

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MONOPRIL 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Jedna tableta obsahuje fosinoprilum natriicum 20 mg.
Pomocná látka se známým účinkem: laktóza 126,00 mg v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté tablety s označením 609 na jedné straně a půlicí rýhou na straně druhé. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze: MONOPRIL je indikován jako antihypertenzivum. Může se použít v monoterapii anebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy (např. s thiazidovými diuretiky) (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Srdeční selhání: MONOPRIL je indikován při léčení srdečního selhání v kombinaci s diuretikem. Zlepšuje příznaky srdečního selhání a zlepšuje toleranci fyzické zátěže, snižuje závažnost srdečního selhání, snižuje i frekvenci hospitalizací pro srdeční nedostatečnost. Pro dosažení příznivého efektu fosinoprilu není nutné podávat současně digoxin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku MONOPRIL dětem a dospívajícím do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Níže uvedené přístupy k dávkování platí pro pacienty starší než 18 let. U pacientů, kteří dostávali přípravek MONOPRIL v klinických studiích, nebyl celkově rozdíl mezi staršími (přes 65 let) a mladšími pacienty, avšak starší pacienti mohou někdy reagovat o něco citlivěji. Dávkování je proto vždy individuální.

Hypertenze

Zahájení terapie vyžaduje zvážení předcházející antihypertenzní léčby, míru zvýšení krevního tlaku, restriktci solí a vody a dalších klinicky významných okolností. Dávkování se musí postupně upravit podle reakce krevního tlaku.

Doporučená zahajovací dávka je 10 mg jednou denně. Obvyklé dávkovací rozmezí je 10 - 40 mg jednou denně. Pokud není krevní tlak dostatečně kontrolován při podávání samotného přípravku MONOPRIL, může být přidáno diuretikum (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1). Jestliže se MONOPRIL začíná podávat pacientovi, který již dostává diuretikum, je nutné pečlivé sledování pacienta po několik hodin a dále, dokud se krevní tlak nestabilizuje (ke snížení pravděpodobnosti vzniku hypotenze je vhodné vsadit diuretikum 2 - 3 dny před zahájením terapie přípravkem MONOPRIL).

Srdeční selhání

Doporučená počáteční dávka přípravku MONOPRIL je 10 mg jednou denně, tj. ½ tablety. Terapie musí probíhat za stálého monitorování pacienta. Pokud nemocný úvodní dávku dobře snáší, je možné dávku postupně zvyšovat v týdenních intervalech podle klinické odpovědi až do dávky 40 mg jednou denně. Vznik hypotenze po úvodní dávce nesmí zabránit pečlivému vyhledávání optimálního dávkování po účinném zvládnutí hypotenze. Přípravek MONOPRIL se má podávat společně s diuretikem (viz body 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Dávkování při poruše funkce jater nebo ledvin u hypertoniků a kardiaků

Protože se fosinoprilát eliminuje dvojitou cestou, nebývá nutné snížit dávky přípravku MONOPRIL u pacientů, kteří mají poruchu buď renálních anebo jaterních funkcí.

Děti a dospívající

Užití u této skupiny pacientů se nedoporučuje.

Zkušenosti z klinických studií o užívání fosinoprilu při hypertenzi u dětí ve věku 6 let a starších jsou omezené (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). U dětí jakéhokoli věku nebyla optimální dávka stanovena. Pro děti s hmotností nižší než 50 kg není k dispozici žádná vhodná síla dávkování.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné inhibitory ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Současné užívání přípravku MONOPRIL s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Sodná sůl fosinoprilu nesmí být nasazena dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita/angioedém

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sodné soli fosinoprilu. Léčbu sodnou solí fosinoprilu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Angioedém krku a jazyka

Angioedém postihující končetiny, obličej, rty, sliznice, jazyk, glottis nebo hrtan byl zaznamenán u pacientů léčených ACE inhibitory včetně fosinoprilu. Při edému jazyka, glottis nebo laryngu může nastat i fatální obstrukce dýchacích cest. Okamžitě by měla být zahájena léčba zahrnující subkutánní podání adrenalinu 1:1000. Otoky jiných partií – obličej, sliznic úst, rtů a končetin - obvykle mizí bez další terapie po vysazení fosinoprilu, některé případy vyžadují léčbu.

