podle pacientova stavu a reakce krevního tlaku (viz bod 4.4).

*Hypertenze*

Fosinopril může být podáván v monoterapii nebo v kombinaci s jinými typy antihypertenziv.

*Hypertenzní pacienti neléčení diuretiky:*

Počáteční dávka

Doporučená iniciační dávka je 10 mg jednou denně. Pacienti se silně aktivovaným renin-angiotensin-aldosteronovým systémem (především s renovaskulární hypertenzí, s deplecí soli a/nebo s objemovou deplecí, se srdeční dekompenzací nebo těžkou hypertenzí) mohou na úvodní dávku reagovat prudkým poklesem krevního tlaku. Proto by měla být počáteční léčba prováděna pod lékařskou kontrolou.

Udržovací dávka

Obvyklá denní dávka je 10 mg s maximem 40 mg podaná v jedné dávce. Obecně platí, že jestliže se při podávání určité dávky očekávaný terapeutický efekt nedostaví během 3 až 4 týdnů, dávka může být dále zvyšována.

#### *Hypertenzní pacienti současně léčení diuretiky:*

Po úvodní léčbě fosinoprilem se může objevit symptomatická hypotenze, což je pravděpodobnější u pacientů současně léčených diuretiky. Proto je v těchto případech doporučována opatrnost, neboť tito pacienti mohou mít depleci solí a/nebo objemovou depleci. Pokud je to možné, diuretika by měla být 2 až 3 dny před zahájením léčby fosinoprilem vysazena. U hypertenzních pacientů, u kterých nemůže být léčba diuretiky přerušena, by měla být léčba fosinoprilem zahájena dávkou 10 mg. Renální funkce a hladiny kalia v séru by měly být kontrolovány. Další dávky fosinoprilu by měly být upraveny podle odpovědi krevního tlaku. Jestliže je to nutné, diuretická léčba může být znovu zahájena (viz bod 4.4 a 4.5). Pokud je léčba zahajována u pacientů s diuretickou léčbou, doporučuje se zahájit léčbu fosinoprilem pod lékařskou kontrolou po dobu několika hodin, dokud se krevní tlak nestabilizuje.

#### *Srdeční selhání*

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním by měl být fosinopril podáván jako doplňující léčba k diuretikům, nebo případně k digitalisu. Doporučená úvodní dávka je 10 mg denně, která má být podaná pod lékařským dohledem. Jestliže je úvodní dávka pacienty dobře tolerována, pak může být dávka zvyšována až na 40 mg jednou denně, podle klinické odpovědi. Vznik hypotenze po úvodní dávce by neměl bránit opatrné titraci dávek fosinoprilu poté, co byla tato hypotenze upravena.

U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze např. u pacientů s deplecí solí, s nebo bez hyponatrémie, u pacientů s hypovolemií nebo u pacientů, kterým byla podávána intenzivní diuretická léčba, by měly být tyto stavy upraveny pokud možno před zahájením léčby fosinoprilem. U pacientů s vysokým rizikem vzniku hypotenze může ošetřující lékař podat úvodní dávku 5 mg, aby zjistil, jaký hypotenzní účinek u těchto pacientů léčivo vyvolá. Dávka by měla být následně zvyšována až do dosažení optimální odpovědi.

Renální funkce a hladiny kalia v krvi by měly být monitorovány (viz bod 4.4.).

#### *Pacienti s renální insuficiencí*

Doporučuje se podání iniciální dávky 10 mg na den, ale, zvláště v případech, kdy hodnoty GFR jsou menší než 10 ml/min, je doporučeno postupovat s opatrností.

#### *Pacienti s poškozením jaterních funkcí*

Je doporučována úvodní dávka 10 mg na den, přičemž se doporučuje postupovat opatrně. Ačkoliv rychlost hydrolýzy může být zpomalena, rozsah hydrolýzy není u pacientů s jaterním poškozením významně snížen. V této skupině pacientů je doložena snížená hepatická clearance fosinoprilátu s kompenzačním vzestupem renální exkrece.

