

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Monopril Plus 20 mg/12,5 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 20 mg fosinoprilnatrija i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna tableta sadrži 222,1 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Svijetlo narančaste, okrugle, ravne tablete, bez film ovojnice, promjera 9 mm i oznakom "FH" na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monopril Plus indiciran je u liječenju esencijalne hipertenzije kod bolesnika koji nisu zadovoljavajuće reagirali na liječenje fosinoprilom kao monoterapijom.

Fiksna doza također može zamijeniti i kombinaciju 20 mg fosinopрила i 12,5 mg hidroklorotiazida kod bolesnika čije su se vrijednosti tlaka stabilizirale s pojedinačnim dozama aktivnih tvari primijenjenih u istom omjeru kao zasebni lijekovi (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Kombinacija s fiksnom dozom nije prikladna kao početna terapija.

Preporučuje se titriranje doze pojedinim sastojcima. Ukoliko je klinički primjereno, u obzir dolazi izravan prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju (vidjeti dijelove 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Doziranje

Odrasle osobe

Uobičajena doza kod bolesnika u kojih je indicirano liječenje kombinacijom iznosi 1 tableta Monopril Plus jednom dnevno.

Trajanje liječenja

Liječenje ovim tabletama može se nastaviti bez vremenskog ograničenja u skladu s kliničkim učinkom, u slučaju da nisu nastupile nuspojave. Trajanje liječenja određuje nadležni liječnik.

Prethodno liječenje diureticima

Preporučuje se započeti liječenje fosinoprilnatrijem pod medicinskim nadzorom tijekom prvih nekoliko sati, sve dok ne nastupi stabilizacija krvnog tlaka.

Može se pojaviti simptomatska hipotenzija nakon prve doze Monopril Plusa, to se događa češće kod bolesnika sa smanjenim unosom tekućine i/ili kod bolesnika na prehrani s ograničenim unosom soli zbog prethodnog liječenja diureticima. Liječenje diureticima treba prekinuti 2 do 3 dana prije početka primjene Monopril Plus tableta. Ako to nije moguće, liječenje treba započeti s 10 mg fosinopрила kao monoterapijom. Potrebno je kontrolirati bubrežnu funkciju i razinu kalija u serumu. Daljnju dozu fosinoprilnatrija treba prilagoditi ovisno o učinku na krvni tlak.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina > 30 mL/min, kreatinin u serumu otprilike 3 mg/dL ili 265 μ mol/L), preporučuje se uobičajena doza fosinoprilnatrij/hidroklortiazida, ali tek nakon titracije pojedinih komponenata. Međutim, fosinoprilnatrij/hidroklortiazid je kontraindiciran za bolesnike s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <30 mL/min), budući da su diuretici Henleove petlje preferirani u odnosu na tiazide.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Fosinoprilat se izlučuje putem bubrega i jetre pa redukcija doze obično nije potrebna kod oštećenja jetre. Potrebna je primjena opreza. (vidjeti dio 4.4.)

Djeca i adolescenti (<18 godina)

Kombinacija fosinopрила i hidroklorotiazida ne preporučuje se djeci i adolescentima mlađim od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Primjena kod starijih osoba

Nije nužno smanjenje doze kod starijih osoba s klinički normalnom funkcijom bubrega i jetre, budući da nisu nađene razlike u farmakokinetičkim parametrima ili antihipertenzivnom učinku u usporedbi s mlađim ispitanicima. Međutim, ne može se isključiti povećana osjetljivost na terapiju kod starijih osoba.

Način primjene

Fosinoprilnatrij se primjenjuje peroralno. Uzima se u jednokratnoj dnevnoj dozi uz čašu vode, svaki puta u otprilike isto doba dana. Hrana ne utječe na apsorpciju fosinoprilnatrija.

4.3 Kontraindikacije

Primjena ovog lijeka kontraindicirana je kod sljedećih stanja:

- preosjetljivost na fosinoprilnatrij, hidroklorotiazid, neki drugi inhibitor enzima angiotenzinske konvertaze (ACE), derivate sulfonamida ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1,
- anamneza angioedema koji se povezuje s prethodnom terapijom ACE inhibitorom,
- nasljedni ili idiopatski angioneurotski edem,
- teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min),
- teško oštećenje funkcije jetre (precoma/coma hepaticum),
- drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6),
- istodobna primjena Monopril Plusa s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1),
- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje fosinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

Veća je vjerojatnost da će se reakcije preosjetljivosti pojaviti u bolesnika koji u anamnezi imaju alergiju ili bronhijalnu astmu.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Fosinoprilnatrij

Simptomatska hipotenzija

Simptomatska hipotenzija rijetko se susreće kod bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom. Kao i kod drugih ACE inhibitora, hipotenzija je vjerojatnija ukoliko bolesnik ima manjak elektrolita/volumena, primjerice uslijed terapije diureticima, restrikcije soli u hrani, dijalize, proljeva ili povraćanja, ili ima tešku hipertenziju ovisnu o reninu. Prije započinjanja terapije fosinoprilom, potrebno je korigirati depleciju volumena i/ili elektrolita. Prolazna hipotenzivna reakcija ne predstavlja kontraindikaciju za daljnje doze, koje se obično bez poteškoća mogu dati nakon nadoknade elektrolita i/ili volumena.

Kod bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca, sa ili bez pridruženog zatajivanja bubrega, terapija ACE inhibitorom može uzrokovati izraženu hipotenziju koja može biti povezana s oligurijom, azotemijom i rijetko s akutnim zatajenjem bubrega i smrti. U tih bolesnika terapiju fosinoprilom treba započeti uz poman nadzor; bolesnici se trebaju pratiti tijekom prva 2 tjedna liječenja i kod svakog povećanja doze fosinoprila ili diuretika. Kod bolesnika s normalnim ili sniženim krvnim tlakom koji su liječeni diureticima ili imaju hiponatrijemiju, potrebno je razmotriti smanjenje doze diuretika.

Slične napomene vrijede i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću, u kojih prekomjeran pad krvnog tlaka može rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim inzultom.

Hipotenzija obično ne predstavlja razlog za prekid terapije fosinoprilom. Učinak je najveći u početku liječenja, a stabilizira se tijekom 1-2 tjedna i obično se postiže odgovarajuća razina krvnog tlaka, bez smanjenja terapijskog učinka.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska / hipertrofijska kardiomiopatija

Kao i kod ostalih inhibitora konvertaze angiotenzina (ACE), fosinoprilnatrij smije se davati samo uz poseban oprez bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska i opstrukcijom izgonskog trakta lijevog ventrikla kod aortne stenozе ili hipertrofijske kardiomiopatije.