Intestinální angioedém

Intestinální angioedém byl výjimečně zaznamenán u pacientů léčených ACE inhibitory. U těchto pacientů byla přítomna abdominální bolest (s anebo bez nauzey či zvracení); v některých případech nebyl v anamnéze angioedém obličej a hodnoty C-1 esterázy byly v normálu. Angioedém byl diagnostikován za použití CT břicha nebo ultrazvuku nebo při chirurgickém zákroku. Příznaky vymizely po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém by měl být zahrnut do diferenciální diagnózy u pacientů léčených ACE inhibitory, pokud se u nich objeví abdominální bolest.

Anafylaktoidní reakce v průběhu desenzitizace

Dva pacienti s hymenoptera venom, kteří podstoupili desenzitizaci při souběžném léčení jiným ACE inhibítorem, enalaprilem, prodělali život ohrožující anafylaktické reakce. K těmto reakcím u stejných pacientů nedošlo, když byl ACE inhibitor dočasně vysazen, ale opět se objevily po jeho náhodném požití. Proto by ACE inhibitory měly být používány s opatrností u pacientů v průběhu desenzitizace.

Anafylaktoidní reakce při hemodialýze/lipoproteinové aferéze

Byly hlášeny anafylaktoidní reakce u pacientů léčených ACE inhibitory, kteří byli hemodialyzováni. Anafylaktoidní reakce byly také hlášeny u pacientů podstupujících LDL aferézu. U těchto pacientů by se mělo zvážit použití jiných typů membrán anebo jiného druhu léčby.

Neutropenie a agranulocytóza

Při léčbě ACE inhibitory byla výjimečně zaznamenána agranulocytóza a deprese kostní dřeně; tyto se častěji vyskytly u pacientů s renálním poškozením, zejména pokud trpěli také kolagenózou (systémový lupus erythematosus nebo sklerodermie). U těchto pacientů je třeba monitorovat složky bílé krevní řady.

Hypotenze

U nekomplikovaných hypertonií je vzácná. Hypotenze bývá spojena se solnou nebo objemovou deplecí, proto je častější u pacientů masivně léčených diuretiky, s restrikcí soli nebo u pacientů na hemodialýze. Před zahájením léčby fosinopriem je nutná úprava nedostatku soli a/nebo tekutin. Přechná hypotenzní odpověď není kontraindikací k dalším dávkám, které mohou být podávány po doplnění soli a/nebo vody.

U pacientů se srdečním selháním s nebo bez renální nedostatečnosti může léčba ACE inhibitory vyvolat masivní hypotenzi spojenou s oligurií nebo azotemií a vzácně s akutním selháním ledvin, které může skončit fatálně. U těchto pacientů by léčba přípravkem MONOPRIL měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem; pacienti by měli být pozorně sledováni během prvních 2 týdnů léčby a také vždy, když je dávka fosinoprilu anebo diuretika zvýšena. U pacientů s normálním nebo nízkým krevním tlakem, kteří byli masivně léčení diuretiky nebo mají hyponatremii, lze zvážit redukci dávky diuretika.

Hypotenze sama o sobě není důvodem k vysazení fosinoprilu. Jistý pokles systémového krevního tlaku je častý a žádoucí při zahájení léčby přípravkem MONOPRIL u srdečního selhání. Stupeň poklesu je největší na počátku léčby, tento účinek se stabilizuje během 1-2 týdnů a obecně se vrací k hodnotám před léčbou bez snížení terapeutické účinnosti.

