

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

**MONACE COMBI 20 mg/12,5 mg**

Tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje fosinoprilum natricum 20 mg a hydrochlorothiazidum 12,5 mg.

Pomocné látky:

Jedna tableta obsahuje 222,1 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Kulatá, světle oranžová tableta, označená na jedné straně FH. Průměr 9,0 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

Přípravek MONACE COMBI 20 mg/12,5 mg je indikován pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří nereagovali odpovídajícím způsobem na monoterapii samotným fosinoprilem.

Fixní dávka může také nahradit kombinaci 20 mg fosinoprilu a 12,5 mg hydrochlorothiazidu u pacientů, kteří se stabilizovali na podávání obou léčivých látek v těchto dávkách jako samostatné monokomponentní přípravky.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Perorální podání.

##### Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Monace Combi 20 mg/12,5 mg jednou denně. Dávka by měla být užívána přibližně ve stejnou denní dobu. Vstřebávání není ovlivněno současným příjmem potravy.

Individuální titrace dávky se doporučuje za použití samostatných monokomponentních přípravků. Ve vhodných klinických případech lze uvažovat o přímém přechodu z monoterapie na léčbu kombinací.

#### *Předchozí diuretická léčba*

Po první dávce přípravku MONACE COMBI 20 mg/12,5 mg se může objevit symptomatická hypotenze, která vzniká častěji u pacientů se sníženým příjmem tekutin nebo s deplecí soli po předchozí diuretické léčbě. Léčba diuretiky by měla být ukončena 2-3 dny před zahájením léčby přípravkem MONACE COMBI 20 mg/12,5 mg. Pokud to není možné, léčba by měla být zahájena podáváním fosinoprilu 5 mg v monoterapii.

#### *Zhoršená funkce jater nebo ledvin a starší pacienti (>65 let)*

Protože fosinoprilát je vylučován jak ledvinami, tak i játry, úprava obvyklého dávkování není nutná. Viz bod 4.4.

U pacientů s těžkým postižením funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a s těžkým postižením funkce jater je přípravek MONACE COMBI 20 mg/12,5 mg kontraindikován (viz bod 4.3).

#### *Pediatrická populace*

Přípravek MONACE COMBI 20 mg/12,5 mg není vhodný pro děti a dospívající z důvodu nedostatečných údajů o jeho bezpečnosti a účinnosti.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku fosinopril nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku nebo na jiné ACE inhibitory.
- Hypersenzitivita na léčivou látku hydrochlorothiazid nebo na deriváty sulfonamidů.
- Angioedém v anamnéze vyvolaný předchozí léčbou ACE inhibitory.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Těžké postižení funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Těžké postižení funkce jater.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Fosinopril*

##### *Symptomatická hypotenze*

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

U pacientů se srdečním selháním, s nebo bez poškození funkce ledvin, byla pozorována symptomatická hypotenze. Její vznik je pravděpodobnější u pacientů s těžším stupněm srdečního selhání, jak bylo popsáno při použití vyšších dávek kličkových diuretik, při hyponatremii nebo při funkčních poruchách ledvin. U těchto pacientů by léčba měla být zahájena pod lékařským dohledem a pacienti by měli být sledováni až do úpravy dávky. Podobný přístup by měl být použit u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo s cerebrovaskulárními chorobami, u kterých by rychlý pokles krevního tlaku mohl vyvolat infarkt myokardu nebo mozkovou cévní příhodu.

V případě vzniku hypertenze musí být pacient uložen do vodorovné polohy a pokud je třeba, měl by dostat infuzi 0,9% roztoku chloridu sodného. Přechodná hypotenzní reakce není

kontraindikací dalšího podávání přípravku, které po úpravě krevního tlaku po infuzi probíhá obvykle bez problémů.

