

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

MONOPRIL 20 mg
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Fosinoprilum natricum, 20 mg v 1 tabletě

Pomocné látky: laktosa 126,00 mg v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Bílé až téměř bílé kulaté tablety s označením 609 na jedné straně a půlicí rýhou na straně druhé.

Tabletu lze dělit na stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hypertenze: MONOPRIL 20 mg je indikován jako antihypertenzivum. Může se použít v monoterapii anebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy (např. s thiazidovými diuretiky).

Srdeční selhání: MONOPRIL 20 mg je indikován při léčení srdečního selhání v kombinaci s diuretikem. Zlepšuje příznaky srdečního selhání a zlepšuje toleranci fyzické zátěže, snižuje závažnost srdečního selhání, snižuje i frekvenci hospitalizací pro srdeční nedostatečnost. Pro dosažení příznivého efektu fosinoprilu není nutné podávat současně digoxin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Podávání přípravku MONOPRIL 20 mg dětem a mladistvým do 18 let se vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Níže uvedené přístupy k dávkování platí pro pacienty starší než 18 let. U pacientů, kteří dostávali přípravek MONOPRIL v klinických studiích, nebyl celkově rozdíl mezi staršími (přes 65 let) a mladšími pacienty, avšak starší pacienti mohou někdy reagovat o něco citlivěji. Dávkování je proto vždy individuální.

Hypertenze: zahájení terapie vyžaduje zvážení předcházející antihypertenzní léčby, míru zvýšení krevního tlaku, restrikcí solí a vody a dalších klinicky významných okolností. Dávkování se musí postupně upravit podle reakce krevního tlaku. Obvyklé dávkovací rozmezí je 10 - 40 mg jednou denně. Jestliže se MONOPRIL 20 mg začíná podávat pacientovi, který již dostává diuretikum, je nutné pečlivé sledování pacienta po několik hodin a dále, dokud se krevní tlak nestabilizoval (ke snížení pravděpodobnosti vzniku hypotenze je vhodné vysadit diuretikum 2 - 3 dny před zahájením terapie přípravkem MONOPRIL 20 mg).

Srdeční selhání: Doporučená počáteční dávka přípravku MONOPRIL 20 mg je 10 mg jednou denně tj. ½ tablety. Terapie musí probíhat za stálého monitorování pacienta. Pokud nemocný úvodní dávku dobře snáší, je možné dávku postupně zvyšovat v týdenních intervalech podle klinické odpovědi až do dávky 40 mg jednou denně. Vznik hypotenze po úvodní dávce nesmí zabránit pečlivému vyhledávání optimálního dávkování po účinném zvládnutí hypotenze.

Dávkování při poruše jater nebo ledvin u hypertoniků a kardiaků: Protože se fosinoprilát eliminuje dvojitou cestou, nebývá nutné snížit dávky přípravku MONOPRIL 20 mg u pacientů, kteří mají poruchu buď renálních anebo jaterních funkcí.

Děti a dospívající

Užití u této skupiny pacientů se nedoporučuje.

Zkušenosti z klinických studií o užívání fosinoprilu při hypertenzi u dětí ve věku 6 let a starších jsou omezené (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). U dětí jakéhokoli věku nebyla optimální dávka stanovena. Pro děti s hmotností nižší než 50 kg není k dispozici žádná vhodná síla dávkování.

4.3 Kontraindikace

MONOPRIL 20 mg je kontraindikován při přecitlivělosti na fosinopril, na jiné inhibitory ACE anebo na kteroukoli další složku přípravku MONOPRIL 20 mg.
Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Angioedém krku a jazyka: Angioedém postihující končetiny, obličej, rty, sliznice, jazyk, glottis nebo hrtan byl zaznamenán u pacientů léčených ACE inhibitory včetně fosinoprilu. Při edému jazyka, glottis nebo laryngu může nastat i fatální obstrukce dýchacích cest. Okamžitě by měla být zahájena léčba zahrnující subkutánní podání adrenalinu 1:1000. Otoky jiných partií – obličej, sliznic úst, rtů a končetin - obvykle mizí bez další terapie po vysazení fosinoprilu, některé případy vyžadují léčbu.

