

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Monopril® Plus, 20 mg/12,5 mg, tablete

INN: fosinopril/hidrohlortiazid

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 20 mg fosinopril-natrijuma i 12,5 mg hidrohlortiazida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: Jedna tableta sadrži 222,1 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tableta.

Okrugle, ravne, neobložene tablete svetlonarandžaste boje, prečnika 9 mm, sa utisnutom oznakom „FH“ na jednoj strani.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lečenje esencijalne hipertenzije.

Lek Monopril Plus je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije kod pacijenata kod kojih primena monoterapije fosinopril-natrijumom ne reguliše krvni pritisak na odgovarajući način.

Ova fiksna dozna kombinacija takođe može zameniti kombinaciju 20 mg fosinopril-natrijuma i 12,5 mg hidrohlortiazida kod pacijenata kod kojih je krvni pritisak odgovarajuće regulisan pojedinačnim aktivnim supstancama primenjenim u istom odnosu kao odvojeni lekovi.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### Doziranje

Preporučuje se individualno titriranje doza pojedinačnih komponenti leka. Kada je klinički prikladno, može se razmatrati direktan prelaz sa monoterapije na fiksnu kombinaciju.

Uobičajena doza je jedna tableta leka Monopril Plus jednom dnevno. Dozu treba uzimati u približno isto vreme svakog dana.

##### *Prethodna terapija diureticima*

Nakon primene prve doze leka Monopril Plus, može doći do pojave simptomatske hipotenzije, što se češće javlja kod pacijenata sa smanjenim unosom tečnosti i/ili kod pacijenata na režimu ishrane sa ograničenim unosom soli zbog prethodne terapije diureticima. Terapiju diureticima treba prekinuti 2-3 dana pre započinjanja terapije lekom Monopril Plus. Ako to nije moguće, terapiju treba započeti fosinoprilom u dozi od 5 mg, kao monoterapijom.

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina >30 mL/min, kreatinin u serumu približno ≤3 mg/dL ili 265 mikromola/L) preporučuje se uobičajena doza fiksne

kombinacije fosinopril natrijum/hidrohlortiazid. Međutim, lek Monopril Plus se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30 \text{ mL/min}$ ) s obzirom da su diuretici Henleove petlje pogodniji u odnosu na tiazide.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

S obzirom na to da se fosinoprilat izlučuje i putem bubrega i putem jetre, obično nije neophodno prilagođavanje doze u slučaju oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

#### *Stariji pacijenti ( $> 65$ godina)*

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

#### *Pedijatrijska populacija*

Lek Monopril Plus se ne preporučuje za primenu kod dece i adolescenata usled nedovoljno podataka o bezbednosti i efikasnosti.

#### Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu. Istovremena primena sa hranom ne utiče na resorpciju leka.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na aktivnu supstancu fosinopril, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1. ili na druge ACE inhibitore;
- Preosetljivost na hidrohlortiazid ili na bilo koji derivat sulfonamida;
- Teška bubrežna insuficijencija (klirens kreatinina  $< 30 \text{ mL/min}$ );
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4. i 4.6.);
- Istovremena primena Monoprila Plus sa lekovima koji sadrže aliskiren je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega ( $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (videti odeljke 4.5 i 5.1);
- Istovremena primena sa kombinacijom sakubitril/valsartan. Terapija lekom Monopril Plus ne sme biti započeta ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.4. i 4.5).

Reakcije preosetljivosti se češće javljaju kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju alergiju ili bronhijalnu astmu.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)*

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, antagonista receptora za angiotenzin II ili aliskirena povećava rizik za nastanak hipotenzije, hiperkalemije ili oštećenje funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Zbog toga se ne preporučuje dvostruka blokada RAAS istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ukoliko se istovremena primena smatra neophodnom, moguće ju je sprovesti jedino uz medicinski nadzor lekara specijaliste i pažljivo praćenje funkcije bubrega, vrednosti elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II ne treba primenjivati zajedno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

#### *Hipotenzija*

Simptomatska hipotenzija izazvana fosinoprilom je retko primećena i to najčešće u slučajevima gubitka volumena plazme i/ili elektrolita usled produžene terapije diureticima, dijetetskih restrikcija unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja. Gubitak tečnosti i/ili elektrolita treba da se koriguje pre započinjanja terapije fosinopril-natrijumom/HCTZ (hidrohlortiazid).

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom sa ili bez udružene insuficijencije bubrega, ACE inhibitori mogu da izazovu prekomernu hipotenziju, koja može da dovede do oligurije ili azotemije, a ređe i do akutne insuficijencije bubrega i smrti. Kod ovih pacijenata terapija fosinopril-natrijumom/HCTZ započinje se pod strogim nadzorom lekara. Pacijenti treba da se pažljivo prate tokom prve dve nedelje terapije, kao i pri svakom povećanju doze.