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

#### *Stenóza aortální a mitrální chlopně*

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

#### *Snížení renálních funkcí*

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

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

U některých pacientů *s bilaterální stenózou renální arterie nebo se stenózou arterie solitární ledviny*, kteří již dříve byli léčeni ACE inhibitory, bylo pozorováno zvýšení hodnot krevní močoviny a sérového kreatininu, které se obvykle po přerušení léčby normalizovaly. Toto zvýšení je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, pak se riziko vzniku těžké hypotenze a renální insuficience zvyšuje.

U těchto pacientů by měla být léčba zahajována pod lékařskou kontrolou, za použití nízkých dávek a opatrné titrace dávek. Jelikož podávání diuretik může riziko výše uvedených stavů zvyšovat, mělo by být přerušeno a renální funkce by měly být v průběhu prvních týdnů léčby fosinoprilem pečlivě monitorovány.

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

#### *Proteinurie*

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

#### *Hypersenzitivita/angioedém*

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

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

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

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

#### *Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů*

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

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

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

#### *Desensibilizace*

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

#### *Selhání jater*

U pacientů s poruchou funkce jater se mohou objevit vysoké koncentrace fosinoprilu v plasmě. ACE inhibitory jsou velmi vzácně spojovány s výskytem syndromu, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a progreduje do fulminantní nekrózy, někdy končící fatálně. Mechanismus vzniku tohoto syndromu není znám. Pacienti léčení fosinoprilem, u nichž se objeví žloutenka nebo výrazné zvýšení hodnot jaterních enzymů, by měli fosinopril vysadit a měli by být odpovídajícím způsobem sledováni.

#### *Neutropenie/ agranulocytóza*

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

#### *Rasa*

Stejně jako ostatní ACE inhibitory může být fosinopril méně účinný na snížení krevního tlaku u

pacientů černé pleti než u bělochů, což je vysvětlováno vyšší prevalencí nízkých hladin reninu v černošské populaci.

#### *Kašel*

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

#### *Operace/ anestézie*

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

#### *Hyperkalémie*

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

#### *Pacienti s diabetem*

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

#### *Lithium*

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

#### *Těhotenství*

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

### ***Hydrochlorothiazid***

#### *Zhoršená funkce ledvin*

U pacientů s onemocněním ledvin mohou thiazidy urychlit výskyt azotemie. U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin se mohou projevit kumulativní účinky léčby. Pokud dojde k progresi postižení ledvin charakterizované zvýšením nebílkovinného dusíku, pak je nutné pečlivě léčbu posoudit a zvážit, zda ji neukončit (viz bod 4.3).

#### *Zhoršená funkce jater*

Opatrně by se thiazidové přípravky měly používat u pacientů s poruchou jaterních funkcí nebo s progresivním jaterním onemocněním, neboť i mírné výkyvy rovnováhy tekutin a elektrolytů mohou vyvolat jaterní koma (vid bod 4.3).

#### *Metabolické a endokrinní účinky*

Léčba thiazidy může snižovat toleranci glukózy. U diabetiků může být nutná úprava dávkování insulinu nebo hypoglykemik podávaných per os. Během léčby thiazidem se může projevit latentní diabetes mellitus.

Diuretická léčba thiazidem souvisí se zvýšenou hladinou cholesterolu a triglyceridů. U některých pacientů léčených thiazidovými diuretiky se může vyskytnout hyperurikémie nebo zjevná dna.

#### *Porucha bilance elektrolytů*

Stejně jako u kteréhokoliv jiného pacienta léčeného diuretiky by se ve vhodných odstupech měly měřit hladiny elektrolytů v séru.

Thiazidy včetně hydrochlorothiazidu mohou vést k nerovnováze tekutin a elektrolytů (hypokalémii, hyponatrémii a hypochloremické alkalóze). Varovnými příznaky takové nerovnováhy tekutin a elektrolytů je sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, myalgie nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie a gastrointestinální poruchy (např. nevolnost a zvracení).

Ačkoliv se po použití thiazidových diuretik může vyvinout hypokalémie, souběžné použití fosinoprilu může vést k jejímu oslabení. Nebezpečí hypokalémie je největší u pacientů s cirhózou jater, u pacientů s rychlou diurézou, pacientů s nedostatečným příjmem elektrolytů per os a u pacientů, kteří se současně léčí kortikosteroidy nebo ACTH (viz bod 4.5).