#### *Děti a mladiství (< 18 let)*

Účinnost a bezpečnost podávání léčiva u dětí a mladistvých nebyla zcela stanovena a proto se podávání tohoto léčivého přípravku dětem a dospívajícím nedoporučuje.

#### *Osoby vyššího věku*

U pacientů s klinicky normální funkcí ledvin a jater není třeba dávkování snižovat, jelikož ve srovnání s mladšími subjekty nebyly nalezeny významné rozdíly ve farmakokinetických parametrech nebo v antihypertenzivním účinku fosinoprilátu.

### **4.3 Kontraindikace**

- hypersensitivita na sodnou sůl fosinoprilu nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo na jiné ACE inhibitory
- angioedém spojený s předchozí léčbou ACE inhibitory v anamnéze
- dědičný nebo idiopatický angioedém
- druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### *Symptomatická hypotenze*

Symptomatická hypotenze je u nekomplikovaných hypertoniců pozorována vzácně. Při podávání fosinoprilu pacientům s hypertenzí je výskyt hypotenze pravděpodobnější v případě, že pacient má objemovou depleci, např. po diuretické léčbě, při neslané dietě, po dialýze, průjmu nebo zvracení, nebo trpí těžkou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se srdečním selháním, s renální insuficiencí nebo bez ní..

Nejpravděpodobněji se symptomatická hypotenze objeví u pacientů se závažnějšími stupni srdečního selhání, u nichž se podávají vysoké dávky kličkových diuretik, a kteří mají hyponatremii nebo renální dysfunkci. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku symptomatické hypotenze musí být zahájení léčby a úprava dávkování pečlivě monitorovány. Podobně je třeba přistupovat k pacientům s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárním onemocněním, u nichž by náhlý pokles krevního tlaku mohl zapříčinit infarkt myokardu nebo mozkovou příhodu. V případě vzniku hypertenze musí být pacient uložen do vodorovné polohy a pokud je třeba, měl by dostat infuzi 0,9% roztoku chloridu sodného. Přechodná hypotenzní reakce není kontraindikací dalšího podávání přípravku, které po úpravě krevního tlaku po infuzi probíhá obvykle bez problémů.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může dojít po podání fosinoprilu k dalšímu snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek se očekává a obvykle není důvodem k přerušení léčby. Jestliže se hypotenze stane symptomatickou, snížení dávky nebo přerušování podávání fosinoprilu může být nezbytné.

##### *Stenóza aortální a mitrální chlopně*

Právě tak jako jiné ACE inhibitory, také fosinopril by měl být pacientům se stenózou mitrální chlopně a při překážkách výtokové části levé komory, jako jsou stenóza aorty nebo hypertrofická kardiomyopatie, podáván s opatrností.

##### *Snížení renálních funkcí*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba úvodní dávkování upravovat. Rutinní monitorování hladin kalia a kreatininu je u těchto pacientů součástí běžné lékařské péče.

U pacientu se srdečním selháním může hypotenze, vzniklá po zahájení terapie ACE inhibitory, vést k dalšímu poškození renálních funkcí. V takových případech byla hlášena akutní selhání ledvin, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie solitární ledviny, kteří již dříve byli léčeni ACE inhibitory, bylo pozorováno zvýšení hodnot krevní močoviny a sérového kreatininu, které se obvykle po přerušování léčby normalizovaly. Toto zvýšení je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, pak se riziko vzniku ztěžké hypotenze a renální insuficience zvyšuje. U těchto pacientů by měla být léčba zahajována pod lékařskou kontrolou, za použití nízkých dávek a opatrné titrace dávek.

Jelikož podávání diuretik může riziko výše uvedených stavů zvyšovat, mělo by být přerušeno a renální funkce by měly být v průběhu prvních týdnů léčby fosinoprilem pečlivě monitorovány.

U některých pacientů s hypertenzí, u kterých nejsou patrné známky stávajícího renovaskulárního onemocnění, došlo, zvláště v případech, kdy byl fosinopril podáván souběžně s diuretikem, ke zvýšení hodnot krevní močoviny a sérového kreatininu, které bylo obvykle mírné a přechodné. Častěji se tento nálezný vyskytuje u pacientů s poruchou funkce ledvin v anamnéze, což může vyžadovat snížení dávek a/nebo přerušování terapie diuretiky a/nebo ACE inhibitory.