Intestinální angioedém: Intestinální angioedém byl výjimečně zaznamenán u pacientů léčených ACE inhibitory. U těchto pacientů byla přítomna abdominální bolest (s anebo bez nauzey či zvracení); v některých případech nebyl v anamnéze angioedém obličej a hodnoty C-1 esterázy byly v normálu. Angioedém byl diagnostikován za použití CT břicha nebo ultrazvuku nebo při chirurgickém zákroku. Příznaky vymizely po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém by měl být zahrnut do diferenciální diagnózy u pacientů léčených ACE inhibitory, pokud se u nich objeví abdominální bolest.

Anafylaktoidní reakce v průběhu desenzitizace: 2 pacienti s hymenoptera venom podstoupivší desenzitizaci při souběžném léčení jiným ACE inhibitorem, enalaprilem, prodělali život ohrožující anafylaktické reakce. K těmto reakcím u stejných pacientů nedošlo, když byl ACE inhibitor dočasně vysazen, ale opět se objevily po jeho náhodném požití. Proto by ACE inhibitory měly být používány s opatrností u pacientů v průběhu desenzitizace.

Anafylaktoidní reakce při hemodialýze: Byly hlášeny anafylaktoidní reakce u pacientů léčených ACE inhibitory, kteří byli hemodialyzováni. Anafylaktoidní reakce byly také hlášeny u pacientů podstupujících LDL aferézu. U těchto pacientů by se mělo zvážit použití jiných typů membrán anebo jiného druhu léčby.

Neutropenie a agranulocytóza: Při léčbě ACE inhibitory byla výjimečně zaznamenána agranulocytóza a deprese kostní dřeně; tyto se častěji vyskytly u pacientů s renálním poškozením, zejména pokud trpěli také kolagenózou (systémový lupus erythematosus nebo sklerodermie). U těchto pacientů je třeba monitorovat složky bílé krevní řady.

Hypotenze: U nekomplikovaných hypertoniků je vzácná. Hypotenze bývá spojena se solnou nebo objemovou deplecí, proto je častější u pacientů masivně léčených diuretiky, s restrikcí soli nebo u pacientů na hemodialýze. Před zahájením léčby fosinopriem je nutná úprava nedostatku soli a/nebo tekutin. Přechná hypotenzní odpověď není kontraindikací k dalším dávkám, které mohou být podávány po doplnění solí a/nebo vody.

U pacientů se srdečním selháním s nebo bez renální nedostatečnosti může léčba ACE inhibitory vyvolat masivní hypotenzi spojenou s oligurií nebo azotémií a vzácně s akutním selháním ledvin, které může skončit fatálně. U těchto pacientů by léčba přípravkem MONOPRIL 20 mg měla být zahájena pod pečlivým lékařským dohledem; pacienti by měli být pozorně sledováni během prvních 2 týdnů léčby a také vždy, když je dávka fosinoprilu anebo diuretika zvýšena. U pacientů s normálním nebo nízkým krevním tlakem, kteří byli masivně léčení diuretiky nebo mají hyponatrémii, lze zvážit redukci dávky diuretika.

Hypotenze sama o sobě není důvodem k vysazení fosinoprilu. Jistý pokles systémového krevního tlaku je častý a žádoucí při zahájení léčby přípravkem MONOPRIL 20 mg u srdečního selhání. Stupeň poklesu je největší na počátku léčby, tento účinek se stabilizuje během 1- 2 týdnů a obecně se vrací k hodnotám před léčbou bez snížení terapeutické účinnosti.

Těhotenství: Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Morbidita a mortalita u plodů/novorozenců

Pokud se užívají ACE inhibitory v těhotenství, mohou způsobit poškození nebo dokonce smrt vyvíjejícího se plodu. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání přípravku MONOPRIL 20 mg.