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčbu zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Morbidity a mortalita u plodů/novorozenců

Pokud se užívají ACE inhibitory v těhotenství, mohou způsobit poškození nebo dokonce smrt vyvíjejícího se plodu. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání přípravku MONOPRIL.

Selhání jaterních funkcí

Vzácně byly ACE inhibitory spojeny se syndromem, jehož prvním projevem byla cholestatická žloutenka a který progredoval do fulminantní hepatální nekrózy, někdy smrtelné. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti léčení ACE inhibitory, u kterých dojde ke žloutence nebo k značnému zvýšení jaterních enzymů, by měli přerušit léčbu ACE inhibitory a měli by být adekvátně sledováni.

Porucha funkce ledvin

U hypertenzních pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální artérie během léčby ACE inhibitory může dojít ke zvýšení hodnot dusíkatých látek v krvi a kreatininu v séru. Tato zvýšení jsou obvykle po vysazení terapie reverzibilní. U těchto pacientů by se během prvních několika týdnů terapie měly monitorovat renální funkce.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevných známek pre-existující renální vaskulární choroby dochází při souběžném podávání fosinoprilu a diuretika ke zvýšení hodnot dusíkatých látek v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírnému a přechodnému. Tento efekt se pravděpodobněji objeví u pacientů s pre-existujícím renálním poškozením. Může být potřeba snížit dávku přípravku MONOPRIL.

U pacientů s těžkým kongestivním srdečním selháním, jejichž renální funkce mohou záviset na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron, může být léčba ACE inhibitory spojena s oligurií nebo progresivní azotemií a vzácně s akutním renálním selháním nebo smrtí.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater může dojít ke zvýšení plazmatických hladin fosinoprilu. Ve studii u pacientů s alkoholovou nebo biliární cirhózou byla snížena celková tělesná clearance fosinoprilátu a hodnoty AUC v plazmě byly zhruba dvojnásobné.

Sérové kalium

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. U pacientů s poruchou funkce ledvin a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, trimethoprim nebo kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie může objevit. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Kašel

Výskyt kašle byl hlášen při použití ACE inhibitorů včetně fosinoprilu. Charakteristicky jde o neproduktivní, persistující kašel, který odezní po vysazení terapie. Kašel indukovaný ACE inhibitory by se měl zvažovat jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Chirurgie/anestezie

U pacientů podstupujících chirurgickou operaci nebo anestezii s látkami vyvolávajícími hypotenzi může fosinopril zvýšit hypotenzi odpověď.

Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost nebyly u pediatriké populace stanoveny

Starší pacienti

U pacientů, kteří dostávali fosinopril v klinických studiích, nebyl celkově rozdíl mezi staršími (přes 65 let) a mladšími pacienty, avšak starší pacienti mohou někdy reagovat o něco citlivěji.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Přípravek MONOPRIL obsahuje laktózu a sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida – (např. aluminium hydroxid, magnesium hydroxid a simetikon) mohou snížit absorpci přípravku MONOPRIL. Při souběžném podávání těchto látek je třeba, aby interval mezi jejich požitím byl alespoň 2 hodiny.

Lithium - inhibitory ACE podávané souběžně s lithiem mohou zvýšit hladinu lithia v séru a zvýšit nebezpečí intoxikace lithiem. MONOPRIL a lithium by se souběžně měly podávat s opatrností a doporučuje se časté monitorování koncentrace lithia v séru.

Kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Inhibitory syntézy prostaglandinů – bylo zaznamenáno, že indometacin může snížit antihypertenzní efekt ACE inhibitorů, a to zejména tam, kde hladina reninu je nízká. Jiná nesteroidní antirevmatika (např. aspirin) a selektivní COX-2 inhibitory mohou mít podobný efekt. U starších pacientů s deplecí tekutin (včetně pacientů užívajících diuretika) nebo s renální insuficiencí může vést současné podávání nesteroidních antirevmatik (včetně selektivních inhibitorů COX-2) s ACE inhibitory (včetně fosinoprilu) ke zhoršení renálních funkcí, a to i k možnému akutnímu selhání ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Pravidelné sledování renálních funkcí u pacientů užívajících fosinopril a nesteroidní antirevmatika je nezbytné.