##### Proteinurie

U pacientů s poruchou funkce ledvin se ve vzácných případech může vyskytnout proteinurie. V případech klinicky významné proteinurie (vyšší než 1 g/den) lze fosinopril podávat pouze po velmi kritickém zvážení poměru přínosu a rizik jeho podání a za pravidelného monitorování klinických

i laboratorních parametrů.

#### Hypersenzitivita/ angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glotis a /nebo laryngu byl vzácně hlášen u pacientů léčených ACE inhibitory, včetně fosinoprilu. Může se vyskytnout kdykoliv v průběhu léčby. V těchto případech musí být fosinopril okamžitě vysazen, musí být podána adekvátní léčba a pacient musí být monitorován a může být z nemocnice propuštěn až poté, co dojde k úplnému odeznění symptomů. Rovněž v případech, kdy otok postihuje pouze jazyk bez respiračních potíží, musí být pacient dlouhodobě sledován, zda léčba antihistaminiky a kortikosteroidy je dostatečně účinná.

Velmi vzácně byly hlášeny případy úmrtí v důsledku angioedému laryngu nebo jazyka. Pacienti s edémem jazyka, glotis nebo laryngu jsou vystaveni nebezpečí obstrukce dýchacích cest, zvláště pak ti, kteří v minulosti podstoupili operaci dýchacích cest. V těchto případech musí být první pomoc okamžitá a měla by zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování volných dýchacích cest. Pacient musí být pod intenzivní lékařskou kontrolou, dokud symptomy zcela a trvale nevyjmizí.

ACE inhibitory častěji vyvolávají angioedém u pacientů černé pleti než u bělochů.

U pacientů s anamnézou angioedému, který nevznikl v souvislosti s podáváním ACE inhibitoru, je při podávání ACE inhibitoru riziko vzniku angioedému vyšší (viz bod 4.3).

#### *Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů*

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů dialyzovaných za použití vysokoprůtokových membrán (např. AN 69) a souběžně léčených ACE inhibitory. Pro tyto pacienty je doporučeno používat jiné typy dialyzačních membrán nebo jiné skupiny antihypertenziv.

#### *Anafylaktoidní reakce v průběhu aferézy LDL lipoproteinů*

Vzácně byly u pacientů léčených ACE inhibitory v průběhu LDL aferézy s dextran- sulfátem popsány život ohrožující anafylaktoidní reakce. Prevencí vzniku těchto reakcí je přerušování léčby ACE inhibitory před každým výkonem.

#### *Desenzibilizace*

U pacientů, kterým byly ACE inhibitory podávány v průběhu desenzibilizační léčby (např. hymenoptera venom), anafylaktoidní reakce přetrvávaly. U některých pacientů se těmito reakcím zabránilo dočasným vysazením ACE inhibitorů. Tyto reakce se však po neuváženém opětovném nasazení přípravku znovu objevily.

#### *Selhání jater*

U pacientů s poruchou funkce jater se mohou objevit vysoké koncentrace fosinoprilu v plasmě ACE inhibitory jsou velmi vzácně spojovány s výskytem syndromu, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a progreduje do fulminantní nekrózy, někdy končící fatálně.

Mechanismus vzniku tohoto syndromu není znám. Pacienti léčení fosinoprilem, u nichž se objeví žloutenka nebo výrazné zvýšení hodnot jaterních enzymů, by měli fosinopril vysadit a měli by být odpovídajícím způsobem sledováni.

#### *Neutropenie/ agranulocytóza*

Neutropenie/ agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů léčených ACE inhibitory. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie objeví jen vzácně. Neutropenia a agranulocytóza jsou po vysazení ACE inhibitoru reverzibilní. Fosinopril by měl být u pacientů s kolagenózami, při imunosupresivní terapii, při léčbě alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto zmíněných komplikujících faktorů, zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, podáván s velkou opatrností. U některých těchto pacientů se objevily závažné infekce, které neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Jestliže je fosinopril těmto pacientům podáván, doporučuje se

pravidelně kontrolovat počet bílých krvinek a pacienti musí být instruováni, aby jakékoliv známky infekce ohlásili.