Tiazidi mogu povećati efikasnost drugih antihipertenzivnih lekova. Pored toga, antihipertenzivni efekti tiazidnih diuretika mogu se povećati kod postsimpatektomijskih pacijenata.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Fosinopril-natrijum/HCTZ treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). Kumulativni efekti hidrohlorotiazida i azotemije povezane sa primenom hidrohlorotiazida mogu se pojaviti kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Takođe, promene u funkciji bubrega mogu se javiti kod osetljivih pojedinaca usled inhibicije sistema renin-angiotenzin-aldosteron od strane fosinoprila.

Kod nekih pacijenata sa *bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili sa stenozom arterije jedinog bubrega*, koji su lečeni ACE inhibitorima, primećeni su povećanje koncentracije uree u krvi, kao i kreatinina u serumu, koji su obično reverzibilni po prekidu terapije. Kod ovih pacijenata tokom prvih nedelja terapije treba pratiti funkciju bubrega.

Kod nekih *pacijenata sa hipertenzijom* koji prethodno nisu imali renalnu vaskularnu bolest, došlo je do povećanja koncentracije uree i kreatinina u serumu u krvi, obično blagog i prolaznog, posebno u slučajevima kada je fosinopril primenjivan istovremeno sa diuretikom. Do ove pojave češće dolazi kod pacijenata sa prethodnim oštećenjem funkcije bubrega. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze fosinoprila/natrijuma/HCTZ.

#### *Proteinurija*

Kod pacijenata sa prethodno postojećim oštećenjem funkcije bubrega, u retkim slučajevima može doći do proteinurije. U klinički značajnim slučajevima proteinurije ( $> 1 \text{ g/dnevno}$ ), fosinopril-natrijum/HCTZ se može primenjivati samo nakon pažljive procene odnosa korist/rizik i uz redovno praćenje kliničkih i laboratorijskih parametara.

#### *Hipersenzitivnost/Angioedem*

Kontraindikovana je istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema. Lečenje kombinacijom sakubitril/valsartan ne sme biti započeto ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od primene poslednje doze fosinoprila-natrijum/HCTZ. Takođe, lečenje lekom Monopril Plus ne sme biti započeto ukoliko nije prošlo najmanje 36 sati od primene poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (videti odeljke 4.3 i 4.5).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez oštećenja funkcije disanja) (videti odeljak 4.5). Neophodan je oprez prilikom započinjanja terapije racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom kod pacijenata koji već uzimaju neki od ACE inhibitora.

#### *Angioedem glave i vrata*

Angioedem je prijavljen kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore, uključujući i fosinopril-natrijum. Ukoliko angioedem zahvati jezik, glotis ili larinks, moguća je obstrukcija disajnih puteva sa mogućim smrtnim ishodom. Kod takvih pacijenata odmah treba primeniti hitnu terapiju. Otoci, koji su ograničeni na licu, mukoznim membranama usta, usana i ekstremiteta rešavaju se obustavljanjem terapije fosinoprilom, a u nekim slučajevima je potrebna i medikamentozna terapija.

#### *Intestinalni angioedem*

Intestinalni angioedem je veoma retko prijavljivao kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Ovi pacijenti obično imaju bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima nije bilo ranije pojave

angioedema lica i nivoi C-1 esteraze su bili normalni. Dijagnoza angioedema postavljena je pregledima CT skenerom ili ultrazvukom abdomena, ili tokom operacije, i simptomi su se povukli po prekidu primene ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uzeti u obzir prilikom postavljanja dijagnoze kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, a imaju bol u abdomenu.

ACE inhibitori izazivaju veću incidencu angioedema kod pacijenata pripadnika crne rase nego kod pacijenata drugih rasa. Kod pacijenata sa anamnezom angioedema koji se javio nezavisno od primene ACE inhibitora, postoji veći rizik od razvoja angioedema tokom primene ACE inhibitora.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom izlaganja membranama prilikom dijalize sa visokofluksnim membranama/afereze lipoproteina*

Anafilaktoidne reakcije su prijavljene kod pacijenata tokom hemodijalize sa membranama velike propustljivosti i koji primaju ACE inhibitore. Anafilaktoidne reakcije prijavljene su i tokom afereze lipoproteina male gustine sa dekstran-sulfatom. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu drugog tipa membrane za dijalizu ili druge vrste antihipertenzivnih lekova.

#### *Anafilaktoidne reakcije tokom terapije desenzibilizacije*

Kod dva pacijenta, koji su uzimali ACE inhibitor enalapril, tokom podvrgavanja terapiji desenzibilizacije sa *hymenoptera* otrovom, zabeležene su životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije. Kod istih pacijenata, navedene reakcije izbegnute su kada je privremeno prekinuta primena ACE inhibitora, ali su se ponovo pojavile nakon slučajnog ponovnog uzimanja leka. Zato je neophodan oprez kod pacijenata koji uzimaju ACE inhibitore, a kod kojih treba da se sprovede postupak desenzitizacije.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Lek Monopril Plus treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili progresivnim oštećenjem funkcije jetre, s obzirom na to da i male promene ravnoteže tečnosti i elektrolita mogu da izazovu hepatičnu komu. Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre mogu da se jave povećana vrednost fosinopрила u plazmi. U jednoj studiji kod pacijenata sa alkoholnom ili bilijarnom cirozom, ukupan klirens fosinopрила bio je smanjen, a plazma PIK vrednost približno udvostručena.

