

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Monopril Plus 20 mg/12,5 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg natrijevega fosinoprilata (kar ustreza 19,2 mg fosinopрила) in 12,5 mg hidroklorotiazida.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 240,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Zdravilo Monopril Plus je na voljo v obliki okroglih, bikonveksnih, svetlo oranžnih tablet z oznako "1493" na eni in razdelilno zarezo na drugi strani.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Monopril Plus je indicirano za zdravljenje hipertenzije, če zdravljenje samo s fosinoprilom ni bilo zadostno.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Bolnik lahko tablete jemlje ne glede na obroke hrane. Dnevni odmerek je najbolje vzeti zjutraj z nekaj tekočine.

#### Odrasli in starostniki

Običajni odmerek je ena tableta (20 mg fosinopрила/12,5 mg hidroklorotiazida) enkrat na dan.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek  $> 0,5$  ml/s (30 ml/min), približna vrednost serumskega kreatinina  $\leq 3$  mg/dl ali 265  $\mu$ mol/l) priporočamo uporabo običajnega odmerka zdravila Monopril Plus. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek  $< 0,5$  ml/s (30 ml/min)) uporaba zdravila Monopril Plus ni priporočljiva. Pri teh bolnikih ima uporaba diuretikov Henlejeve zanke prednost pred uporabo tiazidnih diuretikov (glejte poglavje 4.4).

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter začetnega odmerka zdravila Monopril Plus ni treba prilagajati (glejte poglavje 4.4).

## *Pediatrična populacija*

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, varnosti in učinkovitosti niso dokazali.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, druge zaviralce angiotenzinske konvertaze ali druge derivate sulfonamidov (npr. tiazidi). Pojav preobčutljivostne reakcije je verjetnejši pri bolnikih z alergijo ali bronhialno astmo v anamnezi.
- Anurija.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Sočasna uporaba zdravila Monopril Plus in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Kombinacije fosinopril/hidroklorotiazid 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 kombinacije fosinopril/hidroklorotiazid. Zdravljenja s kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid 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 pri diferencialni diagnostiki 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 (*hymenoptera*) 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 angiotenzinske konvertaze 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. O redkih primerih agranulocitoze in depresije kostnega mozga so poročali tudi pri uporabi tiazidnih diuretikov.

*Hipotenzija:* Fosinopril lahko povzroči simptomatsko hipotenzijo. Simptomatska hipotenzija je redka in se najpogosteje pojavi pri bolnikih s pomanjkanjem volumna in/ali soli zaradi dolgotrajnega zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Monopril Plus je treba popraviti morebitno pomanjkanje volumna in/ali soli.

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 Plus uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom. Med prvima dvema tednoma zdravljenja in pri vsakem povečanju odmerka je treba bolnike skrbno spremljati.

Tiazidni diuretiki lahko okrepijo delovanje drugih antihipertenzivov (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih s kirurško odstranjenimi simpatičnimi gangliji (simpatektomija) je antihipertenzivni učinek tiazidnih diuretikov lahko večji.

*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).

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

*Odpoved jeter:* 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 včasih 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.

*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.

#### *Nemelanomski kožni rak*

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega

karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

#### *Akutna toksičnost za dihala*

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - *acute respiratory distress syndrome*). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Monopril Plus ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

#### *Previdnostni ukrepi*

##### *Splošno*

##### Okvara delovanja ledvic

Pri bolnikih s hudo boleznijo ledvic (kreatininski očistek  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) je treba zdravilo Monopril Plus uporabljati previdno. Pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki hidroklorotiazida, prav tako lahko hidroklorotiazid pospeši nastanek azotemije. Pri dozetnih osebah se spremembe v delovanju ledvic lahko pojavijo tudi zaradi zavrtja sistema renin-angiotenzin-aldosteron s fosinoprilom.

Pri hipertenzivnih bolnikih s stenozo arterije ene ali obeh ledvic se med zdravljenjem z zaviralcem ACE lahko poveča 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 Plus morda treba zmanjšati.

##### Okvara delovanja jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter ali s progresivno boleznijo jeter je treba zdravilo Monopril Plus uporabljati previdno, saj lahko že manjše spremembe tekočinskega ali elektrolitskega ravnovesja povzročijo jetrno komo. Plazemske vrednosti fosinoprila so pri bolnikih z okvaro delovanja jeter lahko večje. V študiji pri bolnikih z alkoholno ali biliarno cirozo se je navidezni skupni telesni očistek fosinoprilata zmanjšal, plazemska vrednost AUC pa približno podvojila.

##### Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno zmanjšanje ostrine vida in bolečine v očeh in se tipično pojavijo nekaj ur do nekaj tednov po začetku zdravljenja. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Prvi ukrep je čimprejshje prenehanje jemanja zdravila. V primeru, da se očesni pritisk ne uredi, je potrebno razmisliti o takojšnji uvedbi zdravila ali o kirurškem

posegu. Večje tveganje za razvoj akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem imajo bolniki z alergijo na sulfonamide ali peniciline v anamnezi.

#### Elektrolitsko neravnovesje

Vrednost serumskih elektrolitov je treba določati v ustreznih časovnih presledkih in tako spremljati morebiten pojav elektrolitskega neravnovesja.

Tiazidni diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo tekočinsko ali elektrolitsko neravnovesje (hipokaliemija, hiponatriemija in hipokloremična alkalozna). Bolnike je treba periodično pregledati glede kliničnih znakov ali simptomov tekočinskega ali elektrolitskega neravnovesja, kot so suha usta, žeja, oslabeledost, letargija, zaspanost, nemirnost, bolečine v mišicah ali mišični krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in navzea ali bruhanje. Pri uporabi tiazidnih diuretikov se lahko pojavi hipokaliemija, še posebej v primeru močne diureze ali v prisotnosti hude ciroze, vendar pa se pri sočasni uporabi fosinopriila hipokaliemija zaradi uporabe diuretika zmanjša. Pri uporabi zdravila Monopril Plus se tako lahko vrednost serumskega kalija poveča, zmanjša ali pa ostane nespremenjena. Pomanjkanje kloridov je običajno blago in zdravljenje običajno ni potrebno. Tiazidni diuretiki zmanjšajo izločanje kalcija. Pri posameznih bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili s tiazidnimi diuretiki, so poročali o patoloških spremembah občutnice s hiperkalcemijo in hipofosfatemijo. O pogostih zapletih hiperparatiroidizma, kot so ledvična litiaza, resorpcija kosti in peptična razjeda, niso poročali. Pred preiskavami delovanja občutnice je treba zdravljenje s tiazidnimi diuretiki prekiniti. Dokazano je bilo, da tiazidni diuretiki povečajo izločanje magnezija z urinom, kar ima lahko za posledico hipomagneziemijo.

#### Serumski kalij

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znan. 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 antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (glejte poglavje 4.5).

#### Presnovne motnje

Pojavi se lahko hiperurikemija. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki se lahko pri nekaterih bolnikih pojavi akutni protin. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo se lahko spremeni potreba po insulinu. Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki lahko latentna sladkorna bolezen postane manifestna. Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je bilo povezano s povečanjem vrednosti holesterola in trigliceridov.

#### Kašelj

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 kašelj posledica zdravljenja z zaviralcem ACE.

#### Kirurški posegi/anestezija

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

#### Sistemska eritematozna lupus

Poročali so, da tiazidni diuretiki poslabšajo ali povzročijo sistemska eritematozna lupus (glejte poglavje 4.4, *Nevtropenija/agranulocitoza*).

#### Uporaba pri pediatrični populaciji

Varnost in učinkovitost pri otrocih nista bili dokazani.

### Uporaba pri starostnikih

V kliničnih študijah je bilo 20 % bolnikov, ki so prejeli kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid, starih od 65 do 75 let. Pri teh bolnikih se učinkovitost in varnost nista razlikovali od učinkovitosti in varnosti pri mlajših bolnikih, vendar pa večje občutljivosti posameznih starostnikov ni možno izključiti.

### Laktoza

Zdravilo Monopril Plus 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 zmanjšane 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).

#### *Alkohol, barbiturati in narkotiki*

Okrepi se lahko s tiazidnim diuretikom povzročena ortostatska hipotenzija.

#### *Antacidi*

Antacidi (aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid in simetikon) lahko poslabšajo absorpcijo zdravila Monopril Plus. Ta zdravila in zdravilo Monopril Plus je treba uporabljati z dvournim vmesnim presledkom.

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

Tiazidi lahko povečajo vrednost krvnega sladkorja. Odmerek antidiabetika bo morda treba prilagoditi.