#### *Rasa*

Stejně jako ostatní ACE inhibitory může být fosinopril méně účinný na snížení krevního tlaku u pacientů černé pleti než u bělochů, což je vysvětlováno vyšší prevalencí nízkých hladin reninu v černošské populaci.

#### *Kašel*

Při léčbě ACE inhibitory byl hlášen kašel, který je charakterizován jako neproduktivní, přetrvávající a mizející po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitory by měl být součástí diferenciální diagnózy kašle.

#### *Operace/ anestézie*

U pacientů podstupujících velký chirurgický zákrok nebo v průběhu anestézie s přípravky vyvolávajícími hypotenzi, může fosinopril blokovat tvorbu angiotensinu II, stimulovanou kompenzačním uvolněním reninu. Hypotenze vzniká tímto mechanismem může být upravena zvýšením intravaskulárního objemu.

#### *Hyperkalémie*

Zvýšení hodnot sérového draslíku bylo pozorováno u pacientů léčených ACE inhibitory včetně fosinoprilu. Vznikem hyperkalémie jsou ohroženi pacienti s renální insuficiencí, diabetem nebo pacienti užívající současně kalium šetřící diuretika, doplňky draslíku nebo draslík obsahující substitute soli a dále pacienti léčení dalšími přípravky zvyšujícími koncentraci draslíku v séru (např. heparin). Jestliže je souběžně podáváno výše uvedených přípravků považováno za nutné, pak je doporučeno monitorovat hladiny draslíku v séru (viz bod 4.5).

#### *Pacient s diabetem*

Pacienti léčení perorálními antidiabetiky nebo inzulínem by měli být pečlivě sledováni z hlediska glykemické kontroly v průběhu prvního měsíce léčby ACE inhibitorem (viz bod 4.5).

#### *Lithium*

Kombinace lithia a fosinoprilu se obecně nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### *Těhotenství*

Podávání ACE inhibitorů nemá být v těhotenství zahajováno. Pokud je pokračování podávání ACE inhibitorů považováno za nezbytné, pacientky plánující otěhotnění by měly být převedeny na alternativní antihypertenzivní terapii, která má stanovený bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství. Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba ACE inhibitory musí být okamžitě ukončena a , pokud je to vhodné, nasazena alternativní terapie (viz bod 4.3 a 4.6).

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy nesnášenlivosti galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo s poruchou vstřebávání glukosy-galaktosy by neměli přípravek užívat.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Diuretika*

Pokud jsou diuretika přidána k léčbě pacientů užívajících fosinopril, antihypertenzivní účinek přípravků se obvykle sčítá.

U pacientů již užívajících diuretika a zvláště u těch, u kterých byla léčba diuretiky zahájena nedávno, může někdy při nasazení fosinoprilu dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. Riziko vzniku symptomatické hypotenze po podání fosinoprilu lze minimalizovat vysazením diuretika před zahájením podávání fosinoprilu (viz bod 4.4. a 4.2).

*Kaliové doplňky, kalium šetřící diuretika, kalium obsahující náhrady soli nebo další léčivé přípravky zvyšující hladinu kalia v séru (např. heparin) (viz bod 4.4).*

Jak vyplývá z klinických studií, hladiny draslíku obvykle zůstávají na normální úrovni a hyperkalémie byla pozorována jen u některých pacientů. Rizikovými faktory pro vznik hyperkalémie jsou renální insuficience, diabetes mellitus a současně užívání kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňků draslíku, kalium obsahujících náhrad soli nebo jých léčivých přípravků zvyšujících hladinu kalia v séru (např. heparin). Podávání těchto přípravků, především u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému zvýšení hladin kalia v séru. Pokud je fosinopril podáván s kalium nešetřícími diuretiky, pak se diuretika vyvolaná hypokalemie může normalizovat.