#### *Insuficijencija jetre*

Veoma retko se ACE inhibitori dovode u vezu sa sindromom koji počinje holestatskom žuticom i napreduje do fulminantne hepatičke nekroze i ponekad smrti. Mehanizam ovog sindroma nije razjašnjen. Pacijenti kod kojih se javi žutica ili značajno povećanje vrednosti enzima jetre treba da prekinu lečenje ACE inhibitorom i da budu odgovarajuće medicinski praćeni.

#### *Neutropenija/agranulocitoza*

Agranulocitoza i depresija koštane srži su retko prijavljene kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore. Češće se javljaju kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, posebno ako imaju i kolagenovaskularna oboljenja, kao što su sistemski eritemski lupus ili skleroderma. Kod ove grupe pacijenata treba razmotriti praćenje leukocitarne formule. Takođe, agranulocitoza i depresija koštane srži retko su bile prijavljene kod pacijenata koji su primali tiazidne diuretike.

#### *Kašalj*

Kašalj je prijavljen pri primeni ACE inhibitora, uključujući fosinopril. Karakterističan je uporan, neproduktivan kašalj, koji se povlači po prekidu terapije. Kašalj indukovani primenom ACE inhibitora treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu kašlja.

#### *Operacije/anestezija*

Kod pacijenata koji treba da budu operisani ili da prime anesteziju lekovima koji uzrokuju pojavu hipotenzije, fosinopril-natrijum može da pojača hipotenzivni odgovor. Ukoliko dođe do hipotenzije za koju se smatra da je rezultat ovog mehanizma, ona se može korigovati povećanjem volumena plazme.

#### *Pedijatrijska primena*

Bezbednost i efikasnost kod dece nisu potvrđeni.

### *Primena kod starijih osoba*

U kliničkim studijama sa pacijentima koji su primali fosinopril/HCTZ, 20% su bili između 65 i 75 godina starosti. Nisu primećene razlike u efikasnosti i bezbednosti između starijih pacijenata i mlađih pacijenata; ipak ne može se isključiti veća osetljivost kod nekih starijih osoba.

### *Pacijenti sa dijabetesom*

Kod pacijenata sa dijabetesom, koji primaju oralne antidijabetike ili insulin, treba pažljivo kontrolisati glikemiju tokom prvog meseca lečenja ACE inhibitorima (videti odeljak 4.5).

### *Trudnoća*

Terapiju ACE inhibitorima ne treba započinjati tokom trudnoće. Osim u slučajevima kada se primena ACE inhibitora smatra apsolutno neophodnom, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba primeniti drugu antihipertenzivnu terapiju čiji je bezbednosni profil za primenu u trudnoći ustanovljen.

Kada se trudnoća dijagnostikuje, odmah treba prekinuti terapiju ACE inhibitorima i, ukoliko je to neophodno, treba započeti sa primenom druge terapije (videti odeljke 4.3. i 4.6.).

### *Fetalni/neonatalni morbiditet i mortalitet*

Kada se primenjuju u trudnoći, ACE inhibitori mogu da izazovu oštećenja, pa čak i smrt fetusa.

### *Metabolički poremećaji*

Terapija tiazidima može dovesti do pojave hiperurikemije i/ili akutnog napada gihta kod nekih pacijenata.

Potrebe za insulinom kod dijabetičara mogu biti izmenjene i latentni dijabetes melitus može preći u manifestni tokom terapije tiazidima.

Tokom diuretske terapije tiazidom, može doći do povećanja vrednosti holesterola i triglicerida.

### *Poremećaj ravnoteže elektrolita*

Treba vršiti periodične provere elektrolita u serumu radi otkrivanja mogućeg poremećaja ravnoteže elektrolita.

Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu da izazovu poremećaj ravnoteže tečnosti i elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipohloremijska alkalozna). Pacijente treba periodično posmatrati radi praćenja kliničkih znakova i simptoma poremećaja ravnoteže tečnosti i elektrolita, kao što su suvoća usta, pojačan osećaj žeđi, slabost, letargija, pospanost, uznemirenost, bolovi i grčevi u mišićima, zamor u mišićima, hipotenzija, oligurija, tahikardija, mučnina i povraćanje.

Iako hipokalemija može da se javi pri primeni tiazidnih diuretika, posebno kod brze diureze ili kod teške ciroze, istovremena primena fosinopril-natrijuma može da smanji hipokalemiju izazvanu diureticima.

Neto efekat primene fosinopril-natrijum/HCTZ može biti povećana, smanjena ili nepromenjena koncentracija kalijuma u serumu.

Nedostatak hlorida je obično blag i ne zahteva lečenje. Tiazidi mogu da smanje urinarnu ekskreciju kalcijuma.

Patološke promene u paratiroidnoj žlezdi sa hiperkalcemijom i hipofosfatemijom primećene su kod nekoliko pacijenata na dugotrajnoj terapiji tiazidima. Nisu primećene uobičajene komplikacije hiperparatiroidizma, poput nefrolitijaze, resorpcije kosti i peptičke ulceracije. Terapiju tiazidima treba prekinuti pre izvođenja testova paratiroidne funkcije.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, što može da dovede do hipomagnezije.