#### *Zdravila za zdravljenje protina*

Hidroklorotiazid lahko poveča vrednost sečne kisline v krvi. Odmerek zdravila za zdravljenje protina bo morda treba prilagoditi. Odmerek probenecida ali sulfipirazona bo morda treba povečati.

#### *Kalcijeve soli*

Tiazidni diuretiki lahko povečajo vrednosti serumskega kalcija zaradi zmanjšanja izločanja. Če je potrebno sočasno zdravljenje s kalcijem, je treba spremljati vrednosti kalcija v serumu in odmerek kalcija ustrezno prilagoditi.

#### *Holestiramin in holestipol*

Holestiramin in holestipol lahko zakasnit ali zmanjšata absorpcijo hidroklorotiazida. Tiazidne diuretike je treba jemati najmanj eno uro pred ali štiri do šest ur po uporabi teh zdravil.

### *Litij*

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

### *Zaviralci endogene sinteze prostaglandinov*

Ta zdravila lahko pri nekaterih bolnikih zmanjšajo učinek diuretikov. Poročali so tudi, da je indometacin zmanjšal 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.

### *Drugi diuretiki in antihipertenzivi*

Tiazidni diuretik v zdravilu Monopril Plus lahko okrepi delovanje drugih antihipertenzivov, še posebej ganglijskih zaviralcev in antagonistov adrenergičnih receptorjev s perifernim delovanjem. Možno je medsebojno delovanje med hidroklorotiazidom in diazoksidom; spremljati je treba vrednost glukoze v krvi, vrednost sečne kisline v serumu in krvni tlak.

### *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 kombinacijo fosinopril/hidroklorotiazid, 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 kombinacije fosinopril/hidroklorotiazid 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 fosinopril/hidroklorotiazid 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.

### *Zdravila, ki se uporabljajo med kirurškimi posegi*

Hidroklorotiazid lahko okrepi učinek nedepolarizirajočih mišičnih relaksantov, zdravil za uvod v anestezijo in anestetikov, ki se uporabljajo med kirurškimi posegi (npr. tubokurarinijev klorid in galaminijev trietjodid). Odmerke bo morda treba prilagoditi. Pred kirurškim posegom je treba preveriti tekočinsko in elektrolitsko ravnovesje in ga po možnosti popraviti. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Monopril Plus, je potrebna previdnost pri uporabi presornih učinkovin (npr. noradrenalin) med kirurškim posegom. Odmerke zdravil za uvod v anestezijo in anestetikov je treba zmanjšati. Po možnosti je treba zdravljenje s hidroklorotiazidom prekiniti en teden pred kirurškim posegom.

### *Karbamazepin*

Sočasno uporabo karbamazepina in hidroklorotiazida povezujejo s tveganjem za simptomatsko hiponatriemijo. Ob sočasni uporabi je potrebno spremljanje vrednosti elektrolitov. Če je možno, je treba uporabiti diuretik iz druge skupine.

#### 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 Plus je treba prekiniti nekaj dni pred izvedbo testov delovanja občitnice.

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

##### *Nosečnost*

##### Fosinopril

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).

##### Hidroklorotiazid

Izkušnje z uporabo hidroklorotiazida med nosečnostjo, še posebej med prvim trimesečjem nosečnosti, so omejene. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja lahko hidroklorotiazid v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ogroža fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu ter novorojencu povzroči učinke, kot so zlatenica, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenija.

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

Hidroklorotiazid se ne sme uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, ko ni mogoče uporabiti drugih oblik zdravljenja.

##### *Dojenje*

##### Fosinopril

Podatkov o uporabi zdravila Monopril Plus med dojenjem je zelo malo, zato uporaba zdravila Monopril Plus 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.

##### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Tiazidi v velikih odmerkih, ki povzročajo močno diurezo, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Monopril Plus med dojenjem ni priporočljiva. Če se zdravilo Monopril Plus uporablja med dojenjem, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek.