Selhání jaterních funkcí: Vzácně byly ACE inhibitory spojeny se syndromem, jehož prvním projevem byla cholestatická žloutenka a který progredoval do fulminantní hepatální nekrózy, někdy smrtelné. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti léčení ACE inhibitory, u kterých dojde ke žloutence nebo k značnému zvýšení jaterních enzymů, by měli přerušit léčbu ACE inhibitory a měli by být adekvátně sledováni.

Porucha funkce ledvin: U hypertenzních pacientů s jednostrannou nebo oboustrannou stenózou renální artérie během léčby ACE inhibitory může dojít ke zvýšení hodnot dusíkatých látek v krvi a kreatininu v séru. Tato zvýšení jsou obvykle po vysazení terapie reverzibilní. U těchto pacientů by se během prvních několika týdnů terapie měly monitorovat renální funkce.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevných známek pre-existující renální vaskulární choroby dochází při souběžném podávání fosinoprilu a diuretika ke zvýšení hodnot dusíkatých látek v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírnému a přechodnému. Tento efekt se pravděpodobněji objeví u pacientů s pre-existujícím renálním poškozením. Může být potřeba snížit dávku přípravku MONOPRIL 20 mg.

U pacientů s těžkým kongestivním srdečním selháním, jejichž renální funkce mohou záviset na aktivitě systému renin-angiotenzin-aldosteron, může být léčba ACE inhibitory spojena s oligurií nebo progresivní azotémií a vzácně s akutním renálním selháním nebo smrtí.

Porucha funkce jater: U pacientů s poškozenou funkcí jater může dojít ke zvýšení plazmatických hladin fosinoprilu. Ve studii u pacientů s alkoholovou nebo biliární cirhózou byla snížena celková tělesná clearance fosinoprilátu a hodnoty AUC v plazmě byly zhruba dvojnásobné.

Hyperkalémie: Zvýšení hodnot kalia v séru bylo pozorováno u některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně fosinoprilu. Pacienti s rizikem rozvoje hyperkalémie jsou zejména pacienti s renální insuficiencí, s diabetem a pacienti souběžně užívající kalium-šetřící diuretika, kaliové doplňky, náhražky soli obsahující kalium nebo jiné léky způsobující zvýšení hodnot kalia v séru (např. heparin).

Kašel: Výskyt kašle byl hlášen při použití ACE inhibitorů včetně fosinoprilu. Charakteristicky jde o neproduktivní, persistující kašel, který odezní po vysazení terapie. Kašel indukovaný ACE inhibitory by se měl zvažovat jako součást diferenciální diagnostiky kašle.

Chirurgie/anestézie: U pacientů podstupujících chirurgickou operaci nebo anestézii s látkami vyvolávajícími hypotenzi může fosinopril zvýšit hypotenzní odpověď.

Starší pacienti

U pacientů, kteří dostávali fosinopril v klinických studiích, nebyl celkově rozdíl mezi staršími (přes 65 let) a mladšími pacienty, avšak starší pacienti mohou někdy reagovat o něco citlivěji.

Tento přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Antacida – (např. aluminium hydroxid, magnesium hydroxid a simetikon) mohou snížit absorpci přípravku MONOPRIL 20 mg. Při souběžném podávání těchto látek je třeba, aby interval mezi jejich požitím byl alespoň 2 hodiny.

Lithium - inhibitory ACE podávané souběžně s lithiem mohou zvýšit hladinu lithia v séru a zvýšit nebezpečí intoxikace lithiem. MONOPRIL 20 mg a lithium by se souběžně měly podávat s opatrností a doporučuje se časté monitorování koncentrace lithia v séru.

Inhibitory syntézy prostaglandinů – bylo zaznamenáno, že indometacin může snížit antihypertenzní efekt ACE inhibitorů, a to zejména tam, kde hladina reninu je nízká. Jiná nesteroidní antirevmatika (např. aspirin) mohou mít podobný efekt.