Oštećenje bubrežne funkcije

U slučaju oštećenja bubrežne funkcije nije nužna prilagodba početne doze fosinoprilnatrija. Rutinske kontrole kalija i kreatinina kod ovih bolesnika sastavni su dio medicinskog praćenja.

U bolesnika s teškim zatajivanjem srca, čija renalna funkcija može ovisiti o aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava, liječenje ACE inhibitorom može biti povezano s oligurijom i/ili progresivnom azotemijom s akutnim zatajivanjem bubrega i/ili smrću.

Kod nekih bolesnika s bilateralnom stenozom renalne arterije ili sa stenozom arterije za solitarni bubreg koji su liječeni ACE inhibitorima, opisani su porasti dušika iz ureje i kreatinina u serumu, koji su nakon prekida terapije obično reverzibilni. To je posebno vjerojatno kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom. Ukoliko je prisutna i renovaskularna hipertenzija, postoji povišen rizik teške hipotenzije i insuficijencije bubrega. Kod ovih bolesnika liječenje treba započeti pod pomnim medicinskim nadzorom s niskim dozama i uz pažljivu titraciju doze. Budući da liječenje diureticima može biti čimbenik koji pridonosi gore navedenim stanjima, tijekom prvih tjedana terapije fosinoprilnatrijem iste treba ukinuti i kontrolirati funkciju bubrega.

Neki bolesnici s hipertenzijom, koji nemaju očitu prethodno prisutnu renalnu vaskularnu bolest, razvijaju porast ureje i kreatinina u serumu, koji je obično manje izražen i prolazan, kada se fosinoprilnatrij daje istodobno s diuretikom. To je vjerojatnije kod bolesnika s prethodno prisutnim oštećenjem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili ACE inhibitorom.

Kalij u serumu

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s

oštećenom bubrežnom funkcijom, dijabetesom mellitusom, hipoaldosteronizmom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1). Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se provoditi samo pod nadzorom specijalista i uz učestalo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka. ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Proteinurija

Kod bolesnika s prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega može se u rijetkim slučajevima pojaviti proteinurija. U slučaju klinički relevantne proteinurije (veće od 1 g/dan), fosinopril se smije upotrijebiti tek nakon pažljive procjene omjera koristi i rizika, uz redoviti nadzor kliničkih i laboratorijskih biokemijskih parametara.

Preosjetljivost /angioedem

Kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući i fosinoprilnatrij, rijetko su opisani slučajevi angioedema lica, usana, jezika, glotisa, larinksa, opstrukcije dišnih puteva koja može biti fatalna i/ili oticanja ekstremiteta. Nužno je odmah prekinuti uzimanje fosinoprilnatrija i započeti s odgovarajućim liječenjem i nadzorom sve do potpunog povlačenja simptoma. Čak i u slučajevima kod kojih dolazi samo do oteknuća jezika, bez poremećaja disanja, može biti potrebno produženo praćenje bolesnika. Oticanje lica, usta, usana i ekstremiteta obično se povuklo nakon prekida liječenja fosinoprilnatrijem; neki su slučajevi zahtijevali liječenje.

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze fosinoprila. Liječenje fosinoprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitriila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem kod bolesnika crne rase, u usporedbi s ostalim rasama. Bolesnici s anamnezom angioedema koji nije bio povezan s terapijom ACE inhibitorima imaju povećan rizik angioedema za vrijeme uzimanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem

Kod pacijenata liječenih ACE inhibitorima intestinalni angioedem bio je rijetko prijavljen. Pacijenti su to opisali kao abdominalnu bol, sa ili bez mučnine ili povraćanja, a u nekim slučajevima bez predstojeće povijesti bolesti angioedema lica i uz normalne razine C1 esteraze. Angioedem je dijagnosticiran CT-om, ultrazvukom ili pri operaciji. Simptomi su se povukli nakon prekida liječenja ACE inhibitorom. Zbog svega navedenog, u diferencijalnoj dijagnozi bolesnika s abdominalnim bolovima treba uzeti u obzir angioedem induciran ACE inhibitorima.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzitizacije

Kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme liječenja desenzitizacijom (npr. *hymenoptera* otrov), prijavljeni su slučajevi dugotrajnih životnougrožavajućih anafilaktoidnih reakcija. Kod istih su bolesnika ove reakcije izbjegnute privremenim prekidom uzimanja ACE inhibitora, ali su se ponovno pojavile nakon nenamjerne ponovne primjene lijeka. Stoga je kod desenzitizacije potreban oprez kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom visokoprotodne dijalize/afereze lipoproteina

Anafilaktoidne reakcije opisane su kod bolesnika koji su dijalizirani na visokoprotodnim membranama i istodobno liječeni ACE inhibitorima. Rijetko je opisana po život opasna anafilaktoidna reakcija kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore za vrijeme LDL afereze s dekstran sulfatom. Kod takvih je bolesnika potreban oprez i primjena neke druge vrste membrane za dijalizu ili druge klase antihipertenzivnih lijekova.

Zatajivanje jetre

Vrlo rijetko su ACE inhibitori povezani sa sindromom koji počinje kolestatskom žuticom ili hepatitisom te napreduje do fulminantne nekroze i (ponekad) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije protumačen. Kod bolesnika koji primaju fosinoprilnatrij i razviju žuticu ili značajan porast jetrenih enzima, uzimanje fosinoprilnatrija treba prekinuti i nastaviti s odgovarajućim liječničkim kontrolama i praćenjem.

Neutropenija / agranulocitoza

Kod bolesnika koji su uzimali ACE inhibitore opisani su neutropenija / agranulocitoza, trombocitopenija i anemija (depresija koštane srži). Češće se pojavljuje kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega, posebno onih s istovremenom kolagenskom vaskularnom bolešću, na terapiji imunosupresivima, alopurinolom ili prokainamidom te se kod ovih bolesnika fosinoprilnatrij smije uzimati samo uz najveći oprez. Neki su od ovih bolesnika razvili ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se fosinoprilnatrij upotrebljava kod takvih bolesnika, savjetuje se redovita kontrola vrijednosti leukocita, dok bolesnicima treba napomenuti da prijave svaki znak infekcije.