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

##### *Infekcijske in parazitske bolezni*

Pogosti: okužbe zgornjih dihal

Neznana pogostnost: vnetje žrela in vnetje nosne sluznice

##### *Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*

Neznana pogostnost: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

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

Neznana pogostnost: limfadenopatija, levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija (vključno z aplastično anemijo in hemolitično anemijo)

##### *Presnovne in prehranske motnje*

Neznana pogostnost: protin, hipokaliemija, hiponatriemija, hipokloremična alkaloza

##### *Psihiatrične motnje*

Neznana pogostnost: depresija, motnje libida

##### *Bolezni živčevja*

Pogosti: glavobol, omotica

Neznana pogostnost: somnolenca, parestezija, hipestezija, sinkopa, cerebrovaskularni insult

##### *Očesne bolezni*

Neznana pogostnost: motnje vida, odstop žilnice

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

Neznana pogostnost: tinitus, vrtoglavica

##### *Srčne bolezni*

Neznana pogostnost: aritmije, angina pektoris, miokardni infarkt

##### *Žilne bolezni*

Neznana pogostnost: hipotenzija, ortostatska hipotenzija, intermitentna klavdikacija, nekrotizirajoči vaskulitis, vročinski oblivi

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

Pogosti: kašelj

Zelo redki: sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)

Neznana pogostnost: kongestija sinusov, respiratorna stiska, pljučnica, pljučni edem, bronhospazem

##### *Bolezni prebavil*

Neznana pogostnost: navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, dispepsija, gastritis, ezofagitis, vnetje trebušne slinavke, motnje okušanja

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

Neznana pogostnost: vnetje jeter, holestatska zlatenica

#### *Bolezni kože in podkožja*

Neznana pogostnost: angioedem, izpuščaj, Stevens-Johnsonov sindrom, purpura, srbenje, urtikarija, fotosenzitivnost

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

Pogosti: mišičnoskeletna bolečina

Neznana pogostnost: mialgija, mišični krči, artralgijska

#### *Bolezni sečil*

Neznana pogostnost: polakisurija, disurija, odpoved ledvic

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

Neznana pogostnost: motnje pri spolnosti

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

Pogosti: utrujenost

Neznana pogostnost: edem, bolečine v prsnem košu, astenija, zvišana telesna temperatura

#### *Preiskave*

Neznana pogostnost: nenormalni izvidi testov delovanja jeter (zvišana vrednost aminotransferaz, laktat-dehidrogenaze, alkalne fosfataze in bilirubina v krvi), nenormalne vrednosti elektrolitov, sečne kisline, glukoze, magnezija, holesterola, trigliceridov in kalcija v krvi

Med kliničnimi preskušnji zdravila Monopril Plus je bila pojavnost neželenih učinkov pri starostnikih (bolnikih starih 65 let ali starejših) podobna kot pri mlajših bolnikih.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

#### 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 Javno agencijo 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**

O zdravljenju v primeru prevelikega odmerjanja zdravila Monopril Plus ni posebnih informacij. Zdravljenje je simptomatsko in podporno. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje z zdravilom Monopril Plus prekiniti in bolnika skrbno spremljati. Priporočeni ukrepi obsegajo sprožitev bruhanja in/ali izpiranje želodca ter popravo dehidracije, elektrolitskega neravnovesja in hipotenzije v skladu z uveljavljenimi postopki.

Pri hemodializi ali peritonealni dializi se fosinopril slabo odstrani iz telesa. Obseg odstranitve hidroklorotiazida pri hemodializi ni znan.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Fosinopril je estrsko predzdravilo, ki ga esteraze hidrolizirajo v farmakološko aktivno obliko, fosinoprilat. Fosinoprilat je specifičen kompetitiven zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), ki 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 vazodilatornega peptida, kar lahko pripomore k terapevtskemu učinku; fosinopril deluje antihipertenzivno tudi pri bolnikih, ki imajo hipertenzijo z nizko vrednostjo renina.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov, kot je hidroklorotiazid, ni znan. Tiazidni diuretiki vplivajo na mehanizem reabsorpcije elektrolitov v ledvičnih tubulih in v približno enaki meri povečajo izločanje natrija in kloridov. Natriureza povzroči sekundarno izplavljanje kalija in bikarbonatov. Hidroklorotiazid poveča plazemsko aktivnost renina, poveča izločanje aldosterona in zniža koncentracijo kalija v serumu. Izguba kalija, ki jo povzroči hidroklorotiazid, se pri sočasni uporabi fosinoprila zmanjša.

V kliničnih študijah je bilo znižanje krvnega tlaka s kombinacijo fosinoprila in hidroklorotiazida približno aditivno. Največje znižanje krvnega tlaka je bilo doseženo od 2 do 6 ur po odmerku, antihipertenzivni učinek pa je trajal 24 ur. Simptomatska ortostatska hipotenzija je redka, vendar pa se lahko pojavi pri bolnikih s pomanjkanjem soli in/ali volumna. Pri nenadni prekinitvi uporabe kombinacije fosinopril/hidroklorotiazid ni prišlo do obratnega odziva (hipertenzije).

