

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 se známým účinkem:

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 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

Dávkování

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

Obvyklá dávka je jedna tableta přípravku Monace Combi jednou denně. Dávka by měla být užívána přibližně ve stejnou denní dobu.

Předchozí diuretická léčba

Po první dávce přípravku Monace Combi 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. Pokud to není možné, léčba by měla být zahájena podáváním fosinoprilu 5 mg v monoterapii.

Zhoršená funkce ledvin

U pacientů s mírným až středním postižením funkce ledvin (clearance kreatininu > 30 ml/min, sérový kreatinin zhruba ≤ 3 mg/dl nebo 265 μmol/l) je doporučována obvyklá dávka fosinoprilu sodného/HCTZ. Nicméně, fosinopril sodný/HCTZ není doporučen u pacientů s těžkým postižením funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min), kde jsou preferována samotná diuretika před thiazidy.

Zhoršená funkce jater

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

Starší pacienti (>65 let)

U starších pacientů není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Přípravek Monace Combi není vhodný pro děti a dospívající z důvodu nedostatečných údajů o jeho bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Perorální podání.

Vstřebávání není ovlivněno současným příjmem potravy.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku fosinopril nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na jiné ACE inhibitory.
- Hypersenzitivita na léčivou látku hydrochlorothiazid nebo na deriváty sulfonamidů.
- Těžké postižení funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání Monace Combi s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (viz body 4.5 a 5.1)
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Fosinopril sodný/HCTZ nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).

Reakce z přecitlivělosti jsou pravděpodobnější u pacientů s alergií nebo bronchiálním astmatem v anamnéze.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Bylo prokázáno, že současné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního

selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1). Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Hypotenze

Fosinopril může způsobovat symptomatickou hypotenzi; tato se vyskytuje vzácně, je pravděpodobnější v případě, že pacient má objemovou depleci a/nebo depleci solí jako důsledek diuretické léčby, neslané diety, po dialýze, průjmu nebo zvracení. Objemová deplece a/nebo deplece solí by měla být korigována před zahájením léčby fosinoprilem sodným/HCTZ.

U pacientů s městnavým srdečním selháním, s nebo bez poškození funkce ledvin, může léčba ACE inhibitory způsobit excesivní hypotenzi, která může být spojena s oligurií, azotémií, a vzácně s akutním renálním selháním a smrtí. U těchto pacientů by léčba fosinoprilem sodným/HCTZ měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem. Pacienti by měli být sledováni během prvních dvou týdnů léčby a vždy při zvyšování dávky.

Thiazidy mohou potencovat působení ostatních hypertenziv. Navíc může být u pacientů po sympatektomii zvýšen antihypertenzivní účinek thiazidových diuretik.

Poškození renálních funkcí

Fosinopril sodný/HCTZ by měl být užíván s opatrností u pacientů se závažným poškozením funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min/1,73 m²). U pacientů s poškozenou funkcí ledvin se může projevit kumulativní efekt HCTZ a precipitace azotémie spojené s HCTZ. Také se jako důsledek inhibice renin-angiotensin-aldosteronového systému fosinoprilem mohou vyskytnout změny funkce ledvin u citlivých jedinců.

U některých hypertenzivních pacientů *se stenozou renální arterie u jedné nebo obou ledvin* se mohou vyskytnout během léčby ACE inhibitory zvýšení hodnot dusíku krevní močoviny a sérového kreatininu. Tato zvýšení jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby. U těchto pacientů by měla být funkce ledvin monitorována během prvních několika týdnů léčby.

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 dusíku krevní močoviny a sérového kreatininu, které bylo obvykle mírné nebo přechodné. Pravděpodobněji se tento nálezný objev vyskytuje u pacientů s poruchou funkce ledvin v anamnéze. Může být požadováno snížení dávek fosinoprilu sodného/HCTZ.