Rasa

Kao i kod ostalih ACE inhibitora, fosinoprilnatrij može biti manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka kod bolesnika crne rase, nego kod ostalih rasa, budući da u populaciji crne rase vjerojatno postoji veća učestalost stanja sa sniženim vrijednostima renina.

Kašalj

Kašalj je opisan kod primjene ACE inhibitora. Karakteristično je kašalj neproduktivan, uporan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj induciran ACE inhibitorima treba vrednovati u sklopu diferencijalne dijagnoze kašlja.

Kirurški zahvati/anestezija

Kod bolesnika kod kojih je planiran veći kirurški zahvat ili anestezija s lijekovima koji uzrokuju hipotenziju, fosinopril može blokirati stvaranje angiotenzina II, koji je posljedica kompenzacijskog otpuštanja renina i pojačati hipotenziju. Ukoliko se pretpostavlja da je hipotenzija posljedica navedenog mehanizma, istu je moguće ispraviti ekspanzijom volumena.

Litij

Kombinacija litija i fosinoprilnatrija općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici sa šećernom bolešću

Kod dijabetičara koji se liječe peroralnim antidijabeticima ili inzulinom, potrebne su česte kontrole glikemije tijekom prvih mjesec dana liječenja inhibitorom ACE (vidi 4.5).

Trudnoća

ACE inhibitore ne smije se uvoditi u liječenje tijekom trudnoće. Ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću treba prebaciti na neki drugi antihipertenziv koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Fetalna / neonatalna oboljenja i smrtnost

Kada se primjenjuju tijekom trudnoće, ACE inhibitori mogu uzrokovati povrede pa čak i smrt tijekom razvoja fetusa.

Pedijatrijska populacija

Primjena fosinopriila u ovoj dobnoj skupini ne preporučuje se jer nema dovoljno podataka o djelotvornosti i sigurnosti.

Starije osobe

Nisu zabilježene razlike u djelotvornosti i sigurnosti između starijih bolesnika (65 godina i starijih) i mlađih bolesnika, među bolesnicima koji su primali fosinoprilnatrij u kliničkim ispitivanjima. Ipak, ne može se isključiti povećana osjetljivost nekih starijih pojedinaca.

Hidroklorotiazid

Oštećena bubrežna funkcija

Tiazidi mogu pospješiti azotemiju kod bolesnika s bubrežnom bolešću. Kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom može doći do kumulativnih učinaka lijeka. U slučaju očitog nastupa oštećenja bubrežne funkcije, primjerice kod porasta neproteinskog dušika, potrebno je pomno razmotriti indikaciju za liječenje, pri čemu u obzir dolazi mogućnost prekida diuretske terapije (vidi 4.3).

Oštećena funkcija jetre

Tiazidi se moraju koristiti s oprezom kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili progresivnom bolešću jetre, budući da male promjene u ravnoteži tekućine i elektrolita mogu pospješiti nastup hepatalne kome (vidi 4.3).

Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili peroralnih hipoglikemika (vidi 4.5). Za vrijeme liječenja tiazidima može se manifestirati latentna šećerna bolest.

Porast razine kolesterola i triglicerida može biti povezan s diuretskom terapijom tiazidima. Tiazidska terapija kod određenih bolesnika može pospješiti hiperuricemiju i/ili giht.

Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

Poremećaji ravnoteže elektrolita

Kao i kod svakog bolesnika koji prima diuretsku terapiju, u odgovarajućim razmacima moraju se kontrolirati elektroliti u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu poremetiti ravnotežu elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipokloremička alkalozia). Znakovi koji upućuju na poremećaj ravnoteže tekućine ili elektrolita su suha usta, žeđanje, slabost, letargija, pospanost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, mišićni zamor, hipotenzija, oligurija, tahikardija i gastrointestinalni poremećaji poput mučnine ili povraćanja.

Iako do hipokalijemije može doći kod primjene tiazidskih diuretika, istovremena terapija fosinoprilom može umanjiti diureticima induciranu hipokalijemiju. Rizik hipokalijemije najveći je kod bolesnika s cirozom jetre, bolesnika s brзом diurezom, kod bolesnika koji ne unose dovoljno elektrolita na usta te kod bolesnika koji istovremeno primaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (vidi 4.5).

Dilucijska hiponatrijemija može se javiti u bolesnika s edemima kod vrućeg vremena. Manjak klorida općenito je manje izražen i obično ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti izlučivanje kalcija u urinu i mogu dovesti do intermitentnog i blagog porasta serumskog kalcija u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izrazita hiperkalcijemija može biti znak skrivenog hiperparatiroidizma. Tiazide treba prekinuti prije provođenja ispitivanja funkcije paratiroidnih žlijezda.

Dokazano je da tiazidi povećavaju izlučivanje magnezija u urinu, što može dovesti do hipomagnezije.

Testiranje protiv dopinga

Hidroklorotiazid koji se nalazi u ovom lijeku može dovesti do pozitivnog rezultata analize prilikom testiranja protiv dopinga.

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Na hidroklorotiazid su prijavljeni samo izolirani slučajevi akutnog glaukoma zatvorenog kuta, bez posebne uzročnosti. Simptomi uključuju akutne pojave smanjene vidne oštine i bol u oku i obično se javljaju nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon što se počne uzimati lijek. Neliječen akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prestati uzimati lijek što je brže moguće. Ako intraokularni tlak ostaje nekontroliran, medicinsko ili kirurško liječenje može se uzeti u obzir. Rizični čimbenici za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta može uključivati prethodnu preosjetljivost na sulfonamide ili penicilin.

Sistemska lupus erythematosus

Opisana je mogućnost egzacerbacije ili aktivacije sistemskog lupusa erythematosusa kod primjene tiazida.

Tiazidi mogu povećati učinak drugih antihipertenzivnih lijekova (vidjeti dio 4.5). Antihipertenzivni učinci tiazidskih diuretika mogu biti povećani kod bolesnika uslijed simpatektomije.

Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Monopril Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

Ostalo

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti kod bolesnika sa ili bez anamneze alergije ili bronhalne astme.

Fosinoprilnatrij/hidroklorotiazid

Rizik hipokalijemije:

Kombinacija ACE inhibitora s tiazidskim diureticima ne isključuje mogućnost nastanka hipokalijemije. Potrebno je redovito kontrolirati kalij u serumu.

Litij

Kombinacija Monopril Plus s litijem nije preporučljiva zbog pojačavanja toksičnosti litija (vidjeti dio 4.5)

Primjena u djece i adolescenata:

Sigurnost i učinkovitost kod djece nije ustanovljena.