V teplém počasí se u pacientů s edémem může vyskytnout hyponatrémie. Nedostatek chloridů je obecně mírný a nevyžaduje žádnou léčbu.

Thiazidy mohou redukovat vylučování vápníku močí a vyvolávat intermitentní lehké zvýšení sérové hladiny vápníku i při absenci známých poruch metabolismu vápníku. Zjevné nadměrné množství kalcia v krvi může svědčit o latentní hyperparatyreóze. Thiazidy by měly být vysazeny před ověřením funkce příštítných tělísek. O thiazidech je známo, že zvyšují vylučování hořčičku ledvinami, což může vést k hypomagnezémii.

#### *Další faktory*

Reakce z přecitlivělosti mohou vznikat u pacientů s předchozí anamnézou alergického nebo bronchiálního astmatu či bez něj. Je známa možnost zhoršení nebo aktivizace systémového lupus erythematoses.

#### ***Kombinace fosinopril/hydrochlorothiazid***

##### *Nebezpečí hypokalémie*

Kombinace ACE inhibitoru a diuretika nešetřícího draslík nevylučuje možnost hypokalémie. Je nutné pravidelně sledovat hladiny draslíku v plazmě.

##### *Lithium*

Kombinace lithia a přípravku Monace Combi 20 mg/12,5 mg se obecně nedoporučuje z důvodu zvýšení rizika toxicity lithia (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácným dědičným postižením intolerance galaktózy, deficitem Lappovy laktázy nebo se špatným vstřebáváním glukózy a galaktózy by tento přípravek užívat neměli.

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

## Fosinopril

### *Diuretika*

Jestliže k léčbě fosinoprilem přidáme diuretikum, dosáhneme aditivního antihypertenzivního účinku.

U pacientů již léčených diuretiky a zvláště těch, u nichž byla léčba diuretikem zahájena nedávno, může občas docházet k přílišnému poklesu krevního tlaku při přidání fosinoprilu. Možnost symptomatické hypotenze způsobené fosinopriem lze minimalizovat vysazením diuretika před zahájením podávání fosinoprilu. (viz bod 4.2 a 4.4).

*Doplňky draslíku, draslík-šetřící diuretika, náhražky solí obsahujících draslík nebo jiné léčivé přípravky vyvolávající zvýšení sérového draslíku (např. heparin) (viz bod 4.4).*

Ačkoliv v klinických pokusech zůstávaly obvykle hladiny sérového draslíku v rozpětí normálních hodnot, hyperkalémie se u některých pacientů objevila. Rizikové faktory pro rozvoj hyperkalémie zahrnují zhoršenou funkci ledvin, diabetes mellitus a souběžné podání diuretik šetřících draslík (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), draslíkové doplňky, náhražky solí obsahujících draslík nebo jiné léčivé přípravky vyvolávající zvýšení sérového draslíku (např. heparin). Použití výše uvedených přípravků, a to zvláště u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, může vést k výraznému zvýšení draslíku v séru.

Při podání fosinoprilu s diuretikem uvolňujícím draslík lze oslabit hypokalémii vyvolanou diuretikem.

### *Lithium*

Reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicita byly hlášeny při souběžném podávání lithia a ACE inhibitorů. Souběžné podávání thiazidových diuretik může zvyšovat riziko toxicity lithia a zvyšovat již vysokou toxicitu lithia ve spojení s ACE inhibitory.

Souběžné podávání fosinoprilu a lithia se nedoporučuje a pokud je nezbytné, pak je třeba pečlivě monitorovat hladiny lithia.

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

### *Jiná antihypertenziva*

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

### *Tricyklická antidepresiva/ antipsychotika/ anestetika*

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

### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika mohou redukovat antihypertenzivní účinky ACE inhibitorů.

