

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Monopril 20 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega fosinoprilata, kar ustreza 19,2 mg fosinopрила.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 126,0 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Zdravilo Monopril je na voljo v obliki belih do skoraj belih okroglih tablet z oznako "609" na eni in razdelilno zarezo na drugi strani.

Tableta se lahko deli na enaki polovici za doseg odmerka 10 mg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hipertenzija: Zdravilo Monopril je indicirano za zdravljenje hipertenzije. Uporabljamo ga lahko samega ali skupaj z drugimi antihipertenzivi (npr. tiazidnimi diuretiki) (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Srčno popuščanje: Zdravilo Monopril je v kombinaciji z diuretikom indicirano za zdravljenje srčnega popuščanja. Pri teh bolnikih zdravilo Monopril omili simptome in izboljša toleranco za telesni napor, zmanjša stopnjo srčnega popuščanja in zniža pogostnost hospitalizacij zaradi srčnega popuščanja. Zaradi ugodnega delovanja fosinopрила sočasno zdravljenje z digoksinom ni potrebno.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje zdravila je treba prilagoditi vsakemu posameznemu bolniku.

Hipertenzija: Pred uvedbo zdravljenja je treba preveriti morebitno nedavno predhodno zdravljenje z drugimi antihipertenzivi, stopnjo zvišanja krvnega tlaka, omejitev vnosa soli in/ali tekočin in druge klinične okoliščine. Po možnosti je treba zdravljenje s predhodnim antihipertenzivom prekiniti več dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Monopril.

Priporočeni začetni odmerek zdravila Monopril je 10 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba prilagoditi odzivu krvnega tlaka. Običajni razpon odmerkov je od 10 do 40 mg enkrat na dan. Če vrednosti krvnega tlaka samo z zdravilom Monopril ni mogoče ustrezno nadzirati, se lahko doda še diuretik (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

Če se zdravljenje z zdravilom Monopril uvede pri bolniku, ki se že zdravi z diuretikom, je treba zdravljenje uvesti pod strogim zdravniškim nadzorom, ki mora trajati več ur, dokler se krvni tlak ne ustali. Da bi se zmanjšalo tveganje za pojav hipotenzije, je treba zdravljenje z diuretikom prekiniti dva do tri dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Monopril.

**Srčno popuščanje:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Monopril je 10 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba uvesti pod strogim zdravniškim nadzorom. Če bolnik začetni odmerek zdravila Monopril dobro prenaša, se odmerek lahko postopno zvišuje enkrat na teden v skladu s kliničnim odzivom bolnika, vse do odmerka 40 mg enkrat na dan. Zaradi hipotenzije, ki se lahko pojavi po začetnem odmerku, previdnega postopnega zviševanja odmerka zdravila Monopril po učinkoviti odpravi hipotenzije ni treba opustiti. Bolnik mora zdravilo Monopril jemati skupaj z diuretikom (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

**Bolniki s hipertenzijo ali srčnim popuščanjem in sočasno okvaro ledvic ali jeter:** Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic ali jeter odmerka zdravila običajno ni treba zmanjšati, saj obstajata dve poti izločanja fosinoprilata.

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba pri teh starostnih skupinah ni priporočljiva.

Podatkov iz kliničnih preskušanj uporabe fosinopрила pri hipertenzivnih otrocih, starih 6 let ali starejših, je malo (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2). Optimalno odmerjanje pri otrocih ni bilo določeno za nobeno starostno skupino. Za odmerjanje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni na voljo primerne jakosti.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Zdravilo Monopril je kontraindicirano pri bolnikih, ki so preobčutljivi na učinkovino, druge zaviralce angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE) ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Monopril in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Fosinopрила se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

*Preobčutljivost/angioedem:* Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenja s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku fosinopрила. Zdravljenja s fosinoprilom se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

*Angioedem glave in vratu:* Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno s fosinoprilom, so poročali o pojavu angioedema. Angioedem, ki prizadene jezik, glotis ali grlo, lahko povzroči zaporo dihalnih poti, ki je lahko usodna. V nujnih primerih je treba nemudoma uvesti zdravljenje. Ustrezno

zdravljenje je bilo treba uvesti tudi pri posameznih bolnikih z oteklino obraza, ustne sluznice, ustnic ali okončin, vendar pa so ti bolniki običajno okrevali že po prekinitvi zdravljenja s fosinoprilom.