Primjena u starijih bolesnika:

U kliničkoj studiji u kojoj je sudjelovalo 20% bolesnika u dobi 65-75 godina nisu ustanovljene značajne razlike u sigurnosnom profilu i učinkovitosti lijeka. Unatoč tome, podložnost većoj osjetljivosti starijih bolesnika ne može se u potpunosti isključiti.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Fosinoprilnatrij

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

Diuretici

Ukoliko se u terapiju bolesnika koji uzima fosinoprilnatrij dodaje diuretik, obično dolazi do aditivnog antihipertenzivnog učinka.

Kod bolesnika koji već uzimaju diuretike, a posebice kod onih kod kojih je ova terapija nedavno započeta, kao i kod onih na dijalizi i onih koji su na dijeti sa znatno smanjenim unosom soli, kod dodavanja fosinoprilnatrija može se ponekad javiti pretjeran pad krvnog tlaka nakon dodavanja fosinoprilnatrija, obično unutar sat vremena nakon primjene lijeka. Mogućnost simptomatske hipotenzije s fosinoprilnatrijem može se smanjiti na najmanju mjeru prekidom diuretika 2-3 dana prije početka liječenja fosinoprilnatrijem (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Ukoliko se fosinoprilnatrij daje zajedno s diuretikom uslijed kojeg se gubi kalij, hipokalijemija uzrokovana diuretikom može se ublažiti.

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij (vidjeti dio 4.4.)

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih fosinoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid, eplerenon), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potrebno je oprez i kada se fosinopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol

(trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija fosinopрила s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Blokatori angiotenzinskih II receptora ili aliskiren

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzinskih II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega), u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Litij

Za vrijeme istodobnog davanja litija i ACE inhibitora opisan je reverzibilan porast koncentracije litija u serumu i toksičnosti. Istodobno uzimanje tiazidskih diuretika može povećati rizik toksičnosti litija i pojačati već povećanu toksičnost litija s ACE inhibitorima. Ne preporučuje se primjena fosinoprilnatrija s litijem, ali, ukoliko je kombinacija neophodna, nužna je česta kontrola razine litija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), uključujući acetilsalicilnu kiselinu $\geq 3\text{g/dan}$

Kronična primjena NSAID-a može umanjiti antihipertenzivni učinak inhibitora ACE. NSAID i ACE inhibitori pokazuju aditivni učinak na porast serumskog kalija i mogu dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Ovi su učinci obično reverzibilni. Rijetko se može javiti akutno zatajivanje bubrega, osim u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, kao što su starije ili dehidrirane osobe. Stoga je pri primjeni fosinopрила i NSAID-a potrebno redovito kontrolirati funkciju bubrega.

Ostali antihipertenzivni lijekovi

Kombinacijom s ostalim antihipertenzivnim lijekovima, poput beta-blokatora, metildope, kalcijevih antagonista i diuretika, može se povećati antihipertenzivna učinkovitost.

Istovremena primjena s gliceril-trinitratom i drugim nitratima ili ostalim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni tlak.

Triciklički antidepressivi / antipsihotici / anestetici

Istovremena primjena određenih anestetika (vidi dio 4.4), tricikličkih antidepressiva i antipsihotika zajedno s ACE inhibitorima može dovesti do dodatnog snižavanja krvnog tlaka.

Simptomimetici

Simptomimetici mogu umanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. Preporučene su redovite provjere krvnog tlaka.

Antidijabetici

Epidemiološke studije ukazuju na to da istovremena primjena ACE inhibitora i antidijabetika (inzulini, peroralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog učinka na snižavanje razine glukoze, s rizikom hipoglikemije. Vjerojatnost pojave ovog fenomena veća je tijekom prvih tjedana kombiniranog liječenja i kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Acetilsalicilna kiselina, trombolitici, beta-blokatori, nitrati

Fosinoprilnatrij može se upotrebljavati istovremeno s acetilsalicilnom kiselinom (u kardiološkim dozama), tromboliticima, beta-blokatorima i/ili nitratima.

Imunosupresivi, citostatici, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid, alopurinol

Kombinaciju fosinoprilnatrija s imunosupresivnim lijekovima i/ili lijekovima koji mogu uzrokovati leukopeniju treba izbjegavati.

Alkohol

Alkohol pojačava hipotenzivni učinak fosinoprilnatrija.

Antacidi

Antacidi (npr. aluminijev hidroksid, magnezijev hidroksid, simetikon) mogu poremetiti apsorpciju fosinoprilnatrija te je stoga potrebno ove lijekove davati s razmakom od najmanje dva sata.

Ostali lijekovi

Bioraspoloživost nevezanog fosinopрила ostaje nepromijenjena uslijed istovremene primjene acetilsalicilne kiseline, klortalidona, cimetidina, digoksina, metoklopramida, nifedipina, propranolola, propantelina ili varfarina.

Interakcije s laboratorijskim pretragama

Fosinoprilnatrij može uzrokovati lažno niske vrijednosti razine digoksina u serumu, ukoliko se koriste pretrage s metodom apsorpcije ugljena. Umjesto toga mogu se koristiti drugi testovi na bazi antitijela. Preporučuje se prekinuti liječenje fosinoprilnatrijem nekoliko dana prije izvođenja pretraga paratiroidnih žlijezda jer fosinopril može interferirati s metabolizmom kalcija.

Hidroklorotiazid

Alkohol, barbiturati i narkotički analgetici

Potenciraju učinak tiazidskih diuretika te mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

Amfotericin B (parenteralno), karbenoksolon, kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) ili stimulirajući laksativi

Hidroklorotiazid može pojačati poremećaj ravnoteže elektrolita, posebice hipokalijemiju.

Antidijabetici (peroralni i inzulin)

Tiazidi mogu povisiti razinu glukoze u krvi tako da je ponekad potrebno prilagoditi dozu antidijabetika.

Lijekovi koji snižavaju razinu šećera u krvi (peroralni lijekovi i inzulin)

Može biti potrebna prilagodba doze (vidi 4.4).

Kalcijeve soli i vitamin D

U slučaju istovremenog davanja s tiazidskim diureticima, može doći do povećanja razine serumskog kalcija uslijed smanjenog izlučivanja. Ukoliko je potrebna primjena kalcija, potrebno je pratiti razinu u krvi i sukladno prilagoditi dozu.