#### *Lithium*

Reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicita byly hlášeny při souběžném podávání lithia a ACE inhibitorů. Souběžné podávání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko toxicity lithia a zvyšovat již zvýšenou toxicitu lithia ve spojení s ACE inhibitory. Souběžné podávání fosinoprilu a lithia se nedoporučuje, ale pokud je nezbytné, pak je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia (viz bod 4.4).

*Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAIDs) včetně kyseliny acetylsalicylové >3 g/den*  
Chronické podávání NSADs může snižovat antihypertenzivní účinky ACE inhibitorů. NSAIDs a ACE inhibitory vykazují aditivní vliv na zvýšení sérového kalia a mohou zhoršit renální funkce. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Vzácně se může objevit akutní selhání ledvin, zvláště u pacientů s ohroženou funkcí ledvin, jako jsou starší nebo dehydratovaní jedinci.

#### *Jiná antihypertenziva*

Kombinace s dalšími antihypertenzivy jako jsou betablokátory, methyldopa, antagonisté kalcia a diuretika, mohou zvyšovat antihypertenzivní účinky fosinoprilu. Společné podání s glycerol - trinitrátem a jinými nitráty nebo jinými vasodilatátory může vést k dalšímu snížení tlaku krve.

#### *Tricyklická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika*

Souběžné podávání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může vyústit v další pokles krevního tlaku (viz bod 4.4).

#### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika mohou redukovat antihypertenzivní účinky ACE inhibitorů.

#### *Antidiabetika*

Epidemiologické studie ukázaly, že souběžné podání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín, perorální hypoglykemika) může zvýšit jejich hypoglykemizující účinek s rizikem vzniku hypoglykémie. Tento fenomén se častěji objevoval v průběhu prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

#### *Acetylsalicylová kyselina, trombolytika, betablokátory, nitráty*

Fosinopril může být podáván současně s acetylsalicylovou kyselinou (v kardiologických dávkách), s trombolitiky, betablokátory a/nebo nitráty.

#### *Imunosupresiva, cytostatika, systémové kortikosteroidy nebo prokainamid, alopurinol*

Kombinace fosinoprilu s imunosupresivy a /nebo léčivými přípravky, které mohou způsobit leukopenii, je třeba se vyvarovat.

#### *Alkohol*

Alkohol zvyšuje hypotenzivní účinky fosinoprilu.

#### *Antacida*

Antacida (např. aluminium hydroxyd, magnesium hydroxyd, simetikon) mohou snížit vstřebávání fosinoprilu, a proto by tyto léčivé přípravky měly být užívány v nejméně dvouhodinovém odstupu.

#### *Laboratorní interakce*

Fosinopril může být příčinou falešně nízkých hodnot sérových hladin digoxinu v testu využívajícím metodu absorpce na živočišném uhlí (Kit RIA Digi-Tab® pro digoxin). Je doporučeno přerušit léčbu fosinoprilem několik dní před provedením testů na vyšetření funkce příštítných tělísek.

#### 4.6 Těhotenství a kojení

##### *Těhotenství*

Užívání ACE inhibitorů se nedoporučuje v průběhu prvního trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání ACE inhibitorů je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologické studie neposkytly přesvědčivý důkaz teratogenního rizika ACE inhibitorů podávaných v prvním trimestru těhotenství, přesto nelze malé zvýšení rizika vyloučit. Pokud není podávání ACE inhibitorů považováno za zcela nezbytné, pak by měly být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu, u které byl bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství stanoven. Pokud je těhotenství diagnostikováno, pak má být léčba ACE inhibitory okamžitě přerušena a pokud je to nutné, má být zahájena alternativní léčba.

Je známo, že podávání ACE inhibitorů ve druhém a třetím trimestru těhotenství způsobuje u člověka fetotoxicitu (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpoždění osifikace lebečních kostí) a neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalémie) (viz bod 5.3).

Při expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství se doporučuje kontrola renální funkce a lebky plodu ultrazvukem.

Děti, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, by měly být pečlivě pozorovány pro možnou hypotenzi (viz bod 4.3 a 4.4). Fosinoprilát proniká placentou a může být, s jistým klinickým přínosem, eliminován z neonatálního oběhu peritoneální dialýzou a teoreticky i výměnnou transfuzí.