### *Antidiabetika*

Epidemiologické studie ukázaly, že souběžné podání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzulín,

perorální hypoglykemika) může zvýšit jejich hypoglykemizující účinek s rizikem vzniku hypoglykémie. Tento fenomén se častěji objevoval v průběhu prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

*Acetylsalicylová kyselina, trombolytika, betablokátory, nitráty*

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

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

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

*Alkohol*

Alkohol zvyšuje hypotenzivní účinky fosinoprilu.

*Antacida*

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

*Laboratorní interakce*

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

Ve farmakokinetických studiích s nifedipinem, propranololem, cimetidinem, digoxinem, metoklopramidem, propantelinem a warfarinem nebyla biologická dostupnost fosinoprilátu ovlivněna.

*Hydrochlorothiazid*

*Alkohol, barbituráty and narkotická analgetika*

Může vzniknout orthostatická hypotenze.

*Amfotericin B (parenterální), carbenoxolon, kortikosteroidy, kortikotropin (ACTH) nebo stimulační laxativa*

Hydrochlorothiazid může prohloubit poruchy rovnováhy elektrolytů hlavně hypokalémii.

*Látky snižující krevní cukr (perorální látky a inzulín)*

Může být nutné snížení dávky (viz bod 4.4).

*Soli vápníku a vitamin D*

Při souběžném podání s tiazidovými diuretiky se mohou vyskytnout zvýšené sérové hladiny kalcia vyvolané nižším vylučováním.

*Cholestyraminová pryskyřice a kolestipol*

Tyto látky mohou snižovat nebo zpomalovat absorpci hydrochlorothiazidu. Sulfonamidová diuretika by se měla užívat minimálně jednu hodinu před nebo 4-6 hodiny po jejich podání.

*Presorické aminy (např. epinefrin)*

Případně snížené reakce na vasopresorické látky, ale ne v takovém rozsahu, které by zamezily jejich použití a priori.

*Cytostatika (např. cyklofosamid, fluorouracil, methotrexát)*

Zvýšená toxicita pro kostní dřeň (zejména granulocytopenie) v důsledku sníženého renálního vylučování těchto cytotoxických látek způsobeného hydrochlorothiazidem.

*Protidnavé přípravky (např. alopurinol, benzbromaron)*

Dávky léků při onemocnění dnou musejí být zvýšeny, protože podávání hydrochlorothiazidu vede ke zvýšení hladiny kyseliny močové.

*Látky odpovědné za torsades de pointes*

Vzhledem k nebezpečí hypokalémie je nutná opatrnost při současném podávání hydrochlorothiazidu s látkami odpovědnými za torsades de pointes např. některá antiarytmika, antipsychotika a jiné látky, o nichž je známo, že torsades de pointes vyvolávají.

*Nedepolarizující svalová relaxancia*

Účinek turbokurarinu by se mohl podáním thiazidu zesílit.

*Klinická chemie*

Hydrochlorothiazid může způsobit diagnostické rušení bentiromidového testu. Thiazidy mohou snižovat sérové PBI (bílkoviny vážící se na jód) hladiny bez známek narušení funkce štítné žlázy.

*Kombinace fosinoprilu a hydrochlorothiazidu*

*Doplňky draslíku a draslík-šetřící diuretika*

ACE inhibitory snižují ztráty draslíku vyvolané diuretiky. Kalium-šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky draslíku nebo doplňky solí obsahující draslík-mohou výrazně zvýšit hladinu draslíku v séru, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Je-li současně použito indikováno z důvodu prokázané hypokalémie, musí být používán s opatrností při častém monitorování draslíku v séru (viz bod 4.4).

*Lithium*

Reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a jeho toxicity byly zaznamenány při současném podávání lithia s ACE inhibitory. Současné použití thiazidových diuretik může zvýšit již tak vysoké riziko toxicity lithia s ACE inhibitory. Kombinace fosinoprilu sodíku a hydrochlorothiazidu s lithiem se nedoporučuje, a pečlivé sledování hladin lithia v séru by mělo být provedeno v případě, že kombinace jeví jako nezbytná.