### *Kalijum u serumu*

ACE-inhibitori mogu izazvati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Efekat obično nije značajan kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Međutim, rizik od razvoja hiperkalemije postoji kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, dijabetes melitusom, hipoadosteronizmom, i/ili kod onih pacijenata koji istovremeno primaju suplemente kalijuma (uključujući zamene za so), diuretike koji štede kalijum ili druge lekove koji izazivaju povećanje koncentracije kalijuma u serumu npr. heparin, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol kombinacija), a naročito antagoniste aldosterona ili blokatore receptora angiotenzina. Diuretike koji štede kalijum i blokatore receptora angiotenzina treba

primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji primaju ACE inhibitore i preporučuje se praćenje koncentracije kalijuma u serumu i funkcije bubrega (videti odeljak 4.5).

#### *Sistemska lupus erythematosus*

Može doći do pogoršanja stanja ili aktiviranja sistemskog eritemskog lupusa, tokom primene tiazida.

#### *Nemelanomski karcinom kože*

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignih oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

#### *Efuzija horoideje, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla*

Sulfonamidi ili derivati sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju, koja dovodi do efuzije horoideje uz smanjenje vidnog polja, akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. U simptome ove bolesti spadaju akutni početak smanjene oštine vida ili bol u oku, i tipično se javlja u roku od nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka uzimanja ove terapije. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može da dovede do trajnog gubitka vida. Primarna terapija podrazumeva obustavljanje hidrohlorotiazida što je moguće pre. Može se ukazati potreba da se razmisli o brzom medikamentoznoj ili hirurškoj terapiji ukoliko se intraokularni pritisak ne stavi pod kontrolu. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog ugla mogu da uključe istoriju alergije na sulfonamide ili penicilin.

#### *Litijum*

Kombinacija litijuma i leka fosinopril/hidrohlorotiazid se ne preporučuje, zbog povećanog rizika od toksičnosti litijuma (videti odeljak 4.5).

#### *Akutna respiratorna toksičnost*

Nakon uzimanja hidrohlorotiazida zabeleženi su veoma retki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distres sindrom (ARDS). Edem pluća se obično razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Na početku, simptomi uključuju dispneju, povišenu telesnu temperaturu, pogoršanje funkcije pluća i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primenu leka Monopril Plus i primeniti odgovarajuću terapiju. Hidrohlorotiazid se ne sme davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidrohlorotiazida.

#### *Laktoza*

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

#### *Natrijum*

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### *Dvostruka blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)*

Podaci iz kliničkih studija su pokazali da je dvostruka blokada RAAS sistema istovremenom primenom ACE inhibitora, blokatora receptora za angiotenzin II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih reakcija kao što su hipotenzija, hiperkalemija ili smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu bubrežnu

insuficijenciju) u poređenju sa primenom pojedinačnih lekova koji utiču na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

#### *Lekovi koji povećavaju rizik od pojave angioedema*

Kontraindikovana je istovremena primena ACE inhibitora sa kombinacijom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena ACE inhibitora sa racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i vildagliptinom može dovesti do povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.4).

#### *Inhibitori endogene sinteze prostaglandina*

Kod nekih pacijenata ova sredstva mogu umanjiti efekte diuretika. Takođe, prijavljeno je da indometacin može da umanja antihipertenzivni efekat ACE inhibitora, posebno u slučaju hipertenzije sa smanjenim nivoom renina. Drugi nesteroidni antiinflamatorni lekovi, npr. acetilsalicilna kiselina, mogu da imaju sličan efekat.

#### *Ostali diuretici i antihipertenzivi*

Tiazidna komponenta leka Monopril Plus može pojačati dejstvo drugih antihipertenzivnih lekova, naročito ganglionskih ili perifernih adrenergičkih blokatora. Hidrohlortiazid može biti u interakciji sa diazoksidom. Treba pratiti koncentraciju glukoze u krvi, koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i krvni pritisak.

#### *Antacidi*

Antacidi (npr. aluminijum-hidroksid, magnezijum-hidroksid, simetikon) mogu da ometaju resorpciju fosinopril-natrijum/hidrohlortiazid, i zato bi fosinopril-natrijum/hidrohlortiazid trebalo uzimati najmanje dva sata pre ili posle primene antacida.

#### *Alkohol, barbiturati i opioidni analgetici*

Potenciraju dejstvo tiazidskih diuretika i mogu uzrokovati ortostatsku hipotenziju.

#### *Antidijabetici (oralni i insulin)*

Tiazidi mogu da povećaju koncentraciju glukoze u krvi tako da je ponekad potrebno prilagođavanje doze antidijabetika (videti odeljak 4.4).

#### *Kalcijumove soli*

Povećane koncentracije kalcijuma u serumu koji su posledica umanjene ekskrecije, mogu se pojaviti uz istovremenu primenu tiazidnih diuretika. Ukoliko je potrebna primena kalcijuma, preporučuje se praćenje vrednosti kalcijuma u serumu i odgovarajuće prilagođavanje doze.