Diuretika – u pacientů léčených diuretiky a zejména u těch, u nichž byla léčba diuretiky zahájena nedávno, stejně jako u pacientů s přísnou neslanou dietou anebo u pacientů na dialýze, může někdy dojít k prudkému snížení krevního tlaku, zejména v první hodině po první dávce přípravku MONOPRIL 20 mg.

Kaliové soli a diuretika šetřící kalium - diuretika šetřící kalium (spironolakton, amilorid, triamteren a jiné) nebo soli kalia mohou zvýšit riziko hyperkalémie. Proto, pokud je indikováno souběžné podávání přípravku MONOPRIL 20 mg a těchto látek, je nutno je podávat s opatrností a často monitorovat sérové hladiny kalia.

Jiné přípravky – Biologická dostupnost nevázaného fosinoprilu není ovlivněna souběžným podáním fosinoprilu s aspirinem, chlorthalidonem, cimetidinem, dioxinem, hydrochlorothiazidem, metoclopramidem, nifedipinem, propranololem, propanthelinem nebo warfarinem.

Laboratorní testy: Fosinopril může vyvolat falešně nízké hodnoty při měření hladin sérového digoxinu za použití charkoální absorpční testovací metody (např. RIA Kit na digoxin). Místo toho by se měly použít testy používající protilátkové coated-tube metody. Léčba přípravkem MONOPRIL 20 mg by měla být přerušena na několik dní před prováděním testů na funkci příštítných tělísek.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4). Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pokud není další léčba ACE inhibitory pro pacientku nezbytná, měly by být všechny ženy, které plánují těhotenství, převedeny na jinou antihypertenzivní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Jsou-li ACE inhibitory podávány během druhého a třetího trimestru těhotenství, působí fetotoxicitu (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalémii). (Viz bod 5.3) Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům po druhém trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, musí být sledovány pro možnou hypotenzi.

Kojení: Fosinopril přechází do mateřského mléka. Podávání přípravku Monopril 20 mg během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

MONOPRIL 20 mg může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, zejména na začátku léčby.

4.8 Nežádoucí účinky

Přípravek MONOPRIL 20 mg byl hodnocen z hlediska bezpečnosti u více než 2 100 pacientů s hypertenzí a srdečním selháním, včetně 400 pacientů léčených po dobu 1 roku a více. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné a přechodné.

Studie na hypertenzi: V placebem kontrolovaných klinických studiích (633 pacientů léčených fosinoprilem) byla obvyklá doba léčby 2 až 3 měsíce. Vysazení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo u 3,3% pacientů léčených fosinoprilem a u 1,2% pacientů léčených placebem.

V průběhu klinických studií byla incidence nežádoucích účinků u starších pacientů (≥65 let) podobná jako u mladších pacientů.

Nežádoucí účinky* v placebem kontrolovaných klinických studiích s hypertenzí

	Incidence vztažená k léčbě	
	Fosinopril N=633 (C)	Placebo N=172 (D)
<i>Poruchy nervového systému</i>		
Bolest hlavy	3,5	3,5
Závratě	1,6	0,0
Změny nálady**	1,0	1,2
Parestézie	0,6	0,0
Poruchy spánku	0,2	0,6
<i>Poruchy oka</i>		
Oční poruchy	0,0	0,6
Poruchy zraku	0,5	0,0
<i>Srdeční poruchy</i>		
Poruchy rytmu/palpítace	1,0	0,0
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>		
Kašel	1,6	0,0
Abnormality sinu	0,0	0,0
Infekce horních cest dýchacích	0,0	0,0
Rinitida	0,2	0,0
Faryngitida	0,5	0,0
<i>Gastrointestinální poruchy</i>		
Nauzea/zvracení	1,3	0,6
Průjem	1,6	1,7
Bolest břicha	1,1	0,6
Pálení žáhy	0,8	0,0
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně</i>		
Vyrážka	0,7	0,0
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>		
Muskuloskeletální bolest	0,9	0,0
Myalgie	0,7	0,6
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>		
Abnormální močení***	0,5	0,0
Sexuální dysfunkce	1,2	1,2
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>		
Únava	1,6	1,2
Bolest na hrudi	0,3	0,6
Edém	0,4	0,0
Virová infekce	0,0	0,0
Bolest	0,2	0,0
* žádné signifikantní změny mezi skupinami léčenými přípravkem Monopril a placebem		
** včetně stresové reakce a nervozity		
*** zahrnuje změny ve frekvenci močení, polyurii a oligourii		