Ostali antihipertenzivi i diuretici

Tiazidska komponenta može potencirati učinak drugih antihipertenzivnih lijekova, posebice onih koji blokiraju periferne ganglije i adrenergične receptore. Hidroklorotiazid može uzrokovati interakcije s diazoksidom. Potrebno je pratiti razinu glukoze u krvi, mokraćne kiseline u serumu i krvni tlak.

Glikozidi digitalisa

Povećani rizik trovanja digitalisom uslijed tiazidima uzrokovane hipokalijemije.

Kolestiramin i kolestipol

Ovi lijekovi mogu odgoditi ili smanjiti apsorpciju hidroklorotiazida. Stoga se sulfonamidni diuretici uzimaju najmanje 1 sat prije ili 4-6 sati nakon ovih lijekova.

Vazopresorni amini (npr. adrenalin)

Moguće smanjenje reakcije na vazopresore, ali ne u mjeri koja bi *a priori* priječila njihovu primjenu.

Citostatici (npr. ciklofosamid, fluorouracil, metotreksat)

Povećan toksični učinak na koštano srž (posebice granulocitopenija), uslijed smanjenog izlučivanja ovih citotoksičnih tvari bubrezima, što uzrokuje hidroklorotiazid.

Lijekovi protiv gihta (npr. alopurinol, renzbromaron)

Može biti potrebno povećanje doze lijekova protiv gihta, budući da hidroklorotiazid dovodi do povišene razine mokraćne kiseline.

Lijekovi povezani s torsade de pointes

Zbog rizika hipokalijemije potreban je oprez kada se hidroklorotiazid istovremeno daje s lijekovima koji su povezani s torsade de pointes, npr. nekim antiaritmikima, nekim antipsihoticima i ostalim lijekovima za koje je poznato da mogu inducirati torsade de pointes.

Karbamazepin

Istovremena primjena karbamazepina i hidroklorotiazida povezana je s rizikom od simptomatske hiponatrijemije. Za vrijeme istovremene primjene potreban je nadzor elektrolita. Ako je moguće, potrebna je primjena drugih vrsta diuretika.

Nepolarizirajuće relaksancije skeletnih mišića

Tiazidi mogu pojačati učinak tubokurarina.

Klinička kemija

Hidroklorotiazid može dovesti do dijagnostičke interferencije s bentiromidnim testom. Tiazidi mogu smanjiti razinu serumskog PBI (*Protein Bound Iodine*, jod vezan na proteine) bez znakova poremećaja rada štitnjače.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Fosinopril

Primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
Primjena ACE inhibitora u drugom i trećem tromjesečju trudnoće je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi povezani s rizikom od teratogenosti nakon izlaganja ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće ne dopuštaju konačan zaključak. Međutim, ne može se isključiti malo povećanje rizika. Ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra neophodnim, bolesnicama koje planiraju trudnoću treba zamijeniti postojeću terapiju drugim antihipertenzivom koji ima dokazan sigurnosni profil u trudnoći. Kad se ustanovi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorom te po potrebi uvesti zamjensku terapiju.

Poznato je da izlaganje ACE inhibitoru u drugom i trećem tromjesečju u ljudi izaziva fetotoksičnost (oslabljena bubrežna funkcija, oligohidramnios, zastoj u osifikaciji lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajivanje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija). (Vidjeti dio 5.3).

Ukoliko je došlo do izlaganja ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučna provjera bubrežne funkcije i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo motriti kako bi se uočili znakovi moguće hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Hidroklorotiazid

Iskustvo povezano s primjenom hidroklorotiazida tijekom trudnoće je ograničeno, to se osobito odnosi na prvo tromjesečje trudnoće. Studije na životinjama nisu dovoljne. Hidroklorotiazid prolazi kroz placentu. Prema farmakološkom mehanizmu djelovanja hidroklorotiazida, njegova primjena u drugom i trećem tromjesečju može narušiti fetoplacentalnu perfuziju te može uzrokovati fetalne i neonatalne učinke, kao što su žutica, poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

Hidroklorotiazid ne smije se koristiti za liječenje gestacijskog edema, gestacijske hipertenzije ili preeklampsije zbog opasnosti od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid ne smije se koristiti za liječenje esencijalne hipertenzije trudnica, osim u iznimnim situacijama kada se ni jedna druga terapija ne može koristiti.

Dojenje

Fosinopril

Fosinopril se izlučuje u majčinom mlijeku. Zbog vrlo malo informacija o primjeni fosinoprila tijekom dojenja, uzimanje fosinoprila tijekom dojenja nije preporučljivo. Prednost ima drugo liječenje s boljim sigurnosnim profilom, osobito kod novorođenčadi ili nedonoščadi.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid se u malim količinama izlučuje u majčino mlijeko. Visoke doze tiazida uzrokuju jaku diurezu te mogu spriječiti stvaranje mlijeka. Primjena lijeka Monopril Plus ne preporuča se tijekom dojenja, osobito kod novorođenčadi ili nedonoščadi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iako se ne očekuje izravan utjecaj fosinoprilnatrija, nuspojave poput hipotenzije, omaglice i vrtoglavice mogu ometi upravljanje vozilima ili strojevima.

Navedeno posebno može biti slučaj u početku liječenja, kod povećanja doze, zamjenom drugih lijekova te u slučaju istodobnog uzimanja alkohola, ovisno o osjetljivosti osobe.

4.8 Nuspojave

Sljedeće nuspojave opisane su tijekom liječenja fosinoprilnatrijem i drugim ACE inhibitorima ili hidroklorotiazidom:

Učestalost niže navedenih nuspojava definirana je prema sljedećem pravilu:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ i $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti na osnovu postojećih podataka.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	MedDRA pojam
<i>Infekcije i infestacije</i>	Često	Infekcije gornjeg djela respiratornog sustava
	Rijetko	Sijaloadenitis
	Nepoznato	Faringitis
<i>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine</i>	Nepoznato	Karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica

<i>(uključujući ciste i polipe)</i>		
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Manje često	Prolazan pad hemoglobina, pad hematokrita
	Rijetko	Prolazna anemija, eozinofilija, leukopenija, limfadenopatija, neutropenija, trombocitopenija, aplastična anemija i hemolitička anemija, depresija koštane srži
	Vrlo rijetko	Agranulocitoza
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Vrlo često	Hiperglikemija, glikozurija, hiperurikemija, poremećaji elektrolita (uključujući hiponatrijemiju i hipokalijemiju), porast kolesterola i triglicerida
	Manje često	Giht, anoreksija, smanjen apetit
	Nepoznato	hipokolermična alkalozna, metabolička alkalozna
<i>Psijatrijski poremećaji</i>	Manje često	Depresija, smetenost
	Rijetko	Nemir, poremećaji sna
	Nepoznato	Poremećaj libida
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Često	Glavobolja, omaglica
	Manje često	Cerebralni infarkt, parestezije, somnolencija, sinkopa, poremećaji okusa, tremor, poremećaji spavanja, gubitak apetita
	Rijetko	disfazija, poremećaji pamćenja, dezorijentacija
	Nepoznato	Hipoestezija
<i>Poremećaji oka</i>	Manje često	Poremećaji vida, ksantopija, prolazno zamućenje vida
	Nepoznato	Efuzija žilnice, akutni glaukom zatvorenog kuta
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Manje često	Bol u uhu, tinitus, vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>	Često	Tahikardija, palpitacije
	Manje često	Angina pectoris, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident, zastoj srca, poremećaji srčanog ritma, poremećaji provođenja
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Često	Hipotenzija, ortostatska hipotenzija
	Manje često	Hipertenzija, šok, tranzitorna ishemija
	Rijetko	Crvenilo, krvarenje, periferna vaskularna bolest
	Nepoznato	Nekrotizirajući vaskulitis
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i>	Često	Kašalj
	Manje često	Zaduha, rinitis, sinusitis, respiratorni distres (pneumonitis, plućni edem) traheobronhitis
	Rijetko	Bronhospazam, epistaksa, laringitis/ promuklost, upala pluća, kongestija pluća
	Vrlo rijetko	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)
	Nepoznato	Kongestija sinusa
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Često	mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, pankreatitis
	Manje često	Suha usta, flatulencija
	Rijetko	Lezije usta, oteknuće jezika, abdominalna distenzija, disfagija
	Vrlo rijetko	Intestinalni angioedem, (sub)ileus
	Nepoznato	Bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, ezofagitis, disgeuzija
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>	Rijetko	Hepatitis,
	Vrlo rijetko	Zatajivanje jetre
	Manje često	Žutica (intrahepatička kolestatska žutica)
<i>Poremećaji kože i potkožnog</i>	Često	osip, angioedem, dermatitis

<i>tkiva*</i>	Manje često	Fotosenzitivne reakcije, hiperhidroza, pruritus, urtikarija
	Rijetko	Ekhimoza, reakcije nalik kutanom lupusu eritematozusu, reaktivacija kutanog lupusa eritematozusa, anafilaktične reakcije, toksična epidermna nekroliza
	Nepoznato	Stevens-Johnson sindrom, purpur
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Često	Mišićno-koštana bol
	Manje često	Mijalgija
	Rijetko	Artritis, spazam mišića,
	Nepoznato	Artralgiya
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Manje često	Zatajivanje bubrega, proteinurija, intersticijski nefritis
	Rijetko	Poremećaji prostate, poremećaj bubrežne funkcije
	Vrlo rijetko	Akutno zatajivanje bubrega
	Nepoznato	Disurija, polakiurija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>	Manje često	Poremećaj seksualna funkcije
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Često	Bol u prsima (nekardijalna), slabost, umor
	Manje često	Vrućica, periferni edemi, nagla smrt, torakalna bol
	Rijetko	Slabost jednog uda
<i>Pretrage</i>	Često	Porast alkalne fosfataze, porast bilirubina, porast LDH, porast transaminaza, reverzibilni porast tvari koje se obično izlučuju u mokraći (kreatinin, ureja, mokraćna kiselina)
	Manje često	Porast tjelesne težine, porast ureje u krvi, porast serumskog kreatinina, hiperkalijemija
	Rijetko	Blagi porast hemoglobina, hiponatrijemija
	Nepoznato	Abnormalni vrijednosti elektrolita, urične kiseline, glukoze, magnezija, kolesterola, triglicerida i kalcija

Fosinoprilnatrij

*Opisan je kompleks simptoma koji uključuje jedno ili više od navedenog: mogu se javiti vrućica, vaskulitis, mijalgija, artralgiya/artritis, pozitivna antinuklearna antitijela (ANA), povećana sedimentacija eritrocita (SE), eozinofilija i leukocitoza, osip, fotosenzitivnost ili drugi dermatološki simptomi.

Opis odabranih nuspojava

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

Starije osobe

U kliničkim studijama koje su provedene s fosinoprilnatrijem / hidroklorotiazidom incidencija nuspojava nije se razlikovala između starijih (iznad 65 godina starosti) i mlađih bolesnika.

Hipotenzija ili sinkopa su bile posljedica prekida terapije kod 0,3% bolesnika.

Kompleksni simptomi kašlja, bronhospazma i eozinofilije su uočeni kod dva bolesnika koji su uzimali fosinopril.

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni podaci pedijatrijske populacije koji uzimaju fosinopril još su uvijek ograničeni, budući da su ocijenjeni samo u kratkoročnoj izloženosti. U randomiziranom kliničkom ispitivanju od 253 djece i adolescenata u dobi od 6 do 16 godina, u dvostruko slijepoj fazi ispitivanja u trajanju od 4 tjedna, dogodili su se sljedeći štetni događaji: glavobolja (13,9%), hipotenzija (4,8%), kašalj (3,6%) i hiperkalijemija (3,6%), povišene razine serumskog kreatinina (9,2%), povišene razine serumske kreatinin kinaze (2,9%). Za razliku od odraslih, u ovom ispitivanju prijavljene su ove povišene razine kreatinin kinaze (čak iako su prolazne i bez kliničkih simptoma). Dugoročni učinak fosinopрила na rast, pubertet i opći razvoj nije bio ispitivan.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključiti hipotenziju, cirkulacijski šok, poremećaje elektrolita, zatajivanje bubrega, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, omaglice, anksioznost i kašalj.

Liječenje

Nema specifičnih dostupnih informacija o liječenju predoziranja fosinoprilnatrij/hidroklorotiazidom; liječenje treba biti simptomatsko i suportivno. Terapiju fosinoprilnatrij/hidroklorotiazidom treba prekinuti i bolesnika treba pažljivo pratiti. Predložene mjere uključuju indukciju povraćanja i/ili ispiranja želuca i poboljšanje dehidracije, neravnoteže elektrolita i hipotenzije, po utvrđenim postupcima.

Fosinoprilat se vrlo slabo uklanja iz tijela hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori i diuretici

ATK oznaka: C09BA09

Monopril Plus je kombinacija inhibitora konvertaze angiotenzina (fosinoprilnatrij) i diuretika (hidroklorotiazid).