#### *Holestiramin i holestipol*

Primena ovih lekova može da odloži ili smanji resorpciju hidrohlortiazida. Zato sulfonamidne diuretike treba uzimati bar 1 sat pre ili 4-6 sati posle ovih lekova.

#### *Lekovi protiv gihta*

Može biti potrebno prilagođavanje doze lekova protiv gihta, jer hidrohlortiazid može povećati koncentracije mokraćne kiseline u krvi. Možda će biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfinpirazona.

#### *Diuretici koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili zamene za so sa kalijumom*

Iako vrednost kalijuma u serumu obično ostaje u normalnim granicama, hiperkalemija se ipak može javiti kod nekih pacijenata na terapiji kombinacijom fosinopril/hidrohlortiazid. Primena diuretika koji štede kalijum (npr. spironolaktona, triamterena ili amilorida), suplemenata kalijuma, zamena za so sa kalijumom može dovesti do značajnog povećanja vrednosti kalijuma u serumu. Treba biti oprezan kada se fosinopril/HCTZ primenjuje zajedno sa drugim lekovima koji povećavaju nivo kalijuma u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), jer je poznato da trimetoprim deluje kao diuretik koji čuva kalijum poput amilorida. Zbog toga se ne preporučuje kombinacija fosinopril/hidrohlortiazid sa prethodno pomenutim lekovima. Ako je indikovana istovremena primena, ove lekove treba koristiti sa oprezom i uz često praćenje kalijuma u serumu.

### *Ciklosporin*

U toku istovremene primene ACE inhibitora i ciklosporina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje vrednosti kalijuma u serumu.

### *Heparin*

U toku istovremene primene ACE inhibitora i heparina, moguća je pojava hiperkalemije. Preporučuje se praćenje vrednosti kalijuma u serumu.

### *Litijum*

Povećane koncentracije u serumu i toksičnosti litijuma su prijavljeni tokom istovremene terapije sa ACE inhibitorima i/ili diureticima. Zato je potreban oprez prilikom primene kombinacije fosinopril natrijum/HCTZ sa litijumom, i preporučuje se redovno praćenje vrednosti litijuma u serumu.

### *Lekovi koji se koriste tokom hiruških procedura*

Hidrohlortiazid može pojačati efekte nedepolarizujućih relaksansa skeletne muskulature, preanestetika i anestetika koji se koriste tokom hiruških procedura (npr. tubokurarin i galamin); može biti potrebno prilagođavanje doze.

Disbalans tečnosti i elektrolita treba pratiti i korigovati pre operacija ukoliko je moguće. Potreban je oprez kod pacijenata koji uzimaju fosinopril/hidrohlortiazid i presore (npr. norepinefrin) i koji su podvrgnuti hiruškoj intervenciji. Preanestetike i anestetike treba davati u manjoj dozi, i ukoliko je potrebno, terapiju hidrohlortiazidom treba prekinuti nedelju dana pre operacije.

### *Laboratorijski testovi*

Fosinopril-natrijum/hidrohlortiazid može da izazove pojavu lažno malih vrednosti koncentracija digoksina u serumu ukoliko se one određuju metodom resorpcije na aktivnom uglju. Umesto toga, mogu se koristiti drugi testovi na bazi antitela.

Preporučuje se prekid terapije fosinopril-natrijum/hidrohlortiazid nekoliko dana pre izvođenja testova funkcije paratireoidee.

## **4.6. Trudnoća i dojenje**

### ***Trudnoća***

#### Fosinopril

##### *ACE inhibitori*

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Epidemiološki dokazi koji se odnose na rizik od pojave teratogenosti nakon izlaganja dejstvu ACE inhibitora, tokom prvog trimestra trudnoće, još uvek nisu izvedeni. Međutim, malo povećanje rizika se ne sme isključiti. Osim u slučajevima kada se kontinuirana terapija ACE inhibitorima smatra neophodnom, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba primeniti drugu antihipertenzivnu terapiju čiji je bezbednosni profil za primenu u trudnoći ustanovljen.

Kada se trudnoća dijagnostikuje, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i, ukoliko je to neophodno, treba započeti sa primenom druge terapije.

Izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može izazvati fetotoksičnost kod ljudi (smanjenu funkciju bubrega, oligohidramnion, retardaciju osifikacije lobanje) i neonatalnu toksičnost (bubrežnu insuficijenciju, hipotenziju, hiperkalemiju) (videti odeljak 5.3). Ukoliko dođe do izloženosti ACE inhibitorima tokom drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje. Novorođenčad, čije majke su uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

## Hidrohlortiazid

Postoji malo podataka o primeni hidrohlortiazida tokom trudnoće, posebno tokom prvog trimestra trudnoće. Ne postoji dovoljno studija na životinjama. Hidrohlortiazid prelazi u placentu. Na osnovu farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova primena tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće može ugroziti feto-placentalnu perfuziju i može dovesti do fetalnih i neonatalnih efekata kao što su: ikterus (žutica), poremećaj ravnoteže elektrolita i trombocitopenija.