Proteinurie

U pacientů s preexistujícím renálním poškozením se proteinurie vyskytuje zřídka. Při klinicky relevantní proteinurii (vyšší než 1 g/den) lze fosinopril používat pouze po velmi kritickém vyhodnocení přínosů a rizik a při pravidelném monitorování klinických a laboratorních chemických parametrů.

Hypersenzitivita/angioedém

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitřilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitřilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin

po poslední dávce fosinoprilu sodného/HCTZ. Léčbu fosinoprilem sodným nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

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

Hlava a krk/angioedém

Angioedém byl pozorován u pacientů léčených ACE inhibitory, včetně fosinoprilu sodného. Pokud angioedém zahrnuje jazyk, glotis nebo larynx, může se vyskytnout obstrukce dýchacích cest, která může být fatální. Okamžitě by měla být zahájena první pomoc. Otok omezený na obličej, sliznice úst, rty a končetiny se obvykle vyřeší po vysazení fosinoprilu; v některých případech vyžaduje lékařskou pomoc.

Intestinální angioedém

Intestinální angioedém byl u pacientů léčených ACE inhibitory hlášen vzácně. Tito pacienti vykazovali bolest břicha (s nebo bez nauzey nebo zvracení); v některých případech zde existovala předchozí zkušenost s angioedémem obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován metodami zahrnujícími CT břicha nebo ultrazvuk, nebo při chirurgickém zákroku, a symptomy vymizely po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém by měl být zahrnut do diferenciální diagnózy pacientů léčených ACE inhibitory s bolestí břicha.

Inhibitory ACE způsobující angioedém byly hlášeny ve větším počtu případů u pacientů s černou pleť než u pacientů s jinou barvou pleti. U pacientů s angioedémem nesouvisejícím s léčbou inhibitory ACE v anamnéze může být při podání inhibitoru ACE riziko angioedému vyšší.

Anafylaktoidní reakce během expozice vysokoprůtokové dialýzy/aferézy lipoproteinů

Anafylaktoidní reakce byly hlášeny u pacientů hemodialyzovaných za použití vysokoprůtokových dialyzačních membrán léčených ACE inhibitory. Anafylaktoidní reakce byly také hlášeny u pacientů podstupujících nízkohustotní aferézu lipoproteinů s absorpcí dextran-sulfátu. Pro tyto pacienty je doporučeno používat jiné typy dialyzačních membrán nebo jiné skupiny medikace.

Anafylaktoidní reakce během desensibilizace

U dvou pacientů, kterým byly ACE inhibitory, enalapril, podávány v průběhu desenzibilizační léčby, život ohrožující anafylaktoidní reakce přetrvávaly. U stejných pacientů se těmito reakcím zabránilo dočasným vysazením ACE inhibitoru, ale tyto reakce se znovu objevily po opětovném nasazení. Proto je třeba pacientům podstupujícím takovou desenzibilizační léčbu a léčeným ACE inhibitory věnovat pozornost.

Poškození funkce jater

Fosinopril sodný/HCTZ by měl být užíván s opatrností u pacientů s poškozenou funkcí jater nebo progresivním onemocněním jater, protože malé změny tekutin a elektrolytové rovnováhy mohou vyústit v jaterní koma. U pacientů s poškozenou funkcí jater může dojít k rozvoji zvýšené plazmatické hladiny fosinoprilu. Ve studii s pacienty s alkoholickou nebo jaterní cirhózou byla snížena zřejmá celková clearance fosinoprilátu a plazma AUC byla přibližně zdvojnásobena.

Selhání jater

ACE inhibitory jsou vzácně spojovány s výskytem syndromu, který začíná cholestatickou žloutenkou a progreduje do fulminantní nekrózy a někdy do smrti. 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

Bylo hlášeno, že ACE inhibitory vzácně způsobují agranulocytózu a úbytek kostní dřeně; toto se vyskytuje častěji u pacientů s renálním poškozením, zejména u těch, kteří také trpí kolagenózami, jako např. systémový lupus erythematoses nebo sklerodermie. U těchto pacientů by měl být zvážen monitoring počtu bílých krvinek. Také bylo hlášeno, že thiazidová diuretika mohou vzácně způsobit agranulocytózu a úbytek kostní dřeně.