*Angioedem črevesja:* Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so o angioedemu črevesja poročali redko. Pri teh bolnikih je bila prisotna abdominalna bolečina (z navzeo in bruhanjem ali brez). V nekaterih primerih angioedema obraza ni bilo v anamnezi, vrednosti esteraze C1 pa so bile normalne. Angioedem so ugotovili s pomočjo postopkov, med katerimi so računalniška tomografija trebuha, ultrazvočna preiskava ali kirurški poseg. Po ukinitvi zdravljenja z zaviralcem ACE so simptomi minili. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralcem ACE, je v primeru pojava abdominalne bolečine diferencialno diagnostično treba upoštevati tudi možnost angioedema črevesja.

*Anafilaktoidne reakcije pri desenzibilizacijskem zdravljenju:* Pri dveh bolnikih, ki sta se zdravila z drugim zaviralcem ACE (enalaprilom), se je pri desenzibilizacijskem zdravljenju s strupom kožekrilcev pojavila smrtno nevarna anafilaktoidna reakcija. Pri obeh bolnikih so se pojavu takšne reakcije izognili z začasno prekinitvijo zdravljenja z zaviralcem ACE, vendar pa se je pri nepazljivi ponovni aplikaciji alergena reakcija znova pojavila. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, je pri desenzibilizacijskem zdravljenju potrebna previdnost.

*Anafilaktoidne reakcije pri dializi z visoko prepustnimi membranami/aferezi lipoproteinov:* Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralcem ACE, so pri dializi z visoko prepustnimi dializnimi membranami ("high-flux dialysis membranes") poročali o pojavu anafilaktoidnih reakcij. O pojavu anafilaktoidnih reakcij so poročali tudi pri aferezi lipoproteinov majhne gostote z absorpcijo na dekstran sulfat. Pri tovrstnih bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali o uporabi zdravila iz druge skupine.

*Nevtropenija/agranulocitoza:* Pri uporabi zaviralcev ACE so redko poročali o pojavu agranulocitoze in depresije kostnega mozga. Pojav agranulocitoze in depresije kostnega mozga je pogostejši pri bolnikih z okvaro ledvic, še posebej tistih, ki imajo tudi kolagensko žilno bolezen, kot sta sistemski eritematozni lupus ali sklerodermija. Pri teh bolnikih je treba spremljati število belih krvnih celic.

*Hipotenzija:* Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo je bila uporaba zdravila Monopril v redkih primerih povezana s pojavom hipotenzije. Pojav simptomatske hipotenzije je, podobno kot pri drugih zaviralcih ACE, najverjetnejši pri bolnikih s pomanjkanjem soli/volumna, npr. pri bolnikih, ki so se intenzivno zdravili z diuretiki in/ali imajo predpisano striktno omejitev soli v prehrani, in bolnikih, ki se zdravijo z dializo. Pred uvedbo zdravljenja s fosinoprilom je treba popraviti morebitno pomanjkanje volumna in/ali soli. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Po dodatku ustrezne količine soli in/ali tekočin lahko bolnik zdravilo jemlje naprej brez težav.

Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, s pridruženo ledvično insuficienco ali brez nje, se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko pojavi močna hipotenzija, ki je lahko povezana z oligurijo, azotemijo in v redkih primerih z akutno odpovedjo ledvic in smrtjo. Pri takšnih bolnikih je treba zdravljenje z zdravilom Monopril uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Med prvima dvema tednoma zdravljenja in pri vsakem povečanju odmerka fosinoprila ali diuretika je treba bolnike skrbno spremljati. Pri bolnikih z normalnim ali nizkim krvnim tlakom, ki se intenzivno zdravijo z diuretiki ali imajo hiponatriemijo, bo odmerek diuretika morda treba zmanjšati.

Hipotenzija sama po sebi pa ni vzrok za prekinitve zdravljenja s fosinoprilom. To znižanje je največje na začetku zdravljenja; v roku enega ali dveh tednov se krvni tlak ustali in se običajno vrne na raven pred zdravljenjem brez zmanjšanja terapevtske učinkovitosti zdravila.

*Nosečnost:* Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

*Obolenost in umrljivost plodov/novorojenčkov:* Ob uporabi v nosečnosti lahko zaviralci ACE povzročijo poškodbe in celo smrt razvijajočega se plodu.

*Odpoved jeter:* Uporabo zaviralcev ACE v redkih primerih povezujejo s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter se včasih konča smrtno. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Če se med zdravljenjem z zaviralcem ACE pri bolniku pojavi zlatenica ali znatno zvišanje vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje z zaviralcem ACE prekiniti in uvesti ustrezen zdravniški nadzor.

*Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):* Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

### *Previdnostni ukrepi*

#### *Splošno*

##### Okvara delovanja ledvic

Pri hipertenzivnih bolnikih s stenozo arterije ene ali obeh ledvic se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko zviša vrednost dušika sečnine v krvi in vrednost serumskega kreatinina. Ta povečanja so po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilna. Pri takšnih bolnikih je prvih nekaj tednov zdravljenja treba spremljati delovanje ledvic.

Med zdravljenjem s fosinoprilom v kombinaciji z diuretikom so o povečanju vrednosti dušika sečnine v krvi in serumskega kreatinina, ki je bilo običajno majhno ali prehodno, poročali tudi pri nekaterih hipertenzivnih bolnikih brez očitne predhodne bolezni ledvičnega žilja. Pojav teh učinkov je verjetnejši pri bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic. V takšnih primerih bo odmerek zdravila Monopril morda treba zmanjšati.

Pri bolnikih s hudim kongestivnim srčnim popuščanjem, pri katerih je delovanje ledvic lahko odvisno od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, se lahko pri zdravljenju z zaviralcem ACE pojavi oligurija in/ali progresivna azotemija, v redkih primerih pa celo akutna odpoved ledvic in/ali smrt.

##### Okvara delovanja jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter se lahko plazemska koncentracija fosinoprila zviša. V študiji pri bolnikih z alkoholno ali biliarno cirozo se je navidezni skupni telesni očistek fosinoprilata zmanjšal, plazemska vrednost AUC pa približno podvojila.

##### Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znaten. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sladkorno boleznijo, hipoaldosteronizmom in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, ali druge učinkovine, povezane z dvigom kalija v krvi (npr. heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonistov angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

### Kašelji

Pri uporabi zaviralcev ACE, vključno s fosinoprilom, so poročali o pojavu kašlja, za katerega je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in po prekinitvi zdravljenja preneha. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati možnost, da je kašelji posledica zdravljenja z zaviralcem ACE.

### Kirurški posegi in anestezija

Med kirurškim posegom ali anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, lahko fosinopril okrepi hipotenzivni odziv.

### Uporaba pri pediatrični populaciji

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani.

### Uporaba pri starostnikih

Pri kliničnih preskušanjih fosinopriila se učinkovitost in varnost pri starostnikih (bolnikih, starih 65 let in starejših) ni razlikovala od učinkovitosti in varnosti pri mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni možno izključiti.

### Laktoza

Zdravilo Monopril vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### *Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

### Interakcije z zdravili

#### *Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

#### *Antacidi*

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid in simetikon) lahko poslabšajo absorpcijo zdravila Monopril. Če je indicirano sočasno jemanje teh zdravil, jih mora bolnik jemati z 2-urnim vmesnim presledkom.

#### *Litij*

Pri bolnikih, ki so sočasno jemali zaviralce ACE in litij, so poročali o povečanju koncentracij litija v serumu in tveganju za pojav toksičnosti litija. Pri sočasni uporabi zdravila Monopril in litija je potrebna previdnost. Priporočamo pogosto spremljanje koncentracij litija v serumu.

#### *Zaviralci endogene sinteze prostaglandinov*

Poročali so, da lahko indometacin zmanjša antihipertenzivni učinek drugih zaviralcev ACE, še posebej pri bolnikih s hipertenzijo z nizko vrednostjo renina. Druga nesteroidna protivnetna zdravila (npr. acetilsalicilna kislina) in selektivni zaviralci COX-2 imajo lahko podoben učinek. Pri starejših bolnikih, pri bolnikih z zmanjšanim volumnom tekočine (vključno z bolniki, ki se zdravijo z diuretiki) in pri bolnikih z okvaro ledvic lahko sočasna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil (vključno z zaviralci COX-2) in zaviralcev ACE (vključno s fosinoprilom) poslabša delovanje ledvic in povzroči celo akutno odpoved ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. Pri bolnikih, ki se zdravijo s fosinoprilom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, je potrebno redno spremljanje delovanja ledvic.

#### *Diuretiki*

Pri bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, še posebej tistih, pri katerih je bilo zdravljenje z diuretiki uvedeno pred kratkim, in tistih, ki imajo predpisano strogo omejitev soli v prehrani ali se zdravijo z dializo, se občasno lahko pojavi nenadno znižanje krvnega tlaka, običajno v prvi uri po zaužitju začetnega odmerka zdravila Monopril.

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij*  
Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s fosinoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje kalija v serumu. Pri sočasni uporabi fosinoprila z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija fosinoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

#### *Ciklosporin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

#### *Heparin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

#### Vpliv na izvide laboratorijskih preiskav

Fosinopril lahko pri testih na osnovi absorpcije digoksina z ogljem povzroči lažno nizke rezultate vrednosti serumskega digoksina. Na voljo so drugi testi na osnovi protiteles ("antibody coated-tube method"). Zdravljenje z zdravilom Monopril je treba prekiniti nekaj dni pred izvedbo testov delovanja obščitnice.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Dojenje

Podatkov o uporabi zdravila Monopril med dojenjem je zelo malo, zato uporaba zdravila Monopril med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem je treba dati prednost alternativnim oblikam zdravljenja z bolj poznanim varnostnim profilom za uporabo med dojenjem. To še posebej velja v času dojenja novorojencev ali nedonošenčkov.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V nadaljevanju navedeni neželeni učinki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost, ki je definirana v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neželeni učinki z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

##### *Infekcijske in parazitske bolezni*

Pogosti: okužba zgornjih dihal, faringitis, rinitis, virusna okužba

Neznana pogostnost: pljučnica, laringitis, sinusitis, traheobronhitis

##### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Neznana pogostnost: limfadenopatija, levkopenija, nevtropenija, eozinofilija

##### *Presnovne in prehranske motnje*

Neznana pogostnost: protin, sprememba apetita in telesne mase, zmanjšanje apetita, hiperkaliemija

##### *Psihiatrične motnje*

Pogosti: spremembe razpoloženja, motnje spanja

Neznana pogostnost: depresija, nenavadno vedenje, zmedenost

##### *Bolezni živčevja*

Pogosti: omotica, glavobol, parestezija

Občasni: sinkopa

Neznana pogostnost: možganska kap, tranzitorna ishemična ataka (TIA), tremor, motnje ravnotežja, poslabšanje spomina, somnolenca, cerebrovaskularni insult

##### *Očesne bolezni*

Pogosti: očesne bolezni, motnje vida

##### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Neznana pogostnost: tinitus, vrtoglavica, bolečina v ušesu

##### *Srčne bolezni*

Pogosti: aritmija, palpitacije, angina pectoris

Neznana pogostnost: zastoj srca, srčni infarkt, tahikardija, kardiorespiratorni zastoj, motnje prevajanja

### *Žilne bolezni*

Pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija

Občasni: šok

Neznana pogostnost: hipertenzivna kriza, bolezen perifernega žilja, krvavitev, hipertenzija, vročinski oblivi

### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Pogosti: kašelj, bolezni sinusov

Neznana pogostnost: dispnea, bronhospazem, kongestija pljuč, hripavost, epistaksa, sinuzitis, plevralna bolečina

### *Bolezni prebavil*

Pogosti: navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, spremembe čuta za okušanje

Neznana pogostnost: pankreatitis, oteklost jezika, disfagija, bolezni ustne votline, napihnjenost trebuha, zaprtje, napenjanje, suha usta

### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Neznana pogostnost: hepatitis

### *Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: izpuščaj

Občasni: angioedem

Neznana pogostnost: hiperhidroza, ekhimoza, srbenje, dermatitis in urtikarija

### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina, mialgija

Neznana pogostnost: mišična šibkost, artritis

### *Bolezni sečil*

Pogosti: motnje pri uriniranju

Neznana pogostnost: odpoved ledvic

### *Motnje reprodukcije in dojk*

Pogosti: motnje pri spolnosti

Neznana pogostnost: bolezni prostate

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Pogosti: utrujenost, bolečine v prsnem košu, edem, astenija

Neznana pogostnost: periferni edem, bolečine, zvišana telesna temperatura

### *Preiskave*

Neznana pogostnost: povečanje telesne mase, nenormalne vrednosti jetrnih testov

Med kliničnimi preskušnji natrijevega fosinoprilata je bila pojavnost neželenih učinkov pri starostnikih (bolnikih, starih 65 let ali starejših) podobna kot pri mlajših bolnikih.

Hipotenzija ali sinkopa sta bili razlog za ukinitve zdravljenja pri 0,3 % bolnikov.

Pri dveh bolnikih, ki sta se zdravila s fosinoprilom, je bil opažen skupek simptomov, ki je vključeval kašelj, bronhospazem in eozinofilijo.

### Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti uporabe fosinopriila pri otrocih je malo. Ovrednotena je bila le kratkotrajna izpostavljenost. V randomizirani klinični raziskavi pri 253 otrocih in mladostnikih v starosti od 6 do



16 let so se v 4-tedenski dvojno slepi fazi pojavili naslednji neželeni učinki: glavobol (13,9 %), hipotenzija (4,8 %), kašelj (3,6 %), hiperkaliemija (3,6 %), zvišanje kreatinina (9,2 %) in kreatin-kinaze (2,9 %) v serumu. Razliko glede na odrasle predstavljajo zvišanja kreatin-kinaze, o katerih so poročali pri navedenem preskušanju (čeprav prehodna in brez kliničnih simptomov). Dolgotrajnih učinkov fosinopriila na rast, spolno dozorevanje in splošen razvoj niso ugotavljali.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Monopril ni posebnih navodil. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Monopril prekiniti in bolnika skrbno spremljati. Med priporočene ukrepe spadajo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca ter zdravljenje hipotenzije v skladu z uveljavljenimi postopki.

Pri hemodializi ali peritonealni dializi se fosinopril slabo odstrani iz telesa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila, oznaka ATC: C09AA09

Fosinopril je estrsko predzdravilo, ki ga esteraze hidrolizirajo v farmakološko aktivno obliko fosinoprilat. Fosinoprilat preprečuje pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorni angiotenzin II. Z zmanjšanjem količine angiotenzina II se zmanjša vazopresorsko delovanje in izločanje aldosterona, ki ima lahko za posledico manjše povečanje vrednosti serumskega kalija (srednja vrednost = 0,1 mEq/l), skupaj z izgubo natrija in tekočine.

Z zavrtjem ACE se zavre tudi razgradnja bradikininina, močnega vazodilatatornega peptida, kar lahko pripomore k terapevtskemu učinku; fosinopril deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z nizko vrednostjo renina.

Menijo, da je pri bolnikih s srčnim popuščanjem ugodno delovanje zdravila Monopril predvsem posledica zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Z zavrtjem angiotenzinske konvertaze se zmanjša diastolična (preload) in sistolična (afterload) obremenitev srca.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) in VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo. Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne. Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Hipertenzija: Zdravilo Monopril zniža krvni tlak v eni uri. Krvni tlak je najnižji v 2 do 6 urah po odmerku. Antihipertenzivni učinek traja 24 ur.

Krvni tlak se v približno enaki meri zniža tako v stoječem kot ležečem položaju. Ortostatska hipotenzija in tahikardija sta redki, lahko pa se pojavita pri bolnikih s pomanjkanjem soli in/ali volumna.

Znižanje krvnega tlaka je lahko stopnjujoče. Največja terapevtska korist bo tako morda dosežena šele po več tednih zdravljenja. Učinek fosinopрила in tiazidnih diuretikov na znižanje krvnega tlaka je aditiven.

Znižanje krvnega tlaka z nizkimi (0,1 mg/kg), srednjimi (0,3 mg/kg) in visokimi (0,6 mg/kg) ciljnim odmerki fosinopрила enkrat dnevno je bilo ovrednoteno v randomizirani dvojno slepi raziskavi pri 252 otrocih in mladostnikih s hipertenzijo ali visoko normalnim krvnim tlakom v starosti od 6 do 16 let. Po končanem štiritrednem zdravljenju je bilo srednje znižanje od izhodiščne vrednosti najnižjega sistoličnega krvnega tlaka podobno pri otrocih, zdravljenih z nizkim, srednjim ali visokim odmerkom fosinopрила. **Odvisnost odziva od odmerka ni bila dokazana pri treh različnih odmerkih. Optimalno odmerjanje pri otrocih ni bilo določeno za nobeno starostno skupino. Za odmerjanje pri otrocih, ki tehtajo manj kot 50 kg, ni na voljo primerne jakosti.**

Srčno popuščanje: V dvojno slepem, nadzorovanem kliničnem preskušanju pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ki so se zdravili z diuretiki in digoksinom ali brez, se je po začetnem odmerku zdravila Monopril akutno zmanjšal pljučni kapilarni zagozditveni tlak (preload), srednji arterijski krvni tlak in sistemska upornost žilja (afterload). Pri bolnikih, ki so zaključili 10-tedensko zdravljenje, so se pri uporabi enega odmerka zdravila Monopril na dan pozitivni hemodinamski učinki ohranili 24 ur. Poleg tega se je v primerjavi z izhodiščem srčna frekvenca zmanjšala, indeks utripnega volumna srca pa zvišal kljub zmanjšanju polnitvenega tlaka levega ventrikla. O tahifilaksiji niso poročali.

Fosinopril je v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih raziskavah, ki sta trajali do šest mesecev (zdravilo Monopril je enkrat na dan prejelo 271 bolnikov s srčnim popuščanjem), izboljšal 24-urno prenašanje telesnega napora, vključno z eno raziskavo, v kateri bolniki sočasno niso prejeli digoksina. Izboljšali so se tudi klinični znaki srčnega popuščanja, kar je bilo ovrednoteno z izključitvami bolnikov iz študije (zmanjšanje tveganja za 66 %,  $P < 0,001$ ) ali s sprejemi na zdravljenje v bolnišnico zaradi poslabšanja srčnega popuščanja (zmanjšanje tveganja za 66 %,  $P < 0,001$ ). Zdravilo Monopril je zmanjšalo potrebo po dodatku diuretika za nadzor simptomov srčnega popuščanja. Stopnja srčnega popuščanja, vrednotena s pozitivnimi spremembami po

klasifikaciji NYHA in simptomi srčnega popuščanja, vključno z dispnejo in utrujenostjo, se je izboljšala.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija in biotransformacija

Po peroralni uporabi zdravila Monopril je absorpcija fosinopрила 30- do 40-odstotna. Fosinopril se predvsem v jetrih z esterazami hidrolizira v farmakološko aktivno obliko, fosinoprilat. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je konverzija fosinopрила v fosinoprilat lahko počasnejša, vendar pa se njen obseg ne spremeni. Največje plazemske koncentracije fosinoprilata so dosežene približno v 3 urah, neodvisno od prejetega odmerka fosinopрила. Farmakokinetični parametri (npr.  $C_{max}$ , AUC) so pri enkratnem odmerku in pri ponavljajočih se odmerkih neposredno sorazmerni z odmerkom prejetega fosinopрила.

### Porazdelitev

Vezava fosinoprilata na serumske beljakovine je obsežna ( $\geq 95$ -odstotna), vendar pa je vezava na celične sestavine krvi zanemarljivo majhna.

Volumen porazdelitve fosinoprilata je relativno majhen. Študije na živalih kažejo, da fosinopril in fosinoprilat ne prehajata preko krvno-možganske pregrade. Pri bregih živalih fosinoprilat prehaja preko placent.

### Izločanje

Po intravenski uporabi je izločanje fosinoprilata preko jeter in ledvic približno enako. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so prejeli ponavljajoče se odmerke fosinopрила, je bil učinkoviti razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) akumulacije fosinoprilata v povprečju 11,5 ur. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je bil ta čas 14 ur.

Odstranjevanje fosinopрила pri dializi je majhno. Očistek fosinoprilata pri hemodializi je v povprečju 2 % očistka sečnine, pri peritonealni dializi pa 7 % očistka sečnine.

### *Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov*

*Pri bolnikih z okvaro ledvic* (kreatininski očistek  $< 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [ $< 1,33$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup>]) je skupni telesni očistek fosinoprilata približno polovico manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, absorpcija, biološka uporabnost in vezava na beljakovine pa niso bistveno drugačne. Očistek fosinoprilata se bistveno ne razlikuje glede na stopnjo ledvične insuficience. Zmanjšano izločanje preko ledvic se kompenzira z večjim izločanjem preko jeter in žolča. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience, vključno z odpovedjo ledvic v končnem stadiju (kreatininski očistek  $< 10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [ $< 0,167$  ml/s/1,73 m<sup>2</sup>]) so poročali o zmernem povečanju plazemskih vrednosti AUC (manj kot 2-kratna vrednost pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic).

*Pri bolnikih z okvaro jeter* (alkoholna ali biliarna ciroza) se obseg hidrolize fosinopрила bistveno ne zmanjša, vendar pa je hitrost hidrolize lahko počasnejša. Navidezni skupni telesni očistek fosinoprilata je približno za polovico manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

*Starostniki:* Pri osebah moškega spola, starih od 65 do 74 let, s klinično normalnim delovanjem ledvic in jeter, se farmakokinetični parametri fosinoprilata niso pomembneje razlikovali od farmakokinetičnih parametrov pri mlajših osebah, starih od 20 do 35 let.

*Otroci in mladostniki:* Nekaj farmakokinetičnih podatkov pri otrocih in mladostnikih izhaja iz raziskave farmakokinetike pri 19 bolnikih s hipertenzijo, v starosti od 6 do 16 let, ki so prejeli enkratni odmerek 0,3 mg/kg fosinopрила v raztopini.

Primerljivost vrednosti AUC in  $C_{max}$  fosinoprilata (aktivne oblike fosinopрила) pri otrocih v starosti od 6 do 16 let z vrednostmi, opaženimi pri odraslih, ki so prejeli 20 mg fosinopрила v raztopini, je treba še dokazati.

Končni razpolovni čas izločanja fosinoprilata je bil 11–13 ur in je bil podoben pri vseh stopnjah raziskave.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V dveletnih raziskavah na miših in podganah pri odmerkih do 400 mg/kg na dan (500-kratni največji odmerek za človeka) kancerogenega delovanja fosinopрила niso ugotovili.

Niti natrijev fosinoprilat niti aktivni fosinoprilat nista bila mutagena pri Amesovem mikrobnem testu mutagenosti, testu kasnejših mutacij pri mišjem limfomu ali mitotičnem testu genske konverzije. Fosinopril se tudi ni izkazal za genotoksičnega pri *in vivo* mišjem mikronukleus testu in *in vivo* citogenetskem testu na kostnem mozgu miši.

Pri citogenetskem testu na ovarijskih celicah kitajskega hrčka je fosinopril pri testiranju brez metabolne aktivacije pri koncentraciji, ki je bila toksična za celice, povečal pogostnost kromosomskih aberacij. Pri manjših koncentracijah brez metabolne aktivacije in pri katerikoli koncentraciji z metabolno aktivacijo večje pogostnosti kromosomskih aberacij niso ugotovili.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza  
mikrokristalna celuloza  
krospovidon  
povidon  
natrijev stearilfumarat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Tablete zdravila Monopril so pakirane v neprozorne PVC/PVDC pretisne omote z aluminijsko folijo, ki je znotraj prevlečena s PVDC.

Škatla vsebuje 28 tablet (2 x 14 tablet v pretisnem omotu).

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/99/01054/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19. 3. 1999  
Datum zadnjega podaljšanja: 12. 8. 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

29. 12. 2020