*Trimethoprim*

Současné podávání inhibitorů ACE a thiazidy s trimethoprimem zvyšuje riziko hyperkalémie.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### **Těhotenství**

Použití ACE inhibitorů není doporučeno během prvního trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Použití ACE inhibitorů je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství (viz body 4.3 a 4.4).

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

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

Při expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství se doporučuje kontrola renální funkce a lebky plodu ultrazvukem. Děti, jejichž matky užívaly ACE inhibitory, by měly být pečlivě pozorovány pro možnou hypotenzi (viz bod 4.3 a 4.4).

K dispozici jsou jen omezené zkušenosti s hydrochlorothiazidem v průběhu těhotenství, zejména během prvního trimestru. Studie na zvířatech jsou nedostatečné. Hydrochlorothiazid prochází placentou. Na základě farmakologického mechanismu působení hydrochlorothiazidu jeho použití během druhého a třetího trimestru může ohrozit fetální-placentární perfúzi, a může způsobit fetální a neonatální účinky, jako je žloutenka, poruchy rovnováhy elektrolytu a trombocytopenii. Hydrochlorothiazid by neměl být používán pro léčbu gestačního edému, gestační hypertenze nebo praeeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze a bez příznivého vlivu na průběh těchto onemocnění. Hydrochlorothiazid by neměl být používán pro léčbu esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy žádná jiná léčba není vhodná.

#### Kojení

Obě látky, tj. fosinoprilát a hydrochlorothiazid, jsou vylučovány do mateřského mléka. Jestliže kojící matky užívají thiazidové přípravky, může u nich dojít ke snížení produkce mléka nebo dokonce jejímu úplnému zastavení. Zjištěna byla také zvýšená citlivost na sulfonamidové deriváty, hypokalémie a jádrový ikterus.

Vzhledem k potenciálním závažným nežádoucím reakcím kojenců na obě léčivé látky je nutné rozhodnout, zda se přeruší kojení, nebo zda se po posouzení důležitosti léčby pro matku tato léčba vysadí.

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

Přípravek Monace Combi 20 mg/12,5 mg má malé nebo mírné účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

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

#### 4.8 Nežádoucí účinky

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Nežádoucí účinky jsou uvedeny odděleně pro fosinopril a pro hydrochlorothiazid.

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

### Fosinopril

**Nežádoucí účinky hlášené v průběhu léčby fosinoprilu jsou obvykle mírné a přechodné.**

#### *Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté: přechodné snížení hemoglobinu, snížení hematokritu  
Vzácné: přechodná anémie, eozinofilie, leukopenie, lymfadenopatie, neutropenie, trombocytopenie  
Velmi vzácné: agranulocytóza

#### *Poruchy metabolismu a výživy*

Méně časté: poruchy chuti, dna, hyperkalémie

#### *Psychiatrické poruchy*

Méně časté: deprese, zmatenost

#### *Poruchy nervového systému*

Časté: závratě, bolesti hlavy

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

Vzácné: poruchy řeči a paměti, dezorientace

#### *Poruchy oka*

Méně časté: vizuální poruchy

#### *Poruchy ucha a labyrintu*

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

#### *Srdeční poruchy*

Časté: tachykardie

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

#### *Cévní poruchy*

Časté: hypotenze, ortostatická hypotenze

Méně časté: hypertenze, šok, přechodná ischemie

Vzácné: návaly, výrony, periferní cévní onemocnění

#### *Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Časté: kašel

Méně časté: dušnost, rýma, sinusitida, tracheobronchitida

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

#### *Gastrointestinální poruchy*

- Časté: nauzea, zvracení, průjem  
Méně časté: zácpa, sucho v ústech, plynatost  
Vzácné: ústní léze, pankreatitida, otok jazyka, nadýmání, dysfagie  
Velmi vzácné: intestinální angioedém, (sub) ileus