Kašel

Při léčbě ACE inhibitory, včetně fosinoprilu, 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 chirurgický zákrok nebo v průběhu anestézie s přípravky vyvolávajícími hypotenzi, může fosinopril zvýšit hypotenzi odpověď.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí nebyla hodnocena.

Geriatrická populace

Mezi pacienty užívajícími fosinopril/HCTZ v klinických studiích bylo 20% ve věku 65 až 75 let. Rozdíly v účinnosti nebyly pozorovány u těchto a mladších pacientů; nicméně nelze vyloučit větší citlivost u některých starších jedinců.

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).

Fetální/neonatální morbidita a mortalita

Pokud se ACE inhibitory užívají během těhotenství, mohou způsobit poškození a dokonce smrt vyvíjejícího se plodu.

Metabolické a endokrinní účinky

Může se vyskytnout hyperurikémie, a u některých pacientů, kteří dostávají léčbu thiazidem, může být vyvolán akutní zánět dny. U diabetických pacientů může být změněna potřeba inzulínu a během podávání thiazidu se může objevit latentní diabetes mellitus. Diuretická léčba thiazidem může být spojena se zvýšenou hladinou cholesterolu a triglyceridů.

Bilance elektrolytů

Ve vhodných odstupech by měly být měřeny hladiny elektrolytů v séru, aby byla detekována možná elektrolytová nerovnováha.

Thiazidy včetně HCTZ mohou vést k nerovnováze tekutin a elektrolytů (hypokalémii, hyponatrémii a hypochloremické alkalóze). Pacienti by měli být pravidelně sledováni pro klinické známky nebo symptomy nerovnováhy tekutin a elektrolytů, jako je sucho v ústech, žízeň, slabost, letargie, ospalost, neklid, myalgie nebo křeče, svalová únava, hypotenze, oligurie, tachykardie, nevolnost a zvracení.

Ačkoliv se při použití thiazidových diuretik může vyvinout hypokalémie, zejména při diuréze nebo v přítomnosti těžké cirhózy, souběžné použití fosinoprilu ji zeslabuje. Samotný vliv fosinoprilu sodného/HCTZ může hladinu draslíku v krvi zvýšit, snížit, nebo ponechat beze změny.

Nedostatek chloridů je obecně mírný a obvykle nevyžaduje žádnou léčbu.

Vylučování vápníku močí je thiazidy snižováno. U několika pacientů, kteří podstupovali prodlouženou léčbu thiazidy byly pozorovány patologické změny příštítných tělísek s hyperkalcémií a hypofosfatémií. Časté komplikace při hyperparathyroidismu, jako např. renální lithiáza, kostní resorpce a peptický vřed nebyly pozorovány. Thiazidy by měly být vysazeny před ověřením funkce příštítných tělísek. O thiazidech je známo, že zvyšují vylučování hořčičku ledvinami, což může vést k hypomagnezémii.

Sérové kalium

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

Systémový lupus erythematoses

Bylo hlášeno, že thiazidová diuretika způsobují zhoršení nebo aktivizaci systémového lupus erythematoses.

Nemelanomové kožní nádory

Ve dvou epidemiologických studiích vycházejících z Dánského národního registru karcinomů bylo se zvyšující se kumulativní dávkou hydrochlorothiazidu (HCTZ) pozorováno zvýšené riziko nemelanomových kožních nádorů (NMSC - non-melanoma skin cancer) [bazaliomy čili bazocelulární karcinomy (BCC - basal cell carcinoma) a spinaliomy čili skvamocelulární dlaždicobuněčné karcinomy (SCC - squamous cell carcinoma)]. Příčinou vzniku NMSC by případně mohla být fotoaktivita HCTZ.