Fosinoprilnatrij

Mehanizam djelovanja

Fosinoprilnatrij je esterski prethodnik (prolijek) dugodjelujućeg ACE inhibitora, fosinoprilata. Fosinopril se nakon peroralnog davanja brzo i u cijelosti metabolizira u aktivni fosinoprilat. Fosinoprilnatrij sadrži fosfoničku skupinu koja ima sposobnost specifičnog vezivanja na aktivno mjesto peptidil-dipeptidaze enzima konvertaze angiotenzina, čime se sprečava pretvorba dekaeptida angiotenzina I u oktapeptid, angiotenzin II. Rezultirajuće sniženje razine angiotenzina II dovodi do smanjenja vazokonstrikcije i smanjenog izlučivanja aldosterona, što može dovesti do blagog porasta serumskog kalija i gubitka natrija i vode. Obično ne dolazi do promjene protoka u bubrežima ili stope glomerularne filtracije.

Inhibicija ACE također sprječava razgradnju snažnog vazodilatatora bradikinina, što doprinosi antihipertenzivnom učinku; fosinoprilnatrij ima terapijski učinak kod hipertoničara s niskom razinom renina.

Farmakodinamički učinci

Davanje fosinoprilnatrija bolesnicima s hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju, bez značajnog porasta srčane frekvencije.

Fosinoprilnatrij kod hipertenzije smanjuje krvni tlak već sat vremena nakon davanja, dok se maksimalni učinak postiže nakon 3-6 sati. Antihipertenzivni učinak u uobičajenoj dnevnoj dozi traje 24 sata. Kod nekih bolesnika koji uzimaju niže doze, učinak može biti smanjen pri kraju intervala doziranja. Ortostatski učinak i tahikardija su rijetki, ali mogu se javiti kod bolesnika s manjkom soli ili hipovolemijom (vidi 4.4). Kod nekih bolesnika je za postizanje optimalnih vrijednosti krvnog tlaka potrebno uzimati terapiju 3-4 tjedna. Fosinoprilnatrij i tiazidski diuretici imaju aditivne učinke.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2, uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D bilo je ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom. Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzinskih II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzinskih II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija

Smanjenje krvnog tlaka s niskom (0,1 mg/kg), srednjom (0,3 mg/kg) i visokom (0,6 mg/kg) dozom fosinopriila jednom dnevno provjerena je u randomiziranom dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju s 253 djece i adolescenata (u dobi od 6 do 16 godina) s hipertenzijom ili visokim vrijednostima normalnog krvnog tlaka. Na kraju 4 tjedna terapije, srednje smanjenje sistoličkog krvnog tlaka od početne vrijednosti je bilo je slično za djecu liječenu s niskim, srednjim ili visokim dozama fosinopriila. Za te tri doze nije se mogla utvrditi povezanost doza-odgovor. Optimalno doziranje nije se moglo odrediti za djecu kod svih dobnih skupina. Odgovarajuća jačina doze nije dostupna za djecu tjelesne težine manje od 50 kg.

Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je benzotiadiazin. Tiazidi djeluju izravno na bubrege, tako što povećavaju izlučivanje natrijevog klorida i s time povezane vode.

Glavno klinički relevantno mjesto djelovanja jest početak distalnih tubula. Ovdje inhibiraju električki neutralni Na-Cl kotransport na luminalnoj strani stanične membrane. Povećava se izlučivanje kalija i magnezija, dok je izlučivanje kalcija smanjeno. Hidroklorotiazid uzrokuje i blago izlučivanje bikarbonata, dok izlučivanje klorida nadmašuje izlučivanje natrija. Za vrijeme liječenja hidroklorotiazidom može se razviti metabolička acidoza.

Kao i druge organske kiseline, hidroklorotiazid se aktivno izlučuje u proksimalnim tubulima. Diuretski učinak ne mijenja se kod metaboličke acidoze ili metaboličke alkaloze.

Promjena ravnoteže natrija, smanjenje vanstanične vode i volumena plazme, promjena rezistencije bubrežne vaskulature i smanjena osjetljivost na noradrenalin i angiotenzin II ubrajaju se u moguće mehanizme antihipertenzivnog učinka hidroklorotiazida.

Izlučivanje elektrolita i vode potaknuto hidroklorotiazidom započinje nakon 2 sata, postiže maksimalni učinak nakon 3–6 sati, a održava se tijekom 6–12 sati. Prvi antihipertenzivni učinak nastupa nakon 3–4 dana, a može potrajati i do tjedan dana po prekidu liječenja.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ($\geq 50,000$ mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. *risk-set sampling*). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ($\sim 25\,000$ mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ($\sim 100\,000$ mg) (vidjeti i dio 4.4).

Fosinoprilnatrij / hidroklorotiazid

Do sada nisu provedena ispitivanja kardiovaskularnog pobola i smrtnosti tijekom primjene Monopril Plus (fiksne kombinacije fosinoprila i hidroklorotiazida). U epidemiološkim se ispitivanjima pokazalo da su kardiovaskularni pobol i smrtnost smanjeni za vrijeme dugoročne primjene hidroklorotiazida. Monopril Plus posjeduje antihipertenzivni i diuretski učinak. Fosinopril i hidroklorotiazid mogu se kod liječenja hipertenzije upotrebljavati samostalno ili u kombinaciji.

U kliničkim su studijama fosinopril i hidroklorotiazid pokazali sinergistički antihipertenzivni učinak. Maksimalno sniženje krvnog tlaka postignuto je 2 do 6 sati nakon davanja kombinacije, pri čemu je antihipertenzivni učinak trajao više od 24 sata.

Fosinopril može smanjiti gubitak kalija povezan s primjenom hidroklorotiazida.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Zajedničko primanje fosinoprila i hidroklorotiazida ima mali ili nikakav učinak na farmakokinetička svojstva bilo jedne ili druge tvari.

Fosinoprilnatrij

Apsorpcija

Opseg apsorpcije fosinoprila nakon peroralnog davanja obično iznosi 30% do 40%. Prisutnost hrane u gastrointestinalnom traktu ne utječe na apsorpciju fosinoprila, međutim, može biti smanjena brzina apsorpcije.

Vrijeme do postizanja C_{max} ne ovisi o dozi, a postiže se za otprilike 3 sata te slijedi vršnu inhibiciju presorne reakcije na angiotenzin i 3 do 6 sati nakon davanja. Farmakokinetički parametri (C_{max} , AUC) nakon višekratnih ili jednokratne doze izravno su razmjerni primijenjenoj dozi fosinoprila.