##### *Kojení*

Podávání přípravku Monace 10 mg a Monace 20 mg během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nepředpokládá se, že by měl fosinopril přímé účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje, ale jeho nežádoucí účinky jako je hypotenze, závratě a točení hlavy ji ovlivňovat mohou. Vyskytují se hlavně na začátku léčby a při zvyšování dávek, při převedení pacienta z jiných léčivých přípravků a v kombinaci s alkoholem a jsou pocíťovány individuálně.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

U pacientů léčených fosinoprilem byly nežádoucí účinky obecně mírné a přechodného rázu.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Velmi časté:  $\geq 1/10$   
Časté:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$   
Méně časté:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$   
Vzácné:  $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$   
Velmi vzácné:  $< 1/10\ 000$   
Není známo (nelze zjistit z dostupných údajů)

##### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté: přechodné snížení hemoglobinu, snížení hematokritu

Vzácné: přechodná anémie, eozinofilie, leukopenie, lymfadenopatie, neutropenie, trombocytopenie

Velmi vzácné: agranulocytoza

*Poruchy metabolismu a výživy*

Méně časté: poruchy chuti, dna, hyperkalémie

*Psychiatrické poruchy*

Méně časté: deprese, zmatenost

*Poruchy nervového systému*

Časté: závratě, bolesti hlavy

Méně časté: mozkový infarkt, parestezie, somnolence, mrtvice, synkopa, poruchy chuti, třes, poruchy spánku

Vzácné: poruchy řeči a paměti, dezorientace

*Poruchy oka*

Méně časté: vizuální poruchy

*Poruchy ucha a labyrintu*

Méně časté: bolest v uších, zvonění v uších, závratě

*Srdeční poruchy*

Časté: tachykardie

Méně časté: angina pectoris, infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhoda, palpitace, srdeční zástava, poruchy rytmu a vodivosti

*Cévní poruchy*

Časté: hypotenze, ortostatická hypotenze

Méně časté: hypertenze, šok, přechodná ischemie

Vzácné: návaly, výrony, periferní cévní onemocnění

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Časté: kašel

Méně časté: dušnost, rýma, sinusitida, tracheobronchitida

Vzácné: bronchospasmus, krvácení z nosu, laryngitida/chrapot, pneumonie, plicní městnání

*Gastrointestinální poruchy*

Časté: nauzea, zvracení, průjem

Méně časté: zácpa, sucho v ústech, plynatost

Vzácné: ústní léze, pankreatitida, otok jazyka, nadýmání, dysfagie

Velmi vzácné: intestinální angioedém, (sub) ileus

*Poruchy jater a žlučových cest*

Vzácné: hepatitida

Velmi vzácné: selhání jater

*Poruchy kůže a podkožní tkáň*

Časté: vyrážka, angioedém, dermatitida

Méně časté: hyperhidrosa, svědění, kopřivka

Vzácné: ekchymosa

Byl popsán komplex příznaků zahrnující jeden nebo více projevů: horečka, vaskulitida, bolesti svalů, bolesti kloubů/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšení sedimentace, eozinofilie a leukocytosa, vyrážka, fotosensitivita nebo jiné kožní projevy.

*Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň*

Méně časté: myalgie

Vzácné: artritida

### *Poruchy ledvin a močových cest*

Méně časté: selhání ledvin, proteinurie

Vzácné: onemocnění prostaty

Velmi vzácné: akutní selhání ledvin

### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

Méně časté: sexuální dysfunkce

### *Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*

Časté: bolest na hrudníku nekardiálního původu, slabost

Méně časté: horečka, periferní otoky, náhlé úmrtí, torakální bolest

Vzácné: slabost jedné končetiny

### *Vícenásobná vyšetření*

Časté: vzestup alkalické fosfatázy, bilirubinu, LDH a transamináz

Méně časté: zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení krevní močoviny a sérového kreatininu, hyperkalémie

Vzácné: mírné zvýšení hemoglobinu, hyponatrémie

V klinických studiích s fosinoprilem nebyl nalezen rozdíl v incidenci výskytu nežádoucích účinků u starších lidí (nad 65 let) a mladších pacientů.

## **4.9 Předávkování**

Příznaky předávkování ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, poruchy rovnováhy elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpitaci, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

V případě předávkování se doporučuje podat i.v. infuzi fyziologického roztoku. a v případě předávkování bypacienti měli být pod pečlivým lékařským dohledem, nejlépe na jednotce intenzivní péče. Doporučuje se častá kontrola sérových elektrolytů a kreatininu. Pokud od požití dávky uplynulo méně než 30 minut, měla by být zahájena opatření, která by předešla absorpci, jako je výplach žaludku, podání adsorbencí a natrium- sulfátu. Pokud se objeví hypotenze, pacient by měl být uložen do protišokové polohy a měl by co nejrychleji dostat náhradu solí a vody. Mělo by být také zvaženo podání angiotensinu II. Bradykardie nebo jiná výrazná vagová reakce by měly být ošetřeny podáním atropinu. Lze zvažít použití pacemakeru. Fosinoprilát nelze z těla odstranit dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

*Farmakoterapeutická skupina*: antihypertenzivum, ACE inhibitor, ATC kód: C09A A09

#### *Mechanismus účinku*

Sodná sůl fosinoprilu je prolečivo ve formě esteru dlouhodobě působícího ACE inhibitoru fosinoprilátu. Po perorálním podání je fosinopril rychle a úplně metabolizován na aktivní fosinoprilát. Sodná sůl fosinoprilu obsahuje fosfinovou skupinu schopnou se vázat na aktivní místo peptidyl dipeptidázy angiotensin-konvertujícího enzymu, čímž brání konverzi decapeptidu angiotensinu I na oktapeptid- angiotensin II. Výsledné snížení hladin angiotensinu II vede ke snížení vazokonstrikce a snížení sekrece aldosteronu, což může vyvolat mírné zvýšení hladiny kalía v séru a ztrátu sodíku a tekutin. Obvykle nedochází ke změně průtoku krve ledvinami nebo rychlosti glomerulární filtrace.

ACE inhibice také brání odbourávání silného vasodepresoru- bradykininu, což přispívá k antihypertenzivnímu účinku; fosinopril vykazuje léčebný účinek u hypertenzních pacientů s nízkou hladinou reninu.

U pacientů se srdečním selháním se předpokládá, že příznivé účinky fosinoprilu jsou způsobeny hlavně potlačením renin-angiotensin-aldosteronového systému; inhibice ACE pak

způsobí snížení preloadu a afterloadu.

### *Farmakodynamika*

Podání fosinoprilu pacientům s hypertenzí vyvolává snížení krevního tlaku vleže i ve stoje bez významného zvýšení srdeční frekvence. U hypertoniků snižuje fosinopril krevní tlak během jedné hodiny po podání, maximum účinku je pozorováno do 3-6 hodin. Při obvyklém denním dávkování trvá antihypertenzivní účinek po dobu 24 hodin. U některých pacientů, kterým jsou podávány nízké dávky, může být účinek před koncem dávkového intervalu snížen. Ortostatické účinky a tachykardie se vyskytují vzácně, ale mohou být pozorovány u pacientů s deplecí solí a hypovolemií (viz bod 4.4). U některých pacientů vyžaduje optimální snížení krevního tlaku 3 až 4týdenní léčbu.

Účinky fosinoprilu a thiazidových diuretik jsou aditivní.

U pacientů se srdečním selháním zlepšuje fosinopril příznaky onemocnění a schopnost fyzické aktivity pacienta, snižuje závažnost a četnost hospitalizací z důvodu srdečního selhání. Ve studii 8 cirhotických pacientů neměl fosinopril podávaný v dávce 20 mg/den po dobu jednoho měsíce vliv na jaterní (alanintransferáza, gama-glutamyl-transpeptidáza, clearance galaktosy a antipyrinu) ani ledvinové funkce.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### *Vstřebávání*

Po perorálním podání se fosinopril vstřebává z asi 30 až 40 %. Celkový podíl absorbovaného množství není ovlivněn přítomností potravy v zažívacím traktu, avšak vstřebávání se může zpomalit.