Pacienti užívající HCTZ mají být poučeni o riziku NMSC a mají dostat doporučení, aby si pravidelně kontrolovali, zda se jim na kůži neobjevily nové léze, a aby o každé podezřelé kožní lézi okamžitě informovali lékaře. Z důvodu minimalizace rizika vzniku kožního nádoru pacientům mají být doporučena možná preventivní opatření, jako je omezení expozice slunečnímu a ultrafialovému záření a v případě expozice odpovídající ochrana. Podezřelé kožní léze mají být okamžitě prozkoumány, případně včetně histologického vyšetření vzorku tkáně. Užívání HCTZ má být rovněž opětovně posouzeno u pacientů, kteří v minulosti prodělali NMSC (viz též bod 4.8).

Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem:

Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosynkratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti očí a obvykle se

objevují v průběhu hodin až týdnů po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejším vysazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergie na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze.

Lithium

Kombinace přípravku Monace Combi s lithiem se nedoporučuje z důvodu potenciální intoxikace lithiem (viz bod 4.5).

Akutní respirační toxicita

Po užití hydrochlorothiazidu byly hlášeny velmi vzácné závažné případy akutní respirační toxicity, včetně syndromu akutní respirační tísně (ARDS). Plicní edém se obvykle projevuje v průběhu několika minut až hodin po podání hydrochlorothiazidu. Při nástupu jsou příznaky dušnost, horečka, zhoršení funkce plic a hypotenze. V případě podezření na diagnózu ARDS je třeba přípravek Monace Combi vysadit a podat vhodnou léčbu. Hydrochlorothiazid nemá být podáván pacientům, u kterých se již dříve po užití hydrochlorothiazidu vyskytl ARDS.

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

Léky zvyšující riziko angioedému

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

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

Inhibitory endogenní syntézy prostaglandinu

U některých pacientů mohou tyto látky snižovat účinek diuretik. Bylo také hlášeno, že indomethacin snižuje antihypertenzní účinek jiných ACE inhibitorů, zejména v případech nízké reninové hypertenze. Jiné nesteroidní protizánětlivé látky (např. aspirin) mohou mít podobný účinek.

Jiná diuretická a antihypertenziva léčba

Thiazidová složka fosinoprilu sodného/HCTZ může zesilovat působení jiných antihypertenzních léčiv, zejména gangliových nebo periferních adrenergických blokátorů. HCTZ může působit s diazoxidem; měla by být sledována hladina glukózy, hladiny kyseliny močové v séru a tlak krve.

Antacida

Antacida (hydroxid hlinitý, hydroxid hořečnatý a simetikon) mohou snížit vstřebávání fosinoprilu sodného/HCTZ. Proto by tyto léčivé přípravky měly být užívány v dvouhodinovém odstupu.

Alkohol, barbituráty a narkotická analgetika

Může vzniknout orthostatická hypotenze vyvolaná thiazidovými diuretiky.

Antidiabetika (perorální látky a inzulín)

Thiazidy mohou zvyšovat hladiny glukózy v krvi; proto může být nutná úprava dávkování antidiabetik (viz bod 4.4).

Soli vápníku

Thiazidová diuretika zvyšují sérové hladiny kalcia vyvolané nižším vylučováním. Musí-li být kalcium podáváno, měly by být monitorovány hladiny kalcia a případně upraveno dávkování kalcia.

Cholestyraminová pryskyřice a kolestipol

Mohou snižovat nebo zpomalovat absorpci HCTZ. Thiazidová diuretika by se měla užívat minimálně jednu hodinu před nebo čtyři až šest hodin po těchto lécích.

Protidnavé přípravky

Může být nutná úprava dávkování léků při onemocnění dnou, protože HCTZ může zvyšovat hladinu kyseliny močové. Může být nutné zvýšené dávkování probenecidu nebo sulfinpyrazonu.