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 opazali 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 obojem. 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.

Diureza se začne 2 uri po uporabi hidroklorotiazida in je največja približno po 4 urah. Učinek traja

približno 6 do 12 ur.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obovetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih ( $\sim 25.000$  mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ( $\sim 100.000$  mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralni uporabi zdravila Monopril Plus je absorpcija fosinoprila 30- do 40-odstotna, absorpcija hidroklorotiazida pa 50- do 80-odstotna. Prisotnost hrane v prebavilih bistveno ne vpliva na absorpcijo fosinoprila, vendar pa se absorpcija lahko upočasni. Snovi, ki zmanjšajo gibljivost prebavnega trakta, povečajo absorpcijo hidroklorotiazida.

Fosinopril se predvsem v jetrih z esterazami hidrolizira v farmakološko aktivno obliko, fosinoprilat. Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter je konverzija fosinoprila 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 fosinoprila. Farmakokinetični parametri (npr.  $C_{max}$ , AUC) so pri enkratnem odmerku in pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih neposredno sorazmerni z odmerkom prejetega fosinoprila.

Pri peroralni uporabi so največje plazemske koncentracije hidroklorotiazida dosežene v 1 do 2,5 urah.

Vezava fosinoprilata na proteine je obsežna ( $\geq 95$ -odstotna), vendar pa je vezava na celične sestavine krvi malenkostna.

Študije na živalih kažejo, da fosinopril in fosinoprilat ne prehajata preko krvno-možganske pregrade. Pri brejih živalih fosinoprilat prehaja preko placente. Hidroklorotiazid pri človeku prosto prehaja preko placente, pri čemer so vrednosti podobne vrednostim v materinem obtoku.

Hidroklorotiazid se ne presnavlja in se hitro izloči preko ledvic. Njegova vezava na plazemske proteine je 68-odstotna. Srednji plazemski razpolovni čas hidroklorotiazida se giblje med 5 in 15 urami.

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 fosinoprila, je bil učinkovit razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) akumulacije fosinoprilata v povprečju 11,5 ur.

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

*Pri bolnikih z okvaro ledvic (kreatininski očistek  $< 80$  ml/min/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 proteine pa niso bistveno drugačne. Očistek fosinoprilata se bistveno ne razlikuje glede na stopnjo ledvične insuficience. Zmanjšano izločanje preko ledvic se nadomesti z*

večjim hepatobiliarnim izločanjem. Pri bolnikih z različnimi stopnjami ledvične insuficience, vključno z odpovedjo ledvic v končnem stadiju (kreatininski očistek  $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), so poročali o zmernem povečanju plazemskih vrednosti AUC (manj kot dvakratna vrednost pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek  $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) so poročali, da se je razpolovni čas izločanja hidroklorotiazida podaljšal na 21 ur.

*Pri bolnikih z insuficienco jeter (alkoholna ali biliarna ciroza) se obseg hidrolize fosinoprila 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, se je pri ponavljajočih se odmerkih površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) za hidroklorotiazid povečala, kar se sklada s predhodno objavljenimi podatki.

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

Dolgotrajne študije kancerogenega potenciala zdravila Monopril Plus niso bile izvedene. Pri kratkotrajnih študijah pri samicah miši in podganah niso poročali o kancerogenih učinkih fosinoprila ali hidroklorotiazida. Pri samcih miši so poročali o sumu na hepatokancerogene učinke hidroklorotiazida, vendar pa 30-letne klinične izkušnje ne kažejo kancerogenega potenciala pri človeku. Kombinacija fosinopril in hidroklorotiazid nima mutagenega potenciala.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
laktoza  
premreženi natrijev karmelozat  
povidon  
natrijev stearilfumarat  
rdeči in rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

18 mesecev

### **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**

Pretisni omoti iz PVC-ja in PVDC-ja s prevleko iz aluminjske folije.  
Škatla vsebuje 28 tablet (2 pretisna omota po 14 tablet).

### **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/02/01055/001

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

Datum prve odobritve: 24. 12. 2002  
Datum zadnjega podaljšanja: 25. 2. 2008

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

8. 7. 2022