Jiné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při léčbě fosinopilem a jinými ACE inhibitory jsou uvedeny níže podle tělesných systémů:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: slabost, horečka, hyperhidróza, ekchymóza

Srdeční poruchy: srdeční zástava, angina/infarkt myokardu, cerebrovaskulární příhoda, hypertenzní krize, tachykardie, návaly, periferní vaskulární choroba.

Hypotenze, ortostatická hypotenze a synkopa se vyskytly v 0,1%, 1,5% a 0,2% u pacientů léčených fosinopilem. Hypotenze a synkopa byly důvodem k vysazení léčby u 0,3% pacientů.

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus, dermatitida, kopřivka.

Endokrinní poruchy: dna

Gastrointestinální poruchy: krvácení, pankreatitida, hepatitida, otok jazyka, dysfagie, orální léze, břišní distenze, změny chuti/hmotnosti, zácpa, flatulence, sucho v ústech.

Poruchy krve lymfatického systému: lymfadenopatie

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artritida

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy: poruchy rovnováhy, poruchy paměti, ospalost, zmatenost.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: dušnost, bronchiální spasmus, pneumonie, plicní kongesce, laryngitis/chraplavost, epistaxe. Komplex symptomů – kašel, bronchospasmus a eosinofilie byl zaznamenán u 2 pacientů léčených fosinoprilem.

Poruchy ucha a labyrintu: hučení v uších, bolest ucha

Poruchy ledvin a močových cest renální insuficience, onemocnění prostaty

Vyšetření: hyperkalemie, leukopenie, neutropenie, eosinofilie a zvýšené hodnoty jaterních testů (transaminázy, LDH, alkalická fosfatáza a bilirubin).

Studie na srdeční selhání: Incidence nežádoucích účinků u starších pacientů (≥ 65 let) byla podobná jako u mladších pacientů. Klinické nežádoucí účinky, jejichž souvislost s léčbou je klasifikována jako pravděpodobná, možná nebo nejasná a které se vyskytly u nejméně 1% pacientů léčených fosinoprilem v klinických studiích kontrolovaných placebem, jsou tyto: závratě, kašel, hypotenze, nauzea/zvracení, průjem, bolest na hrudi (neardiální) ortostatická hypotenze, palpítace, vyrážka, slabost, angina pectoris.

Jiné klinicky významné příhody, jejichž souvislost s léčbou je klasifikována jako pravděpodobná, možná nebo nejasná a které se vyskytly u 0,4 - 1% pacientů léčených fosinoprilem v klinických studiích kontrolovaných placebem (n=516) a dále méně časté klinicky významné příhody jsou seřazeny podle tělesných systémů:

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: horečka, zvýšení hmotnosti, hyperhydróza

Srdeční poruchy: náhlá smrt, kardiopulmonální zástava, šok (0,2%), poruchy srdečního rytmu, periferní edém, hypertenze, synkopa, poruchy převodu

Poruchy kůže a podkožní tkáně: pruritus

Endokrinní poruchy: dna, sexuální dysfunkce

Gastrointestinální poruchy: snížená chuť k jídlu, sucho v ústech, zácpa, flatulence

Poruchy imunitního systému: angioedém (0,2%)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: myalgie, slabost v končetinách