Hidrohlortiazid se ne treba primenjivati kod gestacionog edema, gestacione hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, bez korisnog dejstva na tok oboljenja.

Hidrohlortiazid ne treba primenjivati za lečenje esencijalne hipertenzije kod trudnih žena, osim u retkim situacijama kada se ne može primeniti ni jedna druga terapija.

## **Dojenje**

### Fosinopril

S obzirom da je veoma mali broj podataka dostupan o primeni fosinoprila tokom dojenja, lek Monopril Plus se ne preporučuje za primenu tokom dojenja; treba primeniti drugu antihipertenzivnu terapiju čiji je bezbednosni profil za primenu tokom dojenja ustanovljen, posebno kod novorođenčadi ili prevremeno rođenih beba.

### Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid se u maloj količini izlučuje u majčino mleko. Tiazidi u velikim dozama izazivaju intenzivnu diurezu i supresiju laktacije. Primena leka Monopril Plus tokom dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lek Monopril Plus ipak primenjuje za vreme dojenja, doze treba da budu na što je moguće manje.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Neželjene reakcije su prikazane prema klasi sistema organa, MedDRA terminologiji i učestalosti. Neželjene reakcije su klasifikovane po učestalosti na sledeći način:

Veoma često  $\geq 1/10$

Često  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Povremeno  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Retko  $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$

Veoma retko  $< 1/10000$

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu postojećih podataka)

| Klasa sistema organa                                                   | Učestalost | Neželjeno dejstvo                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekcije i infestacije                                                | Često      | Infekcije gornjeg dela respiratornog sistema                                                                                                 |
|                                                                        | Nepoznato  | Faringitis, rinitis                                                                                                                          |
| Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe) | Nepoznato  | Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)                                                                |
| Poremećaji krvi i limfnog sistema                                      | Nepoznato  | Limfadenopatija, leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, anemija (uključujući aplastičnu anemiju i hemolitičku anemiju) |

|                                                      |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji metabolizma i ishrane                     | Nepoznato   | Giht, hipokalemija, hiponatremija, hipohloremijska alkalozia                                                                                                                                                                                                                   |
| Psihijatrijski poremećaji                            | Nepoznato   | Depresija, poremećen libido                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji nervnog sistema                           | Često       | Glavobolja, vrtoglavica                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Nepoznato   | Pospanost, parestezije, hipoestezija, sinkopa, cerebrovaskularni infarkt                                                                                                                                                                                                       |
| Poremećaji oka                                       | Nepoznato   | Poremećaji vida<br>Efuzija horoideje                                                                                                                                                                                                                                           |
| Poremećaji uha i labirinta                           | Nepoznato   | Tinitus, vrtoglavica                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kardiološki poremećaji                               | Nepoznato   | Aritmija, angina pectoris, infarkt miokarda                                                                                                                                                                                                                                    |
| Vaskularni poremećaji                                | Nepoznato   | Hipotenzija, ortostatska hipotenzija, intermitentna klaudikacija, nekrotizirajući vaskulitis, crvenilo                                                                                                                                                                         |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji  | Često       | Kašalj                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                      | Veoma retko | Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (videti odeljak 4.4)                                                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Nepoznato   | Sinusna kongestija, respiratorni distres, pneumonitis, edem pluća, bronhospazam                                                                                                                                                                                                |
| Gastrointestinalni poremećaji                        | Nepoznato   | Mučnina, povraćanje, dijareja, bol u abdomenu, dispepsija, gastritis, ezofagitis, pankreatitis, disgeuzija                                                                                                                                                                     |
| Hepatobilijarni poremećaji                           | Nepoznato   | Hepatitis,olestatska žutica                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    | Nepoznato   | Angioedem, osip, Stevens-Johnson-ov sindrom, purpura, pruritus, urtikarija, fotosenzitivne reakcije                                                                                                                                                                            |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | Često       | Mišićno-koštana bol                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                      | Nepoznato   | Mijalgija, spazam mišića, artralgiija                                                                                                                                                                                                                                          |
| Poremećaji bubrega i urinarnog trakta                | Nepoznato   | Polakiurija, dizurija, bubrežna insuficijencija                                                                                                                                                                                                                                |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki            | Nepoznato   | Poremećaj seksualne funkcije                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene         | Često       | Zamor                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Nepoznato   | Edem, bol u grudima, astenija, pireksija                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ispitivanja                                          | Nepoznato   | Odstupanja rezultata testova funkcije jetre (povećanje vrednosti transaminaze, povećanje vrednosti laktatne dehidrogenaze, povećanje vrednosti alkalne fosfataze, povećanje koncentracije bilirubina), izmenjene vrednosti elektrolita, urične kiseline, glukoze, magnezijuma, |

|  |  |                                       |
|--|--|---------------------------------------|
|  |  | holesterola, triglicerida i kalcijuma |
|--|--|---------------------------------------|

U kliničkim studijama koje su sprovedene sa fosinopril-natrijum/hidrohlortiazid incidencija neželjenih reakcija nije se razlikovala između starijih (65 godina starosti i stariji) i mlađih pacijenata.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

*Nemelanomski karcinom kože:* Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

Nisu dostupne posebne informacije koje bi se odnosile na postupak u slučaju predoziranja fosinopril-natrijum/hidrohlortiazid. Lečenje u slučaju predoziranja je simptomatsko i suportivno. Primenu leka treba odmah prekinuti, a pacijenta treba držati pod strogim medicinskim nadzorom. Mere koje se preporučuju uključuju izazivanje povraćanja i/ili ispiranje želuca, dok pojavu dehidracije, poremećaja ravnoteže elektrolita i hipertenzije, treba tretirati na uobičajeni način.