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

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

Cyklosporin

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

Heparin

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

Lithium

Zvýšení sérových hladin lithia a riziko toxicity lithia byly zaznamenány u pacientů léčených ACE inhibitory a/nebo diuretiky současně s lithiem. Kombinace fosinoprilu sodného/HCTZ a lithia by měla být podávána s opatrností, a je doporučeno časté sledování hladin lithia v séru.

Přípravky užívané při chirurgickém zákroku

Účinek nedepolarizujících myorelaxans, preanestetik a anestetik používaných při chirurgickém zákroku (např. tubokurarin-chlorid a gallamin-triethjodid) může být zvýšen HCTZ; může být vyžadována úprava dávky. Měla by být monitorována nerovnováha tekutin a elektrolytů, a pokud je to vhodné, upravena před zákrokem. Pozornost by měla být věnována pacientům užívajícím fosinopril sodný/HCTZ a presorické látky (např. norepinefrin) a podstupujícím chirurgický zákrok. Preanestetika a anestetika by měla být podávána ve snížených dávkách, a pokud je to možné, léčba HCTZ by měla být přerušena jeden týden před zákrokem.

Interference se sérologickým testováním

Fosinopril sodný/HCTZ může způsobit falešně nízká měření hladin digoxinu v séru při použití testů využívajících metod absorpce aktivního uhlí. Místo toho mohou být použity testy využívající metody "antibody coated-tube". Léčba fosinoprilem sodným/HCTZ by měla být přerušena několik dní před provedením testů na funkci příštítných tělísek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Fosinopril

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).

Hydrochlorothiazid

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 nemá být používán pro léčbu gestačního edému, gestační hypertenze nebo praeklampsie vzhledem k riziku snížení objemu plazmy a placentární hypoperfúze a bez příznivého vlivu na průběh těchto onemocnění.

Hydrochlorothiazid nemá být používán pro léčbu esenciální hypertenze u těhotných žen s výjimkou vzácných situací, kdy žádná jiná léčba není vhodná.

Kojení

Fosinopril

Z důvodu velmi omezených informací týkajících se používání fosinoprilu během kojení není Monace Combi doporučeno a během kojení je preferována alternativní léčba s lépe určeným bezpečnostním profilem, zejména při kojení novorozence nebo předčasně narozeného dítěte.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je v malém množství vylučován do mateřského mléka. Thiazidy ve vysokých dávkách způsobujících intenzivní diurézu mohou zpomalovat tvorbu mléka. Použití Monace Combi během kojení není doporučeno. Pokud je Monace Combi užíváno během kojení, dávky by měly být nastaveny na co nejnižší možné hodnoty.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie účinku na řízení a obsluhu strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle systému orgánové klasifikace MedDRA terminologie a frekvence výskytu, která je klasifikována následovně: velmi časté (>1/10), časté ($\geq 1/100$, <1/10), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až <1/100), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánového systému	Frekvence výskytu	MedDRA terminologie
<i>Infekce a infestace</i>	Časté	Infekce horních dýchacích cest
	Není známo	Faryngitida, rinitida
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (včetně cyst a polypů)</i>	Není známo	Nemelanomové kožní nádory (bazaliomy a spaliomy)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Není známo	Lymfadenopatie, leukopenie, neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie, anémie (včetně aplastické anémie a hemolytické anémie)
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Není známo	Dna, hypokalémie, hyponatrémie a hypochloremická alkalóza
<i>Psychiatrické poruchy</i>	Není známo	Deprese, poruchy libida
<i>Poruchy nervového systému</i>	Časté	Bolesti hlavy, závratě

	Není známo	Spavost, parestézie, hypostézie, synkopa, cerebrovaskulární příhoda
<i>Poruchy oka</i>	Není známo	Poruchy vidění Choroidální efuze
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Není známo	Ušní šelesty, závratě
<i>Srdeční poruchy</i>	Není známo	Arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>	Není známo	Hypotenze, ortostatická hypotenze, intermitentní klaudikace, nekrotizující vaskulitida, zrudnutí
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Časté	Kašel
	Velmi vzácné	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) (viz bod 4.4)
	Není známo	Ucpané dutiny, respirační tíseň, pneumonitida, plicní edém, bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Není známo	Nauzea, zvracení, průjem, bolest břicha, dyspepsie, gastritida, esofagitida, pankreatitida, dysgeusie
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	Není známo	Hepatitida, cholestatická žloutenka
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>	Není známo	Angioedém, vyrážka, Stevens-Johnsonův syndrom, purpura, pruritus, urtikaria, fotosenzitivní reakce
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Časté	Bolest kostí a svalů
	Není známo	Myalgie, křeče svalů, artralgie
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo	Polakiurie, dysurie, selhání ledvin
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	Není známo	Sexuální dysfunkce
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Časté	Únava
	Není známo	Edém, bolest na hrudi, asténie, pyrexie
<i>Vícenásobná vyšetření</i>	Není známo	Abnormální jaterní testy (zvýšení transamináz, zvýšení krevní laktát dehydrogenázy, zvýšení krevní alkalické fosfatázy a krevního bilirubinu), abnormální hladiny elektrolytů v krvi, abnormální kyselina močová v krvi, abnormální hladina glukózy v krvi, abnormální hladina hořčíku v krvi,

		abnormální hladina cholesterolu v krvi, abnormální hladina triglyceridů v krvi, abnormální hladina vápníku v krvi
--	--	---

Během klinických studií s fosinoprilem sodným/HCTZ byl výskyt nežádoucích účinků u starších pacientů (≥65 let) podobný jako byl pozorován u mladších pacientů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce (viz též body 4.4 a 5.1).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické informace týkající se léčby předávkování fosinoprilem sodným/HCTZ; léčba by měla být symptomatická a podpůrná. Léčba fosinoprilem sodným/HCTZ by měla být přerušena a pacient by měl být pečlivě monitorován. Navrhovaná opatření zahrnují vyvolání zvracení a/nebo výplach žaludku a úpravu dehydratace, nerovnováhy elektrolytů a hypotenze. Fosinoprilát je slabě odstranitelný z těla hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Přípravek Monace Combi 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 kalia 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.

Farmakodynamické účinky

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.

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

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

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

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitory ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární

úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid je thiazidové diuretikum a antihypertenzní látka, která zvyšuje aktivitu reninu v plazmě. Hydrochlorothiazid snižuje reabsorpci elektrolytů v distálních 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.

Nemelanomový kožní nádor: Z dostupných údajů uvedených v epidemiologických studiích vyplývá, že byla pozorována spojitost mezi HCTZ a výskytem NMSC v závislosti na kumulativní dávce. V jedné studii byla zahrnuta populace složená ze 71 533 případů BCC a z 8 629 případů SCC, odpovídajících 1 430 833, resp. 172 462 kontrolám v populaci. Užívání vysokých dávek HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulativních) bylo spojeno s korigovanou mírou pravděpodobnosti (OR) 1,29 (95% interval spolehlivosti (CI): 1,23–1,35) u BCC a 3,98 (95% CI: 3,68–4,31) u SCC. Jednoznačný vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl pozorován jak v případě BCC, tak SCC. Jiná studie naznačuje možné spojení mezi karcinomem rtu (SCC) a expozicí HCTZ: 633 případů karcinomu rtu odpovídalo 63 067 kontrolám v populaci, přičemž byla použita strategie výběru z rizikových skupin. Vztah mezi kumulativní dávkou a odezvou byl předveden s OR 2,1 (95% CI: 1,7–2,6), která vzrostla na 3,9 (3,0–4,9) při vysokých dávkách (~25 000 mg) a na 7,7 (5,7–10,5) v případě nejvyšší kumulované dávky (~100 000 mg) (viz též bod 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Fosinopril

Absorpce

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.

Biotransformace

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.

Eliminace

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 m²) 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 m²).

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 projevuje do 2 hodin po podání dávky 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

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah 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

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/341/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 4. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 1. 6. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 2. 2022