Distribucija

Fosinoprilat se u velikoj mjeri veže na proteine ($> 95\%$), posjeduje relativno mali volumen distribucije i zanemarivo vezivanje na stanične komponente u krvi.

Biotransformacija

U gastrointestinalnoj sluznici i u jetri dolazi do brze i potpune hidrolize u aktivni fosinoprilat.

Jedan sat nakon peroralnog davanja fosinoprilnatrija manje od 1% fosinopрила u plazmi ostaje nepromijenjeno; 75% je prisutno kao aktivni fosinoprilat, 15-20% kao fosinoprilat glukuronid (inaktivan), a ostatak (~5%) kao 4-hidroksi-metabolit fosinoprilata (aktivan).

Eliminacija

Eliminacija fosinopрила nakon intravenskog davanja odvija se putem jetre i bubrega. Kod bolesnika s hipertenzijom s normalnom funkcijom bubrega i jetre koji su primali višekratne doze fosinopрила, efektivno $T_{1/2}$ za nakupljanje fosinoprilata iznosilo je 11,5 sati. Kod bolesnika sa zatajivanjem srca, efektivno $T_{1/2}$ iznosilo je 14 sati. Nakon peroralne primjene fosinoprilnatrija, otprilike se pola apsorbirane doze izlučuje u urin u a ostatak putem fecesa. Fosinopril se vrlo slabo uklanja dijalizom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kod bolesnika sa zatajivanjem bubrega (klirens kreatinina < 80 ml/min/1,73 m²), ukupni tjelesni klirens fosinoprilata iznosi otprilike pola od onog kojeg nalazimo kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, pri čemu se ne mijenjaju apsorpcija, bioraspoloživost i vezivanje na proteine plazme. Ukupni klirens fosinoprilata ne mijenja se s obzirom na stupanj zatajivanja bubrega; smanjenje eliminacije bubrezima kompenzira se porastom hepatobilijarne eliminacije. Kod bolesnika s različitim stupnjem zatajivanja bubrega, uključujući i terminalno zatajivanje bubrega (klirens kreatinina < 10 ml/min/1,73 m²), zabilježen je blagi porast vrijednosti AUC (manje od dvostruko od normalnih vrijednosti).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Kod bolesnika sa zatajivanjem jetre (alkoholizam ili bilijarna ciroza), opseg hidrolize fosinoprilnatrija nije značajno smanjen, iako stopa hidrolize može biti smanjena; ukupni klirens fosinoprilata iznosi skoro polovicu klirensa kojeg nalazimo kod bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Kod ove skupine bolesnika postoje dokazi o smanjenom hepatalnom klirensu fosinoprilata s kompenzacijskim porastom izlučivanja bubrezima (vidjeti dio 4.2).

Starije osobe

U usporedbi starijih bolesnika (65-74 godine) s klinički normalnom jetrenom i bubrežnom funkcijom i mlađih ljudi (20-35 godina), farmakokinetička svojstva fosinoprilata nisu se znatno razlikovala.

Pedijatrijska populacija

Ograničeni su podaci u djece i adolescenata dobiveni u farmakokinetičkom ispitivanju jednokratne doze kod 19 bolesnika (u dobi od 6 do 16 godina) koji su jednokratno primili 0,3 mg/kg otopine fosinopрила. Dodatno se treba pokazati jesu li AUC i C_{max} vrijednosti za fosinoprilat (aktivni oblik fosinopрила) kod djece i adolescenata starosti od 6 do 16 godina usporedive s onima kod odraslih osoba koje su primale 20 mg fosinopрила u obliku otopine. Poluvrijeme eliminacije fosinoprilata je bilo 11-13 sati te slično u svim dobnim skupinama.

Hidroklorotiazid

Bioraspoloživost

Otprilike se 80% hidroklorotiazida nakon peroralnog davanja apsorbira iz gastrointestinalnog trakta. Sistemska bioraspoloživost iznosi $71 \pm 15\%$.

Distribucija

Vezivanje hidroklorotiazida na proteine plazme iznosi 65%; relativni volumen distribucije iznosi 0,5-1,1 l/kg. Poluživot hidroklorotiazida je između 5 i 15 sati.

Metabolizam i izlučivanje

Hidroklorotiazid se kod zdravih ljudi izlučuje u više od 95% putem bubrega u nepromijenjenom obliku.

Poluvrijeme eliminacije

Poluvrijeme eliminacije kod normalne funkcije bubrega iznosi 2,5 sati. Maksimalna razina u plazmi obično se postiže nakon 2-5 sati. Povećana je u slučaju oštećene funkcije bubrega i iznosi otprilike 20 sati kod bolesnika s terminalnim zatajivanjem bubrega.

Diuretski učinak se javlja unutar 1-2 sata. Trajanje diuretskog učinka iznosi 10-12 sati, ovisno o dozi, dok se antihipertenzivni učinak održava do 24 sata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala.

Nema provedenih ispitivanja genotoksičnosti i kancerogenosti za kombinaciju fosinopril/hidroklorotiazid.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti ne upućuju na negativne učinke fosinopрила na plodnost i reproduktivnu sposobnost štakora, niti na teratogenost. Dokazano je da ACE inhibitori kao klasa, ukoliko se daju tijekom drugog i trećeg trimestra, dovode do neželjenih učinaka u kasnom fetalnom razvoju, sa smrću fetusa i kongenitalnim defektima, posebice lubanje. Opisani su i fetotoksičnost, zastoj intrauterinog rasta i otvoreni ductus arteriosus. Smatra se da su ove razvojne anomalije dijelom posljedica izravnog djelovanja ACE inhibitora na fetalni sustav renin-angiotenzin, a dijelom posljedica ishemije koja nastaje zbog hipotenzije majke i smanjenja feto-placentarnog protoka krvi i isporuke kisika/hranjivih tvari fetusu (vidjeti dio 4.6.). U studiji u kojoj je fosinopril davan ženka štakora prije parenja i tijekom trudnoće, došlo je do povećane učestalosti smrti mladunaca za vrijeme dojenja. Dokazano je da lijek prolazi kroz posteljicu i izlučuje se u majčinom mlijeku.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat,
titanijev dioksid (E 171),
željezov oksid, žuti (E 172),
željezov oksid, crveni (E 172)
škrob, prethodno geliran,
karmelozanatrij, umrežena
gliceroldibehenat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al)

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-525879292

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

11.05.2009./28.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. svibnja 2023.