#### *Poruchy jater a žlučových cest*

- Vzácné: hepatitida  
Velmi vzácné: selhání jater

#### *Poruchy kůže a podkožní tkáně*

- Časté: vyrážka, angioedém, dermatitida  
Méně časté: hyperhydrosa, svědění, kopřivka  
Vzácné: ekchymosa

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

#### *Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně*

- Méně časté: myalgie  
Vzácné: artritida

#### *Poruchy ledvin a močových cest*

- Méně časté: selhání ledvin, proteinurie  
Vzácné: onemocnění prostaty  
Velmi vzácné: akutní selhání ledvin

#### *Poruchy reprodukčního systému a prsu*

- Méně časté: sexuální dysfunkce

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

- Časté: bolest na hrudníku nekardiálního původu, slabost  
Méně časté: horečka, periferní otoky, náhlé úmrtí, torakální bolest  
Vzácné: slabost jedné končetiny

#### *Vícenásobná vyšetření*

- Časté: vzestup alkalické fosfatázy, bilirubinu, LDH a transamináz  
Méně časté: zvýšení tělesné hmotnosti, zvýšení krevní močoviny a sérového kreatininu, hyperkalémie  
Vzácné: mírné zvýšení hemoglobinu, hyponatrémie

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

#### *Hydrochlorothiazid*

#### *Infekce a parazitární onemocnění*

- Méně časté: Sialadenitida

*Poruchy krve a lymfatického systému*

Méně časté: trombocytopenie,

Vzácné: leukopenie, útlum kostní dřeně

Velmi vzácné: neutropenie/agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie

*Poruchy metabolismu a výživy*

Časté: nerovnováha elektrolytů (včetně hyponatrémie a hypokalémie), hyperurikémie, hyperglykémie, glykosurie, zvýšené hodnoty cholesterolu a triglyceridů

Méně časté: anorexie

*Psychiatrické poruchy*

Méně časté: poruchy spánku, deprese

Vzácné: neklid

*Poruchy nervového systému*

Méně časté: parestézie, ztráta chuti k jídlu

Vzácné: mdloby

*Oční poruchy*

Vzácné: xantopsie (žluté vidění), přechodně rozmazané vidění

*Ušní poruchy*

Méně časté: závratě

*Srdeční poruchy*

Méně časté: ortostatická hypotenze, srdeční arytmie

*Cévní poruchy*

Vzácné: nekrotizující angiitida (vaskulitida, kožní vaskulitida)

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy*

Vzácné: respirační útlum (včetně pneumonitidy a plicního edému)

*Gastrointestinální poruchy*

Méně časté: podrážděný žaludek, průjem, zácpa

Vzácné: pankreatitida

*Poruchy jater a žlučových cest*

Vzácné: žloutenka (intrahepatální cholestatická žloutenka)

*Poruchy kůže a podkoží*

Vzácné: fotosensibilizace, vyrážky, kopřivka, anafylaktické reakce, toxická epidermální nekrolýza

Velmi vzácné: reakce připomínající kožní postižení lupus erythematosus, reaktivace kožního postižení lupus erythematosus

*Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně*

Méně časté: svalové křeče

*Poruchy ledvin a močových cest*

Vzácné: dysfunkce ledvin, intersticiální nefritida

*Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání*

Méně časté: celková slabost

Vzácné: horečka

#### **4.9 Předávkování**

Příznaky předávkování s ACE inhibitory mohou zahrnovat zvýšenou diurézu, pokles krevního tlaku, oběhový šok, nerovnováhu elektrolytů, selhání ledvin, hyperventilaci, tachykardii, palpítace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel. Předávkování by mělo být léčeno intravenózním podáváním fyziologického roztoku.

Pacient by měl být pod pečlivým pozorováním, nejlépe na oddělení intenzivní péče. Mělo by být prováděno časté monitorování sérových elektrolytů a kreatininu. Léčba by měla zahrnovat opatření k zabránění absorpce léčiva (tj. výplach žaludku, podání adsorbentů a síranu sodného do 30 minut po příjmu) a jeho urychleného odstranění z organismu v případě, že k předávkování došlo nedávno.