Fosinopril se slabo uklanja iz tela putem hemodijalize ili peritonealne dijalize.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; ACE inhibitori i diuretici

**ATC šifra:** C09BA09

Lek Monopril Plus je fiksna dozna kombinacija ACE inhibitora fosinopрила i diuretika hidrohlortiazida. Istovremena primena fosinopрила i hidrohlortiazida dovodi do većeg smanjenja krvnog pritiska nego bilo koja od ovih supstanci primenjena kao monoterapija. Fosinopril, kao i drugi ACE inhibitori, može sprečiti gubitak kalijuma uzrokovan hidrohlortiazidom.

#### Fosinopril

##### *Mehanizam dejstva*

Fosinopril-natrijum je estar i prolek dugodelujućeg ACE inhibitora, fosinoprilata. Nakon oralne primene, fosinopril brzo i u potpunosti hidrolizuje do fosinoprilata, koji je aktivni ACE inhibitor. Fosinopril-natrijum sadrži fosfinatnu grupu koja specifičnim vezivanjem inhibira enzim (peptidil dipeptidaza angiotenzin

konvertujući enzim), koji konvertuje dekaeptid angitenzin I u oktaeptid angiotenzin II. Rezultujuće smanjenje angiotenzina II dovodi do smanjenja vazokonstrikcije i smanjenja sekrecije aldosterona, što može dovesti do blagog povećanja koncentracije kalijuma u serumu i gubitka natrijuma i tečnosti. U većini slučajeva ne dolazi do promene protoka krvi kroz bubrege ili brzine glomerularne filtracije. ACE inhibicija takođe smanjuje metabolisanje bradikina, potentnog vazodilatatora, što doprinosi antihipertenzivnom terapijskom efektu. Fosinopril ima terapijsko dejstvo kod pacijenata sa hipertenzijom sa smanjenom vrednošću renina.

Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, efikasnost fosinoprila se zasniva na supresiji sistema renin-angiotenzin-aldosteron. ACE inhibitori dovode do smanjenja prethodnog i naknadnog opterećenja srca.

#### *Farmakodinamsko dejstvo*

Primena fosinoprila kod pacijenta sa hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska i u ležećem i u stojećem položaju, bez značajnog porasta srčane frekvence.

Smanjenje krvnog pritiska se javlja unutar 1 sata od primene, a maksimalni efekat se postiže 3-6 sati nakon primene. Antihipertenzivni efekat u uobičajenoj dnevnoj dozi traje 24 sata. Kod nekih pacijenata koji uzimaju manje doze efekat može biti smanjen pri kraju intervala doziranja. Ortostatski efekti i tahikardija su retki, ali se mogu javiti kod pacijenata sa nedostatkom soli ili hipovolemijom (videti odeljak 4.4). Kod nekih pacijenata, može biti potrebno 3-4 nedelje primene terapije za postizanje maksimalnog smanjenja krvnog pritiska. Fosinopril i tiazidni diuretici imaju aditivne efekte.

U srčanoj insuficijenciji fosinopril poboljšava simptome i sposobnost pacijenta da vežba, smanjujući ozbiljnost i učestalost hospitalizacije usled srčane insuficijencije.

U studiji sprovedenoj na osam pacijenata sa cirozom, primena doze od 20 mg/dan fosinoprila tokom jednog meseca nije uticala na parametre funkcije jetre (alanin-aminotransferaza, gama-glutamiltanspeptidaza, klirens galaktoze i klirens fenazona) ili funkcije bubrega.

Dve velike, randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivale su upotrebu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa anamnezom kardiovaskularne ili cerebrovaskularne bolesti, ili *diabetes mellitus*-om tipa 2 sa dokazanim oštećenjem ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om tip 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nema značajno korisnog dejstva na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ovi nalazi su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga se ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za testiranje koristi od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om tip 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili obe bolesti zajedno. Studija je prevremeno prekinuta zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bili numerički učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalemija, hipotenzija i poremećaj funkcije bubrega) češće su prijavljivani u grupi koja je primala aliskiren, nego u grupi koja je primala placebo.

#### Hidrohloortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik i antihipertenziv, koji povećava aktivnost renina u plazmi. Hidrohlortiazid smanjuje reapsorpciju elektrolita u distalnim tubulima bubrega i povećava ekskreciju natrijuma, hlorida, kalijuma, magnezijuma, bikarbonata i vode. Ekskrecija kalcijuma može biti smanjena. Istovremena primena fosinopрила i hidrohlortiazida dovodi do većeg smanjenja krvnog pritiska nego bilo koja od pojedinačnih supstanci primenjena kao monoterapija.