Poruchy nervového systému a psychiatrické poruchy: mozková mrtvice, tranzitorní ischemická ataka (TIA), deprese, parestézie, vertigo, změny chování, tremor

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: rinitida, sinusitida, tracheobronchitida, pleurální bolest na hrudi

Smysly: poruchy zraku, poruchy chuti

Urogenitální: poruchy močení

Bezpečnostní údaje u dětí, které byly léčeny fosinoprilem, jsou doposud omezené, byla hodnocena pouze krátkodobá expozice. V randomizované klinické studii u 253 dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let se během 4týdenní dvojité zaslepené fáze vyskytly následující nežádoucí účinky: bolesti hlavy (13,9%), hypotenze (4,8%), kašel (3,6%) a hyperkalemie (3,6%), zvýšené hladiny kreatininu v séru (9,2%), zvýšené hladiny kreatinin kinázy v séru (2,9%). Na rozdíl od dospělých pacientů jsou tyto zvýšené hladiny kreatinin kinázy v této studii hlášeny (i když přechodně a bez klinických příznaků). Dlouhodobý vliv fosinoprilu na růst, období dospívání a celkový vývoj nebyl sledován.

4.9 Předávkování

Předávkování se projeví především hypotenzí. Nejsou dostupné žádné specifické informace týkající se léčby předávkování. Terapie je symptomatická a podpůrná - léčba přípravkem MONOPRIL 20 mg se musí ukončit a pacienta je třeba monitorovat. Doporučuje se vyvolat emezi nebo provést výplach žaludku a udržovat TK.

Hemodialýzou ani peritoneální dialýzou se fosinopril výrazněji neodstraní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Fosinopril je antihypertenzivum, inhibitor ACE.
ATC kód : C09A A09

Fosinopril je ester, který se esterázami hydrolyzuje na účinný fosinoprilát, kompetitivní inhibitor ACE (enzymu konvertujícího angiotensin), který brání přeměně angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II. Snížení angiotenzinu II vede ke snížení vazopresorické aktivity a ke snížení sekrece aldosteronu. Enzym ACE je identický s enzymem "kininázou II" ("bradykinázou"). Inhibice ACE proto inhibuje i degradaci bradykininu, potentního vazodilatačního peptidu, což může přispívat k antihypertenznímu efektu; fosinopril má terapeutický efekt i u pacientů s nízkoreninovou hypertenzí. Inhibitory ACE tak blokují vznik vazokonstrikčních angiotenzinů, blokují rozpad vazodilatačního bradykininu a brání retenci natria aldosteronem. Tím působí příznivě při hypertenzi. U pacientů se srdečním selháním příznivý účinek přípravku MONOPRIL 20 mg vyplývá ze suprese systému renin-angiotenzin-aldosteron; inhibice enzymu konvertujícího angiotenzin snižuje předtížení i dotížení (preload i afterload).

Hypertenze: MONOPRIL 20 mg snižuje krevní tlak během jedné hodiny. Vrcholových hodnot poklesu krevního tlaku bylo dosaženo za 2 - 6 hodin po dávce, antihypertenzní efekt přetrvával 24 hodin. Efekt na konci dávkovacího intervalu oproti odpovídající vrcholové odpovědi byl 50 - 60% pro diastolický a 80% pro systolický krevní tlak. Krevní tlak je snížen na přibližně stejnou hodnotu v poloze ve stoje i vleže.

Ortostatický efekt a tachykardie nejsou časté, ale může k nim dojít u pacientů s deplecí soli a/nebo tekutin.

Snížení krevního tlaku může být progresivní, takže k dosažení maximálního terapeutického efektu může být potřebných několik týdnů terapie. Účinky fosinoprilu a thiazidových diuretik na snížení krevního tlaku jsou aditivní.

Srdeční selhání: V dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii u pacientů se srdečním selháním léčených diuretiky s anebo bez digoxinu měla počáteční dávka přípravku MONOPRIL 20 mg za následek akutní pokles plicního kapilárního tlaku v zaklínění (preload), středního arteriálního krevního tlaku a systémové vaskulární rezistence (afterload). Jednotlivé denní dávky přípravku MONOPRIL 20 mg udržují pozitivní hemodynamický efekt během 24hodinového dávkovacího intervalu u pacientů, kteří byli léčeni 10 týdnů. Kromě toho došlo k poklesu tepové frekvence oproti výchozí hodnotě a zvýšil se indexovaný tepový objem navzdory sníženému plicnímu tlaku levé komory. Tachyfylaxe nebyla zaznamenána.

V randomizované dvojité zaslepené studii u 252 dětí a dospívajících ve věku od 6 do 16 let s hypertenzí nebo vysokým normálním krevním tlakem, bylo hodnoceno snížení krevního tlaku při podávání fosinoprilu jednou denně s nízkou (0,1 mg/kg), střední (0,3 mg/kg) a vysokou (0,6 mg/kg) cílovou dávkou. Na konci 4týdenní léčby bylo průměrné snížení systolického krevního tlaku na konci dávkovacího intervalu v porovnání s výchozími hodnotami podobné u dětí léčených nízkou, střední nebo vysokou dávkou fosinoprilu. Mezi třemi typy dávkování se neprokázala žádná závislost odpovědi na dávce. Pro děti s hmotností nižší než 50 kg není k dispozici žádná vhodná síla dávkování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po p.o. podání přípravku MONOPRIL 20 mg se fosinopril absorbuje z asi 30 až 40%. Celkový podíl absorbovaného množství není ovlivněn podáním potravy, absorpce se však může zpomalit. Fosinopril se esterázami - především v játrech - hydrolyzuje za vzniku aktivního metabolitu fosinoprilátu. Při jaterní dysfunkci může být tato hydrolyza zpomalena, celkový podíl vzniklé aktivní látky se však nemění. Hladina fosinoprilátu v séru za normálních okolností vrcholí za cca 3 hodiny po podání fosinoprilu, nezávisle od podané dávky fosinoprilu. Po jednorázovém i opakovaném podání jsou C_{max} i AUC přímo úměrné dávkám fosinoprilu.

Fosinoprilát se z více než 95% váže na bílkoviny krevní plazmy; vazba na formované krevní elementy je zanedbatelná. Jeho distribuční objem je malý. Fosinoprilát proniká placentární bariérou pokusných zvířat. Fosinopril ani fosinoprilát nepronikají hematoencefalickou bariérou.

Po p.o. podání fosinoprilu je asi 75% v plazmě ve formě aktivního fosinoprilátu, 20 - 30% jako jeho farmakologicky neaktivní glukuronid a 1 - 5% jako farmakologicky aktivní p-hydroxymetabolit fosinoprilátu.

Po i.v. podání se fosinopril eliminuje téměř stejně intenzivně játry i ledvinami. U zdravých osob je celková clearance i.v. podaného fosinoprilátu 26 až 39 ml/min. U hypertoniků s normálními funkcemi

jater a ledvin je při opakovaném podávání průměrný biologický poločas fosinoprilátu 11,5 hod, u pacientů se srdečním selháním 14 hod.

Fosinopril se pro svou vysokou vazbu na bílkoviny plazmy nedá odstranit hemodialýzou (při ní je průměrná clearance fosinoprilu pouhá 2% clearance močoviny) ani peritoneální dialýzou (7% clearance močoviny).

U pacientů s poruchami renálních funkcí (clearance kreatininu $< 80\text{ml/min./1,73m}^2$) je celková tělesná clearance k fosinoprilátu asi poloviční ve srovnání s clearance pozorovanou u pacientů s normální funkcí ledvin, zatímco absorpce, biologická dostupnost a vazba na bílkoviny není zjevně pozměněna. Clearance fosinoprilátu se znatelně neliší podle stupně renální nedostatečnosti; snížená renální eliminace je kompenzována zvýšenou hepatobiