

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Monotens HCT 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijeve soli fozinoprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi:

Ena tableta vsebuje 222,1 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Okrogle, svetlo oranžne tablete z oznako FH na eni strani. V premeru merijo 9,0 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje esencialne hipertenzije.

Zdravilo Monotens HCT je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, pri katerih odziv na zdravljenje samo s fozinoprilom ni bil zadosten.

Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili z ustaljenim odmerkom posamezne zdravilne učinkovine v enakem razmerju (natrijeva sol fozinoprila v odmerku 20 mg in hidroklorotiazid v odmerku 12,5 mg), lahko ta fiksni odmerek obeh zdravilnih učinkovin, nadomesti zdravljenje z dvema zdraviloma.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Običajni odmerek zdravila Monotens HCT je ena tableta enkrat na dan. Bolnik mora odmerek zdravila vzeti vsak dan ob približno istem času. Sočasno uživanje hrane ne vpliva na absorpcijo zdravila.

Priporočeno je individualno povečevanje odmerka vsake posamezne zdravilne učinkovine. Če je klinično upravičeno, je možen neposreden prehod iz samostojnega zdravljenja z eno zdravilno učinkovino na zdravljenje s fiksno kombinacijo.

*Predhodno zdravljenje z diuretikom*

Po začetnem odmerku zdravila Monotens HCT se lahko pojavi simptomatska hipotenzija. Pojav simptomatske hipotenzije je pogostejši pri bolnikih z omejenim vnosom tekočine in/ali soli v hrani zaradi predhodnega zdravljenja z diuretikom. Zdravljenje z diuretiki je treba prekiniti 2 do 3 dni pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Monotens HCT. Če to ni možno, je treba zdravljenje začeti samo s fozinoprilom v odmerku 5 mg.

*Okvara ledvic in/ali jeter ter starostniki (bolniki, starejši od 65 let)*

Ker se fozinoprilat izloča tako preko ledvic kot jeter, pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter odmerka običajno ni treba zmanjšati. Glejte tudi poglavje 4.4.

Pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) in hudo insuficienco jeter je uporaba zdravila Monotens HCT kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### *Otroci*

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Monotens HCT pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za fozinopril, katerokoli pomožno snov ali druge zaviralce ACE.
- Preobčutljivost za hidroklorotiazid ali druge derivate sulfonamidov.
- Angioedem v povezavi s predhodnim zdravljenjem z zaviralci ACE.
- Prirojeni ali idiopatični angioedem.
- Huda okvara delovanja ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).
- Huda okvara delovanja jeter.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

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

#### Fozinopril

##### *Simptomatska hipotenzija*

Pri bolnikih z nezapleteno hipertenzijo je pojav simptomatske hipotenzije redek. Pri bolnikih s hipertenzijo je pojav simptomatske hipotenzije med zdravljenjem s fozinoprilom verjetnejši v primeru hipovolemije, (npr. zaradi zdravljenja z diuretikom, omejitve vnosa soli s hrano, dialize, driske, bruhanja) ali hude hipertenzije, ki je odvisna od renina (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Pojav simptomatske hipotenzije so opažali pri bolnikih s srčnim popuščanjem s pridruženo ledvično insuficienco ali brez nje. Pojav simptomatske hipotenzije je verjetnejši pri bolnikih, ki imajo hujšo stopnjo srčnega popuščanja, kar ima za posledico uporabo visokih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, hiponatriemijo ali okvaro delovanja ledvic. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod zdravniškim nadzorom in bolnike skrbno nadzirati tudi pri vsaki prilagoditvi odmerka. Podobni ukrepi bodo morda potrebni tudi pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali boleznijo možganskega žilja, pri katerih lahko zaradi prekomernega znižanja krvnega tlaka pride do miokardnega infarkta ali cerebrovaskularnega infarkta.

V primeru pojava hipotenzije je treba bolnika namestiti v ležeči položaj, morda pa bo potrebna tudi intravenska infuzija normalne fiziološke raztopine. Prehodni hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje zdravljenje, ki običajno poteka brez težav, ko se krvni tlak po povečanju volumna zviša.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem in normalnim ali nizkim krvnim tlakom se lahko sistemski krvni tlak med zdravljenjem s fozinoprilom še dodatno zniža. Ta učinek je pričakovan in zaradi njega zdravljenja običajno ni treba prekiniti. Če hipotenzija postane simptomatska, bo morda treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali s fozinoprilom.

##### *Aortna ali mitralna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija*

Kot druge zaviralce ACE, je treba tudi fozinopril uporabljati previdno pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo iztoka iz levega prekata, kot sta aortna stenoza in hipertrofična kardiomiopatija.

##### *Okvara delovanja ledvic*

V primeru okvare delovanja ledvic začetnega odmerka ni treba prilagajati. Rutinsko nadziranje vrednosti kalija in kreatinina je sestavni del običajnega zdravljenja teh bolnikov.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem lahko zmanjšanje vrednosti krvnega tlaka po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE povzroči nadaljnje poslabšanje delovanja ledvic. Pri teh bolnikih so poročali o pojavu akutne odpovedi ledvic, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z *obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije ene delujoče ledvice*, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so poročali o zvišanju vrednosti sečnine v krvi in zvišanju vrednosti serumskega kreatinina, ki sta bila po prekinitvi zdravljenja običajno reverzibilna. To je še posebej verjetno pri bolnikih z okvaro ledvic. V primeru renovaskularne hipertenzije se tveganje za pojav hude hipotenzije in okvare ledvic poveča. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom z nizkim odmerkom in odmerek nato previdno postopoma povečevati. Ker je zdravljenje z diuretiki lahko dodatni faktor, ki prispeva k zgoraj navedenim stanjem, je treba njihovo uporabo prekiniti in med prvimi tedni zdravljenja s fozinoprilom nadzirati delovanje ledvic.

Pri nekaterih *bolnikih s hipertenzijo brez očitne že obstoječe bolezni ledvic* se je pojavilo zvišanje vrednosti sečnine v krvi in zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, običajno blago in prehodno, še posebej pri sočasnem zdravljenju s fozinoprilom in z diuretikom. To je verjetneje pri bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic. Morda bo treba zmanjšati odmerek in/ali prekiniti zdravljenje z diuretikom in/ali fozinoprilom.

#### *Proteinurija*

Pri bolnikih, ki že imajo okvaro ledvic, se lahko v redkih primerih pojavi proteinurija. V primeru klinično pomembne proteinurije (> 1 g/dan) se lahko fozinopril uporablja le po zelo skrbnem ovrednotenju razmerja med koristjo in tveganjem. Med zdravljenjem je treba te bolnike redno klinično nadzirati in redno spremljati laboratorijske parametre.

#### *Preobčutljivost/angioedem*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno s fozinoprilom, so poročali o redkih primerih pojava angionevrotičnega edema obraza, okončin, ustnic, jezika, glotisa in/ali grla, ki se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem. V takšnih primerih je treba zdravljenje s fozinoprilom nemudoma prekiniti in uvesti ustrezen zdravniški nadzor. Pred odpustom mora biti bolnik zanesljivo brez vseh simptomov. Bolnika bo morda treba nadzirati dlje časa tudi v primeru, ko je izražena le oteklina jezika, brez dihalne stiske, saj zdravljenje z antihistaminiki in s kortikosteroidi morda ne bo zadostno.

V zelo redkih primerih so zaradi angioedema, povezanega z edemom grla ali jezika, poročali o smrtnih izidih. Pri bolnikih s prizadetostjo jezika, glotisa ali grla se lahko pojavi obstrukcija dihalnih poti, še posebej pri bolnikih s predhodnim kirurškim posegom na dihalnih poteh. V teh primerih je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko vključuje aplikacijo adrenalina in/ali ukrepe za zagotovitev prehodnosti dihalnih poti. Bolnik mora biti pod skrbnim zdravniškim nadzorom vse dokler simptomi popolnoma in trajno ne minejo.

Pri bolnikih črne rase so med zdravljenjem z zaviralci ACE poročali o večji pojavnosti angioedema kot pri bolnikih drugih ras.

Pri bolnikih z anamnezo angioedema, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralcem ACE, je tveganje za pojav angioedema med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko večje (glejte poglavje 4.3).

#### *Anafilaktoidne reakcije pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo*

Pri bolnikih, pri katerih so pri dializi uporabljali visoko pretočne membrane ("*high-flux membranes*"), bolniki pa so se sočasno zdravili z zaviralcem ACE, so poročali o pojavu anafilaktoidnih reakcij. Pri takšnih bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializne membrane ali o uporabi antihipertenziva iz druge skupine.

#### *Anafilaktoidne reakcije pri aferezi lipoproteinov majhne gostote (LDL afereza)*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstran sulfatom poročali o redkih primerih pojava življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pojavu takšnih reakcij so se izognili, če so pred vsako aferezo začasno prekinili zdravljenje z zaviralcem ACE.

#### *Desenzibilizacija*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev poročali o pojavu življenjsko nevarnih anafilaktoidnih reakcij. Pri teh bolnikih so pojav takšnih reakcij preprečili, če so zdravljenje z zaviralcem ACE pred vsakim desenzibilizacijskim zdravljenjem začasno prekinili, vendar pa so se pri ponovni nepazljivi uporabi zdravila znova pojavile.

#### *Insuficienca jeter*

Pri bolnikih z insuficienco jeter se lahko pojavijo visoke koncentracije fozinopriila v plazmi. Uporaba zaviralcev ACE je bila v redkih primerih povezana s sindromom, ki se je začel s holestatsko zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter se v posameznih primerih končal 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.

#### *Nevtropenija/agranulocitoza*

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so poročali o pojavu nevtropenije/agranulocitoze, trombocitopenije in anemije. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih dejavnikov, ki bi stanje zapletli, je pojav nevtropenije redek. Nevtropenija in agranulocitoza sta po ukinitvi zdravljenja z zaviralcem ACE reverzibilni. Pri bolnikih, ki imajo kolagensko žilno bolezen, se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, alopurinolom ali s prokainamidom, ali imajo kombinacijo teh dejavnikov, ki lahko stanje zapletejo, še posebej v primeru že obstoječe okvare delovanja ledvic, je treba fozinopril uporabljati izjemno previdno. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če se fozinopril uporablja pri takšnih bolnikih, je priporočljivo periodično nadzirati število belih krvnih celic, bolniku pa pojasniti, da mora o kateremkoli znaku okužbe takoj obvestiti svojega zdravnika.

#### *Etnične razlike*

Kot drugi zaviralci ACE je tudi fozinopril lahko manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras, kar je morda posledica večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

#### *Kašelj*

Pri uporabi zaviralcev ACE 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 kašelj posledica zdravljenja z zaviralcem ACE.

#### *Kirurški posegi/anestezija*

Fozinopril lahko med večjimi kirurškimi posegi ali anestezijo z anestetiki, ki povzročajo hipotenzijo, zavre sekundarno tvorbo angiotenzina II po kompenzacijskem sproščanju renina. V primeru pojava hipotenzije, ki je posledica omenjenega mehanizma, se hipotenzijo lahko popravi s povečanjem volumna.

#### *Hiperkaliemija*

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci ACE, vključno s fozinoprilom, so poročali o zvišanju koncentracije serumskega kalija. Tveganje za pojav hiperkaliemije obstaja pri bolnikih z ledvično insuficienco, bolnikih s sladkorno boleznijo, bolnikih, ki se sočasno zdravijo z antikaliuretičnimi diuretiki, jemljejo prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestke soli s kalijem ali se zdravijo z drugimi zdravili, katerih uporaba je povezana z zvišanjem koncentracije serumskega kalija (npr. heparin). Če je sočasna uporaba navedenih zdravil ali nadomestkov potrebna, priporočamo redno nadziranje koncentracije serumskega kalija (glejte poglavje 4.5).

#### *Bolniki s sladkorno boleznijo*

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki ali z insulinom, je med prvim mesecem zdravljenja z zaviralcem ACE treba skrbno nadzirati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

#### *Litij*

Uporaba litija v kombinaciji s fozinoprilom običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### *Nosečnost*

Med nosečnostjo se zdravljenja z zaviralcem ACE ne sme uvesti. Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba preiti na zdravljenje z drugimi antihipertenzivnimi zdravili z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo med nosečnostjo. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba prekiniti takoj, ko je ugotovljena nosečnost in, če je primerno, začeti z drugim načinom zdravljenja (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

### *Hidroklorotiazid*

#### *Okvara delovanja ledvic*

Pri bolnikih z boleznijo ledvic lahko tiazidi povzročijo azotemijo. Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki zdravilne učinkovine. V primeru napredujoče okvare ledvic (ki se kaže z naraščanjem nebeljakovinskega dušika), je treba skrbno razmisliti o prekinitvi zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara delovanja jeter*

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali s progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, saj lahko že manjše spremembe v tekočinskem in elektrolitskem ravnovesju povzročijo hepatično komo (glejte poglavje 4.3).

#### *Presnovni in endokrini učinki*

Zdravljenje s tiazidi lahko vpliva na toleranco za glukozo. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo bo morda treba prilagoditi odmerek insulina ali peroralnega antidiabetika. Med zdravljenjem s tiazidi lahko latentni diabetes postane manifesten.

Zdravljenje s tiazidi je lahko povezano z zvišanjem vrednosti holesterola in trigliceridov v krvi. Zdravljenje s tiazidi lahko pri nekaterih bolnikih povzroči hiperurikemijo in protin.

#### *Vpliv na elektrolitsko ravnovesje*

Pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki, je treba v rednih časovnih presledkih nadzirati vrednost elektrolitov v serumu.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo tekočinsko ali elektrolitsko neravnovesje (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloremična alkalozna). Opozorilni znaki tekočinskega ali elektrolitskega neravnovesja so suha usta, žeja, oslabeledost, letargija, somnolenca, nemirnost, bolečine v mišicah ali mišični krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot sta navzea in bruhanje.

Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija, vendar pa se pri sočasni uporabi fozinopriila tveganje za pojav hipokaliemije zaradi uporabe diuretika zmanjša. Tveganje za pojav hipokaliemije je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih z močno diurezo, bolnikih z nezadostnim peroralnim vnosom elektrolitov in bolnikih, ki se sočasno zdravijo s kortikosteroidi ali ACTH (glejte poglavje 4.5).

V času vročega vremena se pri bolnikih z edemom lahko pojavi s tekočino povzročena hiponatriemija. Znižanje kloridov je na splošno blago in zdravljenje običajno ni potrebno.

Pri bolnikih brez znane bolezni, ki bi vplivala na presnovo kalcija, lahko tiazidi zmanjšajo izločanje kalcija z urinom in povzročijo intermitentno ter blago zvečanje kalcija v serumu. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Zdravljenje s tiazidi je treba prekiniti, dokler se ne opravijo preiskave delovanja obščitnice.

Tiazidi lahko povečajo izločanje magnezija z urinom, kar ima lahko za posledico hipomagneziemijo.

#### *Drugo*

Pojavijo se lahko preobčutljivostne reakcije tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot bolnikih brez takšne anamneze. Poročali so o poslabšanju ali aktivaciji sistemskega eritematoznega lupusa.

## Kombinacija fozinopriila in hidroklorotiazida

### *Tveganje za pojav hipokaliemije*

Zdravljenje s kombinacijo zaviralca ACE in tiazidnega diuretika ne izključuje pojava hipokaliemije. Vrednosti kalija je treba redno nadzirati.

### *Litij*

Uporaba zdravila Monotens HCT v kombinaciji z litijem ni priporočljiva, saj se lahko toksični učinki litija okrepijo (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Monotens HCT vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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

### Fozinopril

#### *Diuretiki*

Če se k zdravljenju z natrijevo soljo fozinopriila uvede še zdravljenje z diuretikom, je antihipertenzivni učinek običajno aditiven.

Pri bolnikih, ki se že zdravijo z diuretiki, še posebej tistih, pri katerih je bilo zdravljenje z diuretikom uvedeno pred kratkim, se lahko po uvedbi zdravljenja z natrijevo soljo fozinopriila krvni tlak občasno prekomerno zniža. Tveganje za pojav simptomatske hipotenzije se pri zdravljenju z natrijevo soljo fozinopriila lahko zmanjša tako, da se pred uvedbo zdravljenja z natrijevo soljo fozinopriila zdravljenje z diuretikom prekine (glejte poglavje 4.2 in poglavje 4.4).

*Prehranska dopolnila s kalijem, diuretiki, ki zadržujejo kalij, nadomestki soli s kalijem ali druga zdravila, ki zvišujejo vrednosti kalija v serumu (npr. heparin) (glejte poglavje 4.4 Hiperkaliemija)*  
Čeprav so med kliničnimi preskušnji vrednosti serumskega kalija običajno ostale znotraj normalnih vrednosti, so pri nekaterih bolnikih poročali tudi o pojavu hiperkaliemije. Dejavniki tveganja za pojav hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, sladkorno bolezen in sočasno uporabo diuretikov, ki zadržujejo kalij (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem, nadomestke soli s kalijem ali uporabo drugih zdravil, ki zvišujejo vrednost kalija v serumu (npr. heparin). Zaradi uporabe zgoraj navedenih zdravil ali pripravkov se lahko pomembno povečajo vrednosti kalija v serumu, še posebej pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic.

Če se natrijeva sol fozinopriila uporablja skupaj z diuretikom, ki povzroča izplavljanje kalija, se z diuretikom povzročena hipokaliemija lahko ublaži.

### *Litij*

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu in pojavu toksičnosti. Sočasna uporaba natrijeve soli fozinopriila in litija ni priporočljiva, če pa je uporaba kombinacije nujna, je treba skrbno nadzirati vrednosti litija v serumu.

### *Nesteroidna protivnetna zdravila, vključno z acetilsalicilno kislino v odmerku $\geq 3$ g/dan*

Dolgotrajna uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralca ACE. Nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci ACE imajo aditivni učinek na zvišanje vrednosti serumskega kalija in lahko povzročijo poslabšanje delovanja ledvic. Ti učinki so običajno reverzibilni. V redkih primerih se lahko pojavi akutna odpoved ledvic, še posebej pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic, npr. pri starostnikih ali dehidriranih bolnikih.

### *Drugi antihipertenzivi*

Pri kombiniranem zdravljenju z drugimi antihipertenzivi, kot so zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, metildopa, zaviralci kalcijevih kanalčkov in diuretiki, se lahko okrepi antihipertenzivni učinek. Pri sočasni uporabi gliceriltrinitrata in drugih nitratov ali drugih vazodilatatorjev, se lahko krvni tlak še dodatno zniža.

#### *Triciklični antidepresivi/antipsihotiki/anestetiki*

Pri sočasni uporabi nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov ali antipsihotikov in zaviralcev ACE se lahko vrednost krvnega tlaka še dodatno zniža (glejte poglavje 4.4).

#### *Simpatikomimetiki*

Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.

#### *Antidiabetiki*

Epidemiološke študije kažejo, da se pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in antidiabetikov (insulini, peroralni antidiabetiki) lahko okrepi učinek na zmanjšanje ravni glukoze v krvi in poveča tveganje za pojav hipoglikemije. Kaže, da je pojav tega fenomena verjetnejši med prvimi tedni kombiniranega zdravljenja in pri bolnikih z okvaro ledvic.

#### *Acetilsalicilna kislina, trombolitiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, nitrati*

Natrijeva sol fozinopriila se lahko uporablja skupaj z acetilsalicilno kislino (v kardioloških odmerkih), s trombolitiki, z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali nitrati.

#### *Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, citostatiki, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid, alopurinol*

Zdravljenju z natrijevo soljo fozinopriila v kombinaciji z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti in/ali zdravili, ki povzročajo levkopenijo, se je treba izogibati.

#### *Alkohol*

Alkohol okrepi hipotenzivni učinek natrijeve soli fozinopriila.

#### *Antacidi*

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon) lahko vplivajo na absorpcijo natrijeve soli fozinopriila, zato morata med zaužitjem enega in drugega zdravila miniti vsaj 2 uri.

#### *Vpliv na rezultate laboratorijskih preiskav*

Natrijeva sol fozinopriila lahko pri testih na osnovi absorpcije z ogljem (Kit RIA Digi-Tab<sup>®</sup> za digoksin) povzroči lažno nizke rezultate vrednosti digoksina v serumu. Pred izvedbo testov za delovanje obščitnice je priporočljivo, da se zdravljenje z natrijevo soljo fozinopriila za nekaj dni prekine.

Pri farmakokinetičnih študijah z nifedipinom, propranololom, cimetidinom, digoksinom, metoklopramidom, propantelinom in varfarinom se biološka uporabnost fozinopriilata ni spremenila.

#### *Hidroklorotiazid*

##### *Alkohol, barbiturati in narkotični analgetiki*

Ortostatska hipotenzija se lahko okrepi.

##### *Amfotericin B (parenteralna uporaba), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ali kontaktna odvajala*

Hidroklorotiazid lahko okrepi elektrolitsko neravnovesje, še posebej hipokaliemijo.

##### *Antidiabetiki (peroralni antidiabetiki in insulin)*

Morda bo treba prilagoditi odmere (glejte poglavje 4.4).

##### *Kalcijeve soli in vitamin D*

Pri sočasni uporabi s tiazidnimi diuretiki se lahko povečajo vrednosti kalcija v serumu zaradi zmanjšane izločanja.

##### *Glikozidi digitalisa*

Zaradi s tiazidi povzročene hipokaliemije obstaja večje tveganje za zastrupitev z digitalisom.

#### *Holestiramin in holestipol*

Holestiramin in holestipol lahko zakasnit ali zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida. Sulfonamidne diuretike je tako treba uporabljati vsaj 1 uro pred ali od 4 do 6 ur po uporabi teh zdravil.

#### *Amini z vazopresornim učinkom (npr. adrenalin)*

Odziv na vazopresorje se lahko zmanjša, vendar pa zmanjšanje ni takšno, da bi lahko njihovo uporabo odsvetovali že v naprej.

#### *Citostatiki (npr. ciklofosamid, fluorouracil, metotreksat)*

Hidroklorotiazid zmanjša izločanje teh citotoksičnih učinkovin preko ledvic, zato se poveča tveganje za pojav toksičnih učinkov za kostni mozeg (še posebej granulocitopenije).

#### *Zdravila za zdravljenje protina (npr. alopurinol, benzbromaron)*

Hidroklorotiazid teži k zvišanju vrednosti sečne kisline, zato bo odmerek zdravil za zdravljenje protina morda treba povečati.

#### *Zdravila, povezana s torsades de pointes*

Zaradi tveganja za pojav hipokaliemije je potrebna previdnost pri sočasni uporabi hidroklorotiazida in zdravil, ki so povezana s *torsades de pointes*, npr. nekateri antiaritmiki, nekateri antipsihotiki in druga zdravila, za katera je znano, da lahko povzročijo *torsades de pointes*.

#### *Nedepolarizirajoči mišični relaksanti*

Tiazidi lahko okrepijo učinek tubokurarina.

#### *Klinična biokemija*

Hidroklorotiazid lahko vpliva na diagnostično vrednost bentiromidnega testa. Tiazidi lahko zmanjšajo vrednosti na proteine vezanega joda v serumu (PBI – *Protein Bound Iodine*), brez kliničnih znakov motenj delovanja ščitnice.

#### *Kombinacija fozinopriila in hidroklorotiazida*

#### *Diuretiki, ki zadržujejo kalij in prehranska dopolnila s kalijem*

Zaviralci ACE zmanjšujejo izgubo kalija, ki jo povzročajo diuretiki. Diuretiki, ki zadržujejo kalij, (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko pomembno zvišajo vrednost serumskega kalija, še posebej pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic. Če je zaradi dokazane hipokaliemije sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto nadzirati vrednosti serumskega kalija (glejte poglavje 4.4).

#### *Litij*

Pri sočasni uporabi litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij serumskega litija in pojavu toksičnosti. Pri sočasni uporabi tiazidnih diuretikov se tveganje za pojav toksičnosti litija lahko še dodatno poveča. Uporaba natrijeve soli fozinopriila in hidroklorotiazida v kombinaciji z litijem zato ni priporočljiva. Če je uporaba takšne kombinacije nujno potrebna, je treba skrbno nadzirati vrednosti litija v serumu.

#### *Trimetoprim*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in tiazidov ter trimetoprima se poveča tveganje za pojav hiperkaliemije.

## **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 dokazi o tveganju za pojav teratogenih učinkov po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti sicer niso dokončni, vendar pa nekoliko večjega tveganja ni moč izključiti.

Če nadaljevanje zdravljenja z zaviralcem ACE ni nujno potrebno, je pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, treba uvesti alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralcem ACE nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti alternativno zdravljenje.

Znano je, da je uporaba zaviralca ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti povezana s fetotoksičnostjo (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, kasnejša zakostenitev lobanje) in toksičnostjo za novorojenca (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). Če je bila nosečnica od drugega trimesečja nosečnosti dalje izpostavljena zaviralcu ACE, priporočamo ultrazvočni pregled delovanja ledvic in lobanje.

Otroke, katerih matere so se zdravile z zaviralcem ACE, je treba skrbno nadzirati glede pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Izkušenj z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju nosečnosti, je malo. Študije na živalih niso zadostne.

Hidroklorotiazid prehaja preko placente. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja lahko hidroklorotiazid v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti vpliva na fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu in novorojencu povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenija.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje nosečnostnega edema, nosečnostne hipertenzije ali nosečnostne toksemije, zaradi tveganja za zmanjšanje volumna plazme in placentalne hipoperfuzije, brez koristnih učinkov na potek bolezni.

Hidroklorotiazida se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko drugo zdravljenje ni možno.

#### *Dojenje*

Oba, fozinoprilat in hidroklorotiazid, se izločata v materino mleko.

Uporaba tiazidov pri doječih materah je bila povezana z zmanjšanjem ali celo zavrtjem izločanja mleka. Pojavijo se lahko preobčutljivost za sulfonamide, hipokaliemija in ikterus možganskih jeder.

Zaradi tveganja, da se pri dojenem otroku pojavijo hudi neželeni učinki obeh zdravilnih učinkovin, je potrebna odločitev ali se prekine z dojenjem ali z zdravljenjem, pri čemer je treba upoštevati pomen zdravljenja za mater.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Vpliv zdravila Monotens HCT na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji je majhen ali zmeren.

Neposreden vpliv fozinoprila na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji sicer ni pričakovan, vendar pa se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, kot so hipotenzija, vrtoglavica in omotica, ki lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pojav teh neželenih učinkov je še posebej pogost na začetku zdravljenja, pri povečanju odmerka, pri prehodu z zdravljenja z drugih zdravil in pri sočasni uporabi alkohola ter odvisen od dovzetnosti vsakega posameznega bolnika.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Neželeni učinki so navedeni ločeno za fozinopril in hidroklorotiazid.

Zelo pogosti ( $> 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

### Fozinopril

Neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem s fozinoprilom, so bili običajno blagi in prehodni.

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Občasni: prehodno zmanjšanje vrednosti hemoglobina, zmanjšanje vrednosti hematokrita  
Redki: prehodna anemija, eozinofilija, levkopenija, limfadenopatija, nevtropenija, trombocitopenija  
Zelo redki: agranulocitoza

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Občasni: zmanjšanje apetita, protin, hiperkaliemija

#### *Psihiatrične motnje*

Občasni: depresija, zmedenost

#### *Bolezni živčevja*

Pogosti: omotica, glavobol  
Občasni: možganski infarkt, parestezije, somnolenca, možganska kap, sinkopa, motnje okušanja, tremor, motnje spanja  
Redki: disfazija, motnje spomina, dezorientiranost

#### *Očesne bolezni*

Občasni: motnje vida

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

Občasni: bolečine v ušesih, tinitus, omotica

#### *Srčne bolezni*

Pogosti: tahikardija  
Občasni: angina pektoris, miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodki, palpitacije, srčni zastoj, motnje srčnega ritma, motnje prevajanja

#### *Žilne bolezni*

Pogosti: hipotenzija, ortostatska hipotenzija  
Občasni: hipertenzija, šok, prehodna ishemija  
Redki: zardevanje, krvavitve, bolezen perifernega žilja

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

Pogosti: kašelj  
Občasni: dispneja, rinitis, sinuzitis, traheobronhitis  
Redki: bronhospazem, epistaksa, laringitis/hripavost, pljučnica, pljučni edem

#### *Bolezni prebavil*

Pogosti: navzea, bruhanje, driska  
Občasni: obstipacija, suha usta, flatulenca  
Redki: razjede ustne sluznice, vnetje trebušne slinavke, oteklina jezika, distenzija abdominalna, disfagija  
Zelo redki: angioedem črevesa, (sub)ileus

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: hepatitis

Zelo redki: odpoved jeter

#### *Bolezni kože in podkožja*

Pogosti: rdečina, angioedem, dermatitis  
Občasni: hiperhidroza, pruritus, urtikarija  
Redki: ekhimoza

Poročali so o kompleksu simptomov, ki lahko obsega enega ali več naslednjih: povišano telesno temperaturo, vaskulitis, mialgijo, artralgijsko/artritis, pozitiven test na protijedrna protitelesa (ANA), zvišano hitrost sedimentacije eritrocitov, eozinofilijo in levkocitozo. Pojavijo se lahko tudi kožni izpuščaji, fotosenzitivnost ali druge dermatološke manifestacije.

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

Občasni: mialgija  
Redki: artritis

#### *Bolezni sečil*

Občasni: okvara delovanja ledvic, proteinurija  
Redki: bolezni prostate  
Zelo redki: akutna odpoved ledvic

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

Občasni: motnje spolnosti

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

Pogosti: bolečina v prsnem košu (nekardiogena), oslabeledost  
Občasni: povišana telesna temperatura, periferni edem, nenadna smrt, bolečina v prsnem košu  
Redki: oslabeledost okončine

#### *Preiskave*

Pogosti: zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, bilirubina, LDH, aminotransferaz  
Občasni: povečanje telesne mase, zvišanje vrednosti sečnine v krvi, zvišanje vrednosti kreatinina v serumu, hiperkaliemija  
Redki: rahlo zvišanje vrednosti hemoglobina, hiponatriemija

V kliničnih študijah se pojavnost neželenih učinkov pri starostnikih (bolnikih, starejših od 65 let) ni razlikovala od pojavnosti pri mlajših bolnikih.

#### *Hidroklorotiazid*

##### *Infekcijske in parazitske bolezni*

Občasni: sialoadenitis

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

Občasni: trombocitopenija  
Redki: levkopenija, depresija kostnega mozga  
Zelo redki: nevtropenija/agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija

##### *Presnovne in prehranske motnje*

Pogosti: elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo in hipokaliemijo), hiperurikemija, hiperglikemija, glukozurija, zvišanje vrednosti holesterola in trigliceridov  
Občasni: anoreksija

##### *Psihiatrične motnje*

Občasni: motnje spanja, depresija

Redki: nemirnost

#### *Bolezni živčevja*

Občasni: parestezije, izguba apetita

Redki: vrtoglavica

#### *Očesne bolezni*

Redki: ksantopsija, prehodno zamegljen vid

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

Občasni: omotica

#### *Srčne bolezni*

Občasni: ortostatska hipotenzija, aritmije

#### *Žilne bolezni*

Redki: nekrotizirajoči angiitis (vaskulitis, kožni vaskulitis)

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

Redki: obolenja dihal (vključno s pljučnico in pljučnim edemom)

#### *Bolezni prebavil*

Občasni: draženje želodca, driska, obstipacija

Redki: vnetje trebušne slinavke

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: zlatenica (intrahepatična holestatska zlatenica)

#### *Bolezni kože in podkožja*

Redki: fotosenzitacija, kožni izpuščaji, urtikarija, anafilaktoidne reakcije, toksična epidermalna nekroliza

Zelo redki: eritematoznemu lupusu podobne kožne reakcije, reaktivacija kožnega eritematoznega lupusa

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

Občasni: mišični krč

#### *Bolezni sečil*

Redki: okvara delovanja ledvic, intersticijski nefritis

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

Občasni: splošna oslabelost

Redki: povišana telesna temperatura

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE lahko vključujejo povečano diurezo, znižanje krvnega tlaka, cirkulatorni šok, elektrolitsko neravnovesje, odpoved ledvic, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, anksioznost in kašelj. V primeru prevelikega odmerjanja je treba uvesti zdravljenje z intravensko infuzijo fiziološke raztopine.

Po zaužitju prevelikega odmerka je treba bolnika skrbno nadzirati, po možnosti v enoti intenzivne nege. Pogosto je treba nadzirati vrednosti elektrolitov in kreatinina v serumu. Če je do zaužitja prišlo pred kratkim, je treba z ustreznimi ukrepi, kot so izpiranje želodca, dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata v 30 minutah po zaužitju, preprečiti absorpcijo in pospešiti izločanje.

Če se pojavi hipotenzija, je treba bolnika namestiti v ležeči položaj z dvignjenimi nogami in takoj

začeti z intravenskim nadomeščanjem soli in tekočine. Razmisliti je treba o uvedbi zdravljenja z angiotenzinom II. Bradikardijo ali izrazito vagalno reakcijo je treba zdraviti z atropinom. Razmisliti je treba o uporabi spodbujevalnika. Fozinoprilat se s hemodializo ne odstrani iz telesa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, oznaka ATC: C09BA09

Zdravilo Monotens HCT je kombinacija zaviralca ACE fozinoprila in diuretika hidroklorotiazida v fiksnem odmerku. Pri sočasni uporabi fozinoprila in hidroklorotiazida je učinek na zmanjšanje vrednosti krvnega tlaka večji kot pri uporabi katere od teh dveh zdravilnih učinkovin samih. Kot drugi zaviralci ACE tudi fozinopril lahko prepreči izplavljanje kalija, ki ga povzroča hidroklorotiazid.

#### Fozinopril

##### *Mehanizem delovanja*

Natrijeva sol fozinoprila je ester in predzdravilo dolgodelujočega zaviralca ACE fozinoprilata. Pri peroralni uporabi se fozinopril hitro in popolnoma hidrolizira do fozinoprilata, ki je aktivna oblika zaviralca ACE. Natrijeva sol fozinoprila ima fosfinsko skupino, ki preko specifične vezave zavre encim (peptidil dipeptidaza angiotenzinske konvertaze), ki pretvori dekaeptid angiotenzin I v oktapeptid angiotenzin II. Zaradi zmanjšanja koncentracije angiotenzina II se zmanjša vazokonstrikcija in izločanje aldosterona, kar lahko povzroči rahlo zvišanje vrednosti kalija v serumu ter izgubo natrija in tekočine. Običajno ne pride do spremembe pretoka krvi skozi ledvice ali hitrosti glomerulne filtracije.

Zavrtje angiotenzinske konvertaze zmanjša tudi presnovo bradikinina, močnega vazodilatatorja, kar prispeva k antihipertenzivnemu učinku. Fozinopril je terapevtsko učinkovit pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z nizko koncentracijo renina.

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je učinkovitost fozinoprila posledica zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Z zavrtjem angiotenzinske konvertaze se zmanjša diastolična (preload) in sistolična (afterload) obremenitev srčne mišice.

##### *Farmakodinamika*

Pri bolnikih s hipertenzijo fozinopril zniža krvni tlak tako v ležečem kot stoječem položaju, brez pomembnega povečanja srčne frekvence. Krvni tlak se zniža v eni uri po zaužitju zdravila, največji učinek pa je dosežen v 3 do 6 urah. Pri običajnem dnevnem odmerjanju antihipertenzivni učinek fozinoprila traja 24 ur. Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo nižji odmerek, je učinek ob koncu odmernega intervala lahko manjši. Ortostatski učinki in tahikardija so redki, vendar pa se lahko pojavijo pri bolnikih s pomanjkanjem soli ali s hipovolemijo (glejte poglavje 4.4). Pri nekaterih bolnikih bodo za doseg optimalne vrednosti krvnega tlaka morda potrebni 3 do 4 tedni zdravljenja. Fozinopril in tiazidni diuretiki imajo aditivni učinek.

Pri srčnem popuščanju fozinopril izboljša simptome in telesno sposobnost ter zmanjša resnost srčnega popuščanja in pogostnost hospitalizacij.

V študiji, izvedeni pri osmih bolnikih s cirozo, enomesečna uporaba fozinoprila v odmerku 20 mg/dan ni vplivala na delovanje jeter (vrednosti alanin-aminotransferaze, gama-glutamiltranspeptidaze, očistka galaktoze in očistka fenazona) ali parametre delovanja ledvic.

#### Hidroklorotiazid

*Hidroklorotiazid* je tiazidni diuretik in antihipertenziv, ki zveča aktivnost plazemskega renina.

Hidroklorotiazid zmanjšuje reabsorpcijo elektrolitov v distalnih ledvičnih tubulih in poveča izločanje natrija, kloridov, kalija, magnezija, bikarbonatov in vode. Izločanje kalcija se lahko zmanjša. Pri

sočasni uporabi fozinopriila in hidroklorotiazida je učinek na zmanjšanje vrednosti krvnega tlaka večji kot pri uporabi katere od teh dveh zdravilnih učinkovin samih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri sočasni uporabi fozinopriila in hidroklorotiazida je vpliv na farmakokinetične lastnosti katerekoli od obeh učinkovin majhen oziroma ga ni.

### Fozinopril

#### *Absorpcija*

Absorpcija peroralno uporabljenega odmerka fozinopriila je približno od 30- do 40-odstotna. Hrana v prebavilih ne vpliva na absorpcijo, vendar pa se hitrost absorpcije lahko zmanjša. Hitra in popolna hidroliza do fozinoprilata poteka v sluznici prebavil in v jetrih.

Največje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) niso odvisne od uporabljenega odmerka. Dosežene so približno v 3 urah, kar je v skladu z največjim zavrtjem vazopresorja angiotenzina I, ki traja od 3 do 6 ur po uporabi zdravila. Farmakokinetični parametri ( $C_{max}$  in AUC) so pri enkratnem odmerku in pri ponavljajočih se odmerkih neposredno sorazmerni z odmerkom uporabljenega fozinopriila.

#### *Porazdelitev*

Vezava fozinoprilata na proteine je obsežna (> 95-odstotna), volumen porazdelitve fozinoprilata relativno majhen, vezava na celične sestavine krvi pa minimalna.

#### *Presnova*

Eno uro po peroralni uporabi fozinopriila je v plazmi manj kot 1 % fozinopriila prisotnega v nespremenjeni obliki. 75 % fozinopriila je prisotnega v obliki aktivnega fozinoprilata, 15-20 % v obliki neaktivnega glukuronidiranega fozinoprilata, preostanek (približno 5 %) pa v obliki aktivnega 4-hidroksi presnovka fozinoprilata.

#### *Izločanje*

Po intravenski uporabi se fozinopril izloča tako preko jeter kot ledvic. Pri hipertenzivnih bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in jeter, ki so prejeli ponavljajoče se odmerke fozinopriila, je učinkoviti razpolovni čas akumulacije fozinoprilata v povprečju znašal 11,5 ur. Pri bolnikih s srčnim popuščanjem je učinkoviti razpolovni čas znašal 14 ur. Fozinopril se izloča tako preko ledvic kot jeter.

#### *Posebne skupine bolnikov:*

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic (kreatininski očistek < 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je skupni očistek fozinoprilata približno za 50 % manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, absorpcija, biološka uporabnost in vezava na plazemske proteine pa niso bistveno drugačne. Očistek fozinoprilata se pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic bistveno ne razlikuje. Zmanjšano izločanje preko ledvic se kompenzira z večjim izločanjem preko jeter in žolča. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične odpovedi, vključno z odpovedjo ledvic v končnem stadiju (kreatininski očistek < 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), so poročali o zmernem povečanju plazemskih vrednosti AUC (za manj kot dvakrat v primerjavi z vrednostjo pri normalnem delovanju ledvic).

Pri bolnikih z odpovedjo jeter (zaradi alkoholne ali biliarne ciroze) se obseg hidrolize fozinopriila bistveno ne zmanjša, vendar pa je hitrost hidrolize lahko počasnejša. Skupni očistek fozinoprilata je približno za 50 % manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

### Hidroklorotiazid

Biološka uporabnost je 60- do 80-odstotna. Diuretični učinek se pojavi v 2 urah po zaužitju odmerka in je največji približno po 4 urah. Učinek traja od 6 do 12 ur. Hidroklorotiazid se izloča v nespremenjeni obliki preko ledvic. Plazemski razpolovni čas je od 5 do 15 ur.

Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic je razpolovni čas hidroklorotiazida podaljšan.

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

Predklinični podatki na osnovi večkratnih študij farmakološke varnosti, splošne toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije genotoksičnosti in kancerogenega potenciala za kombinacijo fozinopril/hidroklorotiazid niso bile izvedene. Študije škodljivih vplivov na razmnoževanje pri podganah niso pokazale škodljivih vplivov na plodnost ali sposobnost za razmnoževanje ali teratogenega delovanja fozinopriila in/ali hidroklorotiazida. Dokazano je bilo, da imajo zaviralci ACE škodljiv vpliv na plod (poškodbe in/ali odmrtnje plodu), če se jih uporablja v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
predgelirani koruzni škrob  
premreženi natrijev karmelozat  
glicerildibehenat  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

Pretisni omoti (Al/Al).

*Velikosti pakiranja:* 10, 20, 28, 30, 50, 98 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.  
Praga 7, Holešovice,  
Jankovcova 1569/2c,  
PSČ 170 00  
Češka

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

5363-I-3/11

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

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 09.08.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

17.12.2010