#### Nemelanomski karcinom kože

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlortiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlortiazida ( $\geq 50000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlortiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. *risk-set sampling*). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlortiazida ( $\sim 25000$  mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ( $\sim 100000$  mg) (takode videti odeljak 4.4).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Istovremena primena fosinopril-natrijuma i hidrohlortiazida ima mali ili nema nikakav efekat na farmakokinetičke osobine pojedinačnih supstanci.

### Fosinopril

#### *Resorpcija*

Resorpcija oralno primenjenog fosinopрила iznosi približno 30-40%. Prisustvo hrane u gastrointestinalnom traktu ne utiče na ukupnu količinu resorbovanog fosinopрила, mada može biti smanjena brzina resorpcije. U gastrointestinalnoj mukozi i u jetri dolazi do brže i potpune hidrolize do fosinoprilata.

Nezavisno od primenjene doze, maksimalna koncentracija ( $C_{max}$ ) se postiže za približno 3 sata, što odgovara maksimalnoj inhibiciji vazopresora, angiotenzina I koja se javlja 3 do 6 sati nakon primene.

Nakon primene ponovljenih doza ili pojedinačne doze, farmakokinetički parametri ( $C_{max}$  i PIK) su direktno proporcionalni primenjenoj dozi fosinopрила.

#### *Distribucija*

Fosinoprilat se u velikom stepenu vezuje za proteine ( $>95\%$ ), ima relativno mali volumen distribucije i zanemarljivo se vezuje za ćelijske komponente u krvi.

#### *Biotransformacija*

Jedan sat nakon oralne primene fosinopрила, manje od 1% fosinopрила u plazmi ostaje nepromenjeno; 75% je prisutno kao aktivni fosinoprilat, 15-20% kao neaktivan glukuronid fosinoprilata i ostatak (približno 5%) kao aktivni 4-hidroksi metabolit fosinoprilata.

#### *Eliminacija*

Nakon intravenske primene, fosinopril se izlučuje i putem jetre i putem bubrega. Kod pacijenata sa hipertenzijom, sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega, koji su primili ponovljene doze fosinopрила, efektivno poluvreme eliminacije fosinoprilata iznosilo je prosečno 11,5 sati. Kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom efektivno poluvreme eliminacije iznosilo je 14 sati. Fosinopril se izlučuje i putem jetre i putem bubrega.

#### Posebne populacije pacijenta

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 80 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ), ukupan klirens fosinoprilata je približno 50% manji nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, pri čemu nema značajnog uticaja na resorpciju, bioraspoloživost i vezivanje za proteine plazme. Klirens fosinoprilata se ne razlikuje značajno između pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega, s obzirom na to da se smanjena ekskrecija putem bubrega nadoknađuje pojačanom hepatobilijarnom eliminacijom. Umereno povećanje plazma PIK-a (manje od dvostrukog povećanja nego kod očuvane funkcije bubrega) je primećeno kod pacijenata sa različitim stepenom oštećenja funkcije bubrega, uključujući i terminalno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina  $< 10 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ).

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (prouzrokovanom alkoholizmom ili bilijarnom cirozom), stepen hidrolize fosinopрила nije značajno smanjen, mada brzina hidrolize može biti smanjena. Ukupan klirens fosinoprilata je približno 50% manji nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom jetre.

#### Hidrohlortiazid

Bioraspoloživost iznosi 60-80%. Diuretsko dejstvo se javlja unutar 2 sata od primene doze, a maksimalno dejstvo se postiže nakon približno 4 sata. Dejstvo traje 6-12 sati. Hidrohlortiazid se eliminiše putem bubrega u neizmenjenom obliku. Poluvreme eliminacije u plazmi iznosi 5-15 sati.

Poluvreme eliminacije hidrohlortiazida je produženo kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Ponovljene studije bezbednosne farmakologije, opšte toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Nisu sprovedene studije genotoksičnosti i karcinogenosti za kombinaciju fosinopril/hidrohlortiazid. Studije reproduktivne toksičnosti kombinacije fosinopril/hidrohlortiazid na pacovima nisu pokazale negativne efekte na plodnost ili sposobnost reprodukcije niti teratogenost. Uočeno je da ACE inhibitori mogu naneti štetu fetusu (povreda i/ili fetalna smrt) kada se koriste tokom drugog ili trećeg trimestra trudnoće.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Laktoza, monohidrat;

Skrob, preželatizovan;

Kroskarmeloza-natrijum;

Glicerol-dibehenat;

Laktoza, monohidrat (Tabletoza 80);

Boja PB-23601 (u čiji sastav ulazi: titan-dioksid (E 171); laktoza, monohidrat; gvožđe (III)-oksid, crveni (E 172); gvožđe (III)-oksid, žuti (E 172)).

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije poznata

### **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Alu-Alu blister (OPA/Al/PVC/Al blister) koji sadrži 14 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 2 blistera (ukupno 28 tableta) i Uputstvo za lek.

**6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

**7. NOSILAC DOZVOLE**

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD  
Batajnički drum 5A, Beograd

**8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

002811588 2024

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 03.08.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 03.09.2025.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Septembar, 2025.