Léky zvyšující riziko angioedému

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

Diuretika – u pacientů léčených diuretiky a zejména u těch, u nichž byla léčba diuretiky zahájena nedávno, stejně jako u pacientů s přísnou neslanou dietou anebo u pacientů na dialýze, může někdy dojít k prudkému snížení krevního tlaku, zejména v první hodině po první dávce přípravku MONOPRIL.

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě sodnou solí fosinoprilu objevit hyperkalemie. Kalium šetřící diuretika (např. spironolakon, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání fosinoprilu sodného společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace sodné soli fosinoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Cyklosporin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Jiné přípravky – Biologická dostupnost nevázaného fosinoprilu není ovlivněna souběžným podáním fosinoprilu s aspirinem, chlorhalidonem, cimetidinem, dioxinem, hydrochlorothiazidem, metoclopramidem, nifedipinem, propranololem, propanthelinem nebo warfarinem.

Laboratorní testy: Fosinopril může vyvolat falešně nízké hodnoty při měření hladin sérového digoxinu za použití charkoální absorpční testovací metody (např. RIA Kit na digoxin). Místo toho by se měly použít testy používající protilátkové coated-tube metody. Léčba přípravkem MONOPRIL by měla být přerušena na několik dní před prováděním testů na funkci příštítných tělísek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (Viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Kojení

Fosinopril přechází do mateřského mléka. Podávání přípravku MONOPRIL 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

MONOPRIL může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek MONOPRIL byl hodnocen z hlediska bezpečnosti u více než 2 100 pacientů s hypertenzí a srdečním selháním, včetně 400 pacientů léčených po dobu 1 roku a více. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné.

Studie na hypertenzi: V placebem kontrolovaných klinických studiích (633 pacientů léčených fosinoprilem) byla obvyklá doba léčby 2 až 3 měsíce. Vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo u 3,3% pacientů léčených fosinoprilem a u 1,2% pacientů léčených placebem.

V průběhu klinických studií byla incidence nežádoucích účinků u starších pacientů (≥ 65 let) podobná jako u mladších pacientů.

Nežádoucí účinky* v placebem kontrolovaných klinických studiích s hypertenzí		
	Incidence vztažená k léčbě	
	Fosinopril N=633	Placebo N=172
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Bolest hlavy	3,5	3,5
Závratě	1,6	0,0
Změny nálady**	1,0	1,2
Parestézie	0,6	0,0
Poruchy spánku	0,2	0,6
<i>Poruchy oka</i>		
Oční poruchy	0,0	0,6
Poruchy zraku	0,5	0,0
<i>Srdeční poruchy</i>		
Poruchy rytmu/palpítace	1,0	0,0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Kašel	1,6	0,0
Abnormality sinu	0,0	0,0
Infekce horních cest dýchacích	0,2	0,0
Rinitida	0,5	0,0
Faryngitida		
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Nauzea/zvracení	1,3	0,6
Průjem	1,6	1,7
Bolest břicha	1,1	0,6
Pálení žáhy	0,8	0,0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		
Vyrážka	0,7	0,0
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		
Muskuloskeletální bolest	0,9	0,0
Myalgie	0,7	0,6
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
Abnormální močení***	0,5	0,0
Sexuální dysfunkce	1,2	1,2
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Únava	1,6	1,2
Bolest na hrudi	0,3	0,6
Edém	0,4	0,0
Virová infekce	0,0	0,0
Bolest	0,2	0,0
* žádné signifikantní změny mezi skupinami léčenými přípravkem Monopril a placebem		
** včetně stresové reakce a nervozity		
*** zahrnuje změny ve frekvenci močení, polyurii a oligourii		

Jiné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě fosinoprilem a jinými ACE inhibitory jsou uvedeny níže podle tělesných systémů:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: slabost, horečka, hyperhydróza, ekchymóza

Srdeční poruchy: srdeční zástava, angina/infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda, hypertenzní krize, tachykardie, návaly, periferní vaskulární choroba.

Hypotenze, ortostatická hypotenze a synkopa se vyskytly v 0,1%, 1,5% a 0,2% u pacientů léčených fosinoprilem. Hypotenze a synkopa byly důvodem k vysazení léčby u 0,3% pacientů.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus, dermatitida, kopřivka.

Endokrinní poruchy: dna

Gastrointestinální poruchy: krvácení, pankreatitida, hepatitida, otok jazyka, dysfagie, orální léze, břišní distenze, změny chuti/hmotnosti, zácpa, flatulence, sucho v ústech.

Poruchy krve a lymfatického systému: lymfadenopatie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artritida

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy: poruchy rovnováhy, poruchy paměti, ospalost, zmatenost.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dušnost, bronchiální spasmus, pneumonie, plicní kongesce, laryngitis/chraplavost, epistaxe. Komplex symptomů – kašel, bronchospasmus a eosinofilie byl zaznamenán u 2 pacientů léčených fosinoprilem.

Poruchy ucha a labyrintu: hučení v uších, bolest ucha

Poruchy ledvin a močových cest: renální insuficience, onemocnění prostaty

Vyšetření: hyperkalemie, leukopenie, neutropenie, eosinofilie a zvýšené hodnoty jaterních testů (transaminázy, LDH, alkalická fosfatáza a bilirubin).

Studie na srdeční selhání:

Incidence nežádoucích účinků u starších pacientů (≥ 65 let) byla podobná jako u mladších pacientů. Klinické nežádoucí účinky, jejichž souvislost s léčbou je klasifikována jako pravděpodobná, možná nebo nejasná a které se vyskytly u nejméně 1% pacientů léčených fosinoprilem v klinických studiích kontrolovaných placebem, jsou tyto: závratě, kašel, hypotenze, nauzea/zvracení, průjem, bolest na hrudi (nekdardiální) ortostatická hypotenze, palpitace, vyrážka, slabost, angina pectoris.

Jiné klinicky významné příhody, jejichž souvislost s léčbou je klasifikována jako pravděpodobná, možná nebo nejasná a které se vyskytly u 0,4 - 1% pacientů léčených fosinoprilem v klinických studiích kontrolovaných placebem (n=516) a dále méně časté klinicky významné příhody jsou seřazeny podle tělesných systémů:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: horečka, zvýšení hmotnosti, hyperhydróza

Srdeční poruchy: náhlá smrt, kardiorepirační zástava, šok (0,2%), poruchy srdečního rytmu, periferní edém, hypertenze, synkopa, poruchy převodu

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus

Endokrinní poruchy: dna, sexuální dysfunkce

Gastrointestinální poruchy: snížená chuť k jídlu, sucho v ústech, zácpa, flatulence, poruchy chuti

Poruchy imunitního systému: angioedém (0,2%)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: myalgie, slabost v končetinách

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy: mozková mrtvice, tranzitorní ischemická ataka (TIA), deprese, parestázie, vertigo, změny chování, tremor

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: rinitida, sinusitida, tracheobronchitida, pleurální bolest na hrudi

Poruchy oka: poruchy zraku,

Poruchy ledvin a močových cest: poruchy močení

Bezpečnostní údaje u dětí, které byly léčeny fosinoprilem, jsou doposud omezené, byla hodnocena pouze krátkodobá expozice. V randomizované klinické studii u 253 dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let se během 4týdenní dvojité zaslepené fáze vyskytly následující nežádoucí účinky: bolesti hlavy (13,9%), hypotenze (4,8%), kašel (3,6%) a hyperkalemie (3,6%), zvýšené hladiny kreatininu v séru (9,2%), zvýšené hladiny kreatinin kinázy v séru (2,9%). Na rozdíl od dospělých pacientů jsou tyto zvýšené hladiny kreatinin kinázy v této studii hlášeny (i když přechodně a bez klinických příznaků). Dlouhodobý vliv fosinoprilu na růst, období dospívání a celkový vývoj nebyl sledován.

Následující tabulka uvádí všechny zaznamenané nežádoucí účinky podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu dle MedDRA terminologie za použití těchto kritérií výskytu: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

Orgánová klasifikace	Frekvence	MedDRA terminologie
<i>Infekce a infestace</i>	časté	infekce horních cest dýchacích, faryngitida, rinitida, virová infekce
	není známo	zápal plic, laryngitida, sinusitida, tracheobronchitida
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	není známo	lymfadenopatie, leukopenie, neutropenie, eosinofilie
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	není známo	dna, nechutenství, kolísání tělesné hmotnosti, zvýšená chuť k jídlu, hyperkalemie
<i>Psychiatrické poruchy</i>	časté	změny nálady, poruchy spánku
	není známo	deprese, abnormální chování, stav zmatenosti
<i>Poruchy nervového systému</i>	časté	závrať, bolest hlavy, parestezie
	méně časté	synkopa
	není známo	mozkový infarkt, tranzitorní ischemická ataka, tremor, poruchy rovnováhy, poruchy paměti, ospalost, cévní mozková příhoda
<i>Poruchy oka</i>	časté	oční poruchy, poruchy zraku
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	není známo	tinnitus, vertigo, bolest ucha
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	arytmie, palpitace, angina pectoris
	není známo	srdeční zástava, infarkt myokardu, tachykardie, kardiorespirační zástava, poruchy převodu

<i>Cévní poruchy</i>	časté	hypotenze, ortostatická hypotenze
	méně časté	šok
	není známo	hypertenzní krize, onemocnění periferních cév, krvácení, hypertenze, zarudnutí
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	časté	kašel, onemocnění dutin
	není známo	dyspnoe, bronchiální spasmus, plicní kongesce, dysfonie, epistaxe, sinusitida, pleurální bolest
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	časté	nauzea, zvracení, diarrhoea, abdominální bolest, dyspepsie, poruchy chuti
	není známo	pankreatitida, otok jazyka, dysfagie, onemocnění ústní dutiny, abdominální distenze, zácpa, flatulence, sucho v ústech
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	není známo	hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	časté	vyrážka
	méně časté	angiodém,
	není známo	hyperhydróza, ekchymóza, pruritus, dermatitida, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	časté	muskuloskeletární bolest, myalgie
	není známo	svalová slabost, artritida
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	časté	abnormální močení
	není známo	selhání ledvin
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	časté	sexuální dysfunkce
	není známo	onemocnění prostaty
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	časté	únava, bolest na hrudi, edém, astenie
	není známo	periferní edém, bolest, horečka
<i>Vyšetření</i>	není známo	zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšené hodnoty jaterních testů

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Předávkování se projeví především hypotenzí. Nejsou dostupné žádné specifické informace týkající se léčby předávkování. Terapie je symptomatická a podpůrná - léčba přípravkem MONOPRIL se musí ukončit a pacienta je třeba monitorovat. Doporučuje se vyvolat emezi anebo provést výplach žaludku a udržovat TK.

Hemodialýzou ani peritoneální dialýzou se fosinopril výrazněji neodstraní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory
ATC kód: C09AA09

Fosinopril je ester, který se esterázami hydrolyzuje na účinný fosinoprilát, kompetitivní inhibitor ACE (enzymu konvertujícího angiotensin), který brání přeměně angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II. Snížení angiotenzinu II vede ke snížení vazopresorické aktivity a ke snížení sekrece aldosteronu. Následně může dojít k mírnému poklesu hladiny draslíku v séru (průměr = 0,1 mEq/l) zároveň se ztrátou sodíku a tekutin. Enzym ACE je identický s enzymem "kininázou II" ("bradykinázou"). Inhibice ACE proto inhibuje i degradaci bradykininu, potentního vazodilatačního peptidu, což může přispívat k antihypertenznímu efektu; fosinopril má terapeutický efekt i u pacientů s nízkoreninovou hypertenzí. Inhibitory ACE tak blokují vznik vazokonstrikčních angiotenzinů, blokují rozpad vazodilatačního bradykininu a brání retenci natria aldosteronem. Tím působí příznivě při hypertenzi. U pacientů se srdečním selháním příznivý účinek přípravku MONOPRIL vyplývá ze suprese systému renin-angiotenzin-aldosteron; inhibice enzymu konvertujícího angiotenzin snižuje předtížení i dotížení (preload i afterload).

Hypertenze

MONOPRIL snižuje krevní tlak během jedné hodiny. Vrcholových hodnot poklesu krevního tlaku bylo dosaženo za 2 - 6 hodin po dávce, antihypertenzní efekt přetrvával 24 hodin. Efekt na konci dávkovacího intervalu oproti odpovídající vrcholové odpovědi byl 50 - 60% pro diastolický a 80% pro systolický krevní tlak. Krevní tlak je snížen na přibližně stejnou hodnotu v poloze ve stoje i vleže. Ortostatický efekt a tachykardie nejsou časté, ale může k nim dojít u pacientů s deplecí soli a/nebo tekutin.

Snížení krevního tlaku může být progresivní, takže k dosažení maximálního terapeutického efektu může být potřebných několik týdnů terapie. Účinky fosinoprilu a thiazidových diuretik na snížení krevního tlaku jsou aditivní.

Srdeční selhání

Ve dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se srdečním selháním léčených diuretiky s anebo bez digoxinu měla počáteční dávka přípravku MONOPRIL za následek akutní pokles plicního kapilárního tlaku v zaklínění (preload), středního arteriálního krevního tlaku a systémové vaskulární rezistence (afterload). Jednotlivé denní dávky přípravku MONOPRIL udržují pozitivní hemodynamický efekt během 24hodinového dávkovacího intervalu u pacientů, kteří byli léčeni 10 týdnů. Kromě toho došlo k poklesu tepové frekvence oproti výchozí hodnotě a zvýšil se indexovaný tepový objem navzdory sníženému plicnímu tlaku levé komory. Tachyfyaxe nebyla zaznamenána.

V randomizované dvojitě zaslepené studii u 252 dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let s hypertenzí nebo vysokým normálním krevním tlakem, bylo hodnoceno snížení krevního tlaku při podávání fosinoprilu jednou denně s nízkou (0,1 mg/kg), střední (0,3 mg/kg) a vysokou (0,6 mg/kg) cílovou dávkou. Na konci 4týdenní léčby bylo průměrné snížení systolického krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu v porovnání s výchozími hodnotami podobné u dětí léčených nízkou, střední nebo vysokou dávkou fosinoprilu. Mezi třemi typy dávkování se neprokázala žádná závislost odpovědi na dávce. Pro děti s hmotností nižší než 50 kg není k dispozici žádná vhodná síla dávkování.

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po p.o. podání přípravku MONOPRIL se fosinopril absorbuje z asi 30 až 40%. Celkový podíl absorbovaného množství není ovlivněn podáním potravy, absorpce se však může zpomalit. Fosinopril se esterázami - především v játrech - hydrolyzuje za vzniku aktivního metabolitu fosinoprilátu. Při jaterní dysfunkci může být tato hydrolyza zpomalena, celkový podíl vzniklé aktivní látky se však nemění. Hladina fosinoprilátu v séru za normálních okolností vrcholí za cca 3 hodiny po podání fosinoprilu, nezávisle od podané dávky fosinoprilu. Po jednorázovém i opakovaném podání jsou C_{max} i AUC přímo úměrné dávкам fosinoprilu.

Fosinoprilát se z více než 95% váže na bílkoviny krevní plazmy; vazba na formované krevní elementy je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je malý. Fosinoprilát proniká placentární bariérou pokusných zvířat. Fosinopril ani fosinoprilát nepronikají hematoencefalickou bariérou.

Po p.o. podání fosinoprilu je asi 75% v plazmě ve formě aktivního fosinoprilátu, 20 - 30% jako jeho farmakologicky neaktivní glukuronid a 1 - 5% jako farmakologicky aktivní p-hydroxymetabolit fosinoprilátu.

Po i.v. podání se fosinopril eliminuje téměř stejně intenzivně játry i ledvinami. U zdravých osob je celková clearance i.v. podaného fosinoprilátu 26 až 39 ml/min. U hypertoniků s normálními funkcemi jater a ledvin je při opakovaném podávání průměrný biologický poločas fosinoprilátu 11,5 hod, u pacientů se srdečním selháním 14 hod.

Fosinopril se pro svou vysokou vazbu na bílkoviny plazmy nedá odstranit hemodialýzou (při ní je průměrná clearance fosinoprilu pouhá 2% clearance močoviny) ani peritoneální dialýzou (7% clearance močoviny).

U pacientů s poruchami renálních funkcí (clearance kreatininu $< 80 \text{ ml/min./1,73m}^2$) je celková tělesná clearance k fosinoprilátu asi poloviční ve srovnání s clearance pozorovanou u pacientů s normální funkcí ledvin, zatímco absorpce, biologická dostupnost a vazba na bílkoviny není zjevně pozměněna. Clearance fosinoprilátu se ztelně neliší podle stupně renální nedostatečnosti; snížená renální eliminace je kompenzována zvýšenou hepatobiliární eliminací. Mírné zvýšení plazmatických hodnot AUC (méně než dvakrát ve srovnání s normou) bylo pozorováno u pacientů s různými stupni renální nedostatečnosti, včetně terminálního stadia renálního selhání (clearance kreatininu $< 10 \text{ ml/min./1,73m}^2$).

U pacientů s jaterní nedostatečností (alkoholová nebo biliární cirhóza) se vznik fosinoprilátu může zpomalit, celkový podíl vzniklé aktivní látky však zůstává nezměněn. Celková tělesná clearance fosinoprilátu může být snížena na polovinu ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater. Farmakokinetické parametry fosinoprilátu u osob starších než 65 let se výrazněji neliší od situace u mladších jedinců.

Omezené farmakokinetické údaje u dětí a dospívajících poskytla farmakokinetická studie s jednotným dávkováním u 19 pacientů s hypertenzí ve věku 6 až 16 let, kterým byl podáván roztok fosinoprilu 0,3 mg/kg.

Je třeba prokázat, zda jsou hodnoty plochy pod křivkou (AUC) a hodnoty maximálních koncentrací (C_{max}) fosinoprilátu (aktivní forma fosinoprilu) u dětí od 6 do 16 let srovnatelné s hodnotami u dospělých, kterým byl podáván roztok fosinoprilu 20 mg.

Vrcholový eliminační poločas fosinoprilu byl 11-13 hodin a byl podobný i v ostatních fázích studií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyl nalezen kancerogenní ani mutagenní účinek u myši a potkanů. Teprve po vysokých cytotoxických dávkách metabolicky nezměněného fosinoprilu, ale nikoli fosinoprilátu, se zvýšil počet chromozomálních aberací v ovariu pokusných křečků.

Podle dostupných údajů podávání ACE inhibitorů během těhotenství může vést k poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly, že podávání ACE inhibitorů má teratogenní účinky na plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktosa
Mikrokrytalická celulóza
Krospovidon
Povidon
Natrium-stearyl-fumarát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

bílý neprůhledný PVC-PVDC/Al blistr, krabička
Velikost balení: 28 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive, Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/022/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15.1.1997

Datum posledního prodloužení registrace: 29.10.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 11. 2020