Pokud nastane hypotenze, pacient by měl být umístěn na zádech se zdviženýma nohama a ihned by mělo být zahájeno nitrožilní podání solí a tekutin. Léčbu angiotenzinem II je třeba zvážit. Bradykardie a výrazné vagové reakce by měly být léčeny atropinem. Lze zvážit v rámci ošetření uplatnění kardiostimulátoru. Fosinoprilát nelze odstranit hemodialýzou.

### **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a diuretika, ATC kód: C09BA09

Přípravek Monace Combi 20mg/12,5 mg představuje fixní kombinaci ACE inhibitoru fosinoprilu a diuretika hydrochlorothiazidu. Současné podávání fosinoprilu a hydrochlorothiazidu vede k většímu snížení krevního tlaku než u monoterapie s některou z těchto látek. Fosinopril, stejně jako ostatní ACE inhibitory, může zabránit úbytku draslíku vyvolaného hydrochlorothiazidem.

#### *Fosinopril*

##### *Mechanismus účinku*

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

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

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

### *Farmakodynamika*

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

Účinky fosinoprilu a thiazidových diuretik jsou aditivní.

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

### Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum a antihypertenzní látka, která zvyšuje aktivitu reninu v plazmě. Hydrochlorothiazid snižuje reabsorpci elektrolytů v distální kanálcích ledvin a zvyšuje vylučování sodíku, chloridu, draslíku, hořčíku, bikarbonátu a vody. Vylučování vápníku může být sníženo. Současné podávání fosinoprilu a hydrochlorothiazidu vyvolá větší snížení krevního tlaku než tyto látky podané samostatně v monoterapii.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Souběžné podání fosinoprilu s hydrochlorothiazidem nemá na farmakokinetické ukazatele samostatných látek téměř žádný nebo vůbec žádný vliv.

### Fosinopril

#### *Vstřebávání:*

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

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

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

#### *Distribuce*

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

#### *Metabolismus*

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

#### *Vylučování*

Po i.v. podání se fosinopril eliminuje ve stejné intenzitě játry i ledvinami. U hypertoniků s

normální funkcí jater a ledvin byl při opakovaném podávání fosinoprilu efektivní poločas pro akumulaci fosinoprilátu 11,5 hodin, u pacientů se srdečním selháním 14 hodin.

#### *Zvláštní skupiny pacientů*

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

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

#### Hydrochlorothiazid:

Biologická dostupnost je 60 – 80%. Diuretický účinek se projeví do 2 hodin po podané dávce a je nejvyšší po cca 4 hodinách. Účinek přetrvává přibližně po dobu 6 - 12 hodin. Hydrochlorothiazid se vylučuje v nezměněné formě ledvinami. Jeho poločas v plazmě je 5 - 15 hodin.

Poločas hydrochlorothiazidu je prodloužen u pacientů s poruchou funkce ledvin.

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

Opakované studie farmakologické bezpečnosti, obecné toxicity, genotoxicity, kancerogenity a vlivu na reprodukci neprokázaly žádné zvláštní riziko u lidí. Studie genotoxicity a kancerogenity provedené s kombinací fosinoprilu a hydrochlorothiazidu nebyly provedeny. Studie toxických účinků kombinace na reprodukci potkanů neukázaly žádné negativní účinky na plodnost nebo na reprodukční schopnosti ani teratogenitu. ACE inhibitory mohou být příčinou poškození plodu (poškození nebo úmrtí plodu), pokud je podáván během druhého a třetího trimestru.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy, předbobtnalý kukuřičný škrob, sodná sůl kroskarmelosy, glycerol-dibehenát, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172).

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

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

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

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

Blistr (Al/Al).

Velikost balení: 10, 20, 28, 30, 50, 98 a 100 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

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

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

58/341/10-C

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

28.4.2010

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28.4.2010