Rychlá a kompletní hydrolýza na aktivní fosinoprilát probíhá ve sliznici zažívacího traktu a v játrech. Doba 3 hodin nutná k dosažení  $C_{max}$  není závislá na dávce a je v souladu s maximální inhibicí presorické odpovědi angiotenzinu I 3 až 6 hodin po podání.

Po opakovaných nebo jednotlivých dávkách jsou farmakokinetické parametry ( $C_{max}$ , AUC) přímo úměrné podané dávce fosinoprilu.

### *Distribuce*

Fosinoprilát se z více než 95% váže na bílkoviny, jeho distribuční objem je poměrně malý a jeho vazba na buněčné složky krve je zanedbatelná.

### *Metabolismus*

Hodinu po podání fosinoprilu je v plasmě méně než 1% nezměněné látky; 75% je přítomno ve formě aktivního fosinoprilátu, 15-20% ve formě inaktivního glukuronidu a zbytek (asi 5%) ve formě aktivního 4-hydroxy metabolitu.

### *Vylučování*

Po i.v. podání se fosinopril eliminuje ve stejné intenzitě játry i ledvinami. U hypertoniků s normální funkcí jater a ledvin byl při opakovaném podávání fosinoprilu efektivní poločas pro akumulaci fosinoprilátu 11,5 hodin, u pacientů se srdečním selháním 14 hodin.

### *Zvláštní skupiny pacientů*

U pacientů s renálním selháním (clearance kreatininu  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je celková clearance fosinoprilátu zhruba poloviční ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, ale nebyly u nich pozorovány žádné významné změny vstřebávání, biologické dostupnosti a vazby na proteiny. Clearance fosinoprilátu se nemění v závislosti na stupni renálního selhání; snížení vylučování ledvinami je kompenzováno zvýšením hepato-biliárního vylučování. Lehké zvýšení hodnot AUC (méně než dvojnásobek normálních hodnot) bylo pozorováno u pacientů s různým stupněm renálního selhání včetně terminálního renálního selhání (clearance kreatininu  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

U pacientů s jaterním selháním (alkoholismus, biliární cirhóza) není hydrolýza fosinoprilu významně snížena, ačkoliv rychlost hydrolýzy může být zpomalena; clearance celkového fosinoprilátu je téměř poloviční ve srovnání s clearance u pacientů s normální jaterní funkcí.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie reprodukční toxicity u potkanů ukazují, že fosinopril nemá negativní vliv na fertilitu a reprodukci a není teratogenní. Bylo prokázáno, že ACE inhibitory jako třída, jsou-li podány ve druhém a třetím trimestru, mají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu a způsobují úmrtí plodu a vrozené vady především lebky. Byla hlášena fetotoxicita, retardace intrauterinního růstu a otevřený ductus arteriosus. Předpokládá se, že tyto vývojové anomálie jsou částečně způsobeny přímým účinkem ACE inhibitorů na renin-angiotensinový systém plodu a částečně ischemií způsobenou hypotenzí u matky a snížením fetoplacentárního průtoku krve a zásobování fetu kyslíkem a živinami. Ve studiích, kde potkaní samice dostávaly fosinopril před zabřeznutím až do doby vrhu, vzrostla incidence úhynu mláďat během laktace. Látka prochází placentou a vylučuje se do mateřského mléka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy, sodná sůl kroskarmelosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, glycerol-dibehenát.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

Blistr a neotevřený obal: 2 roky

Lahvička po prvním otevření: 100 dní

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Blistry: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvičky (PP): Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

OPA-ALU-PVC/ALU blistr: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 a 100 tablet.

PP lahvička uzavřená pojistným LDPE uzávěrem s vysoušedlem: 50, 100, 250 a 500 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c, 170 00 Praha 7, Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÍ ČÍSLO(A)**

Monace 10 mg: 58/434/09-C

Monace 20 mg: 58/435/09-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

3.6.2009/4.2.2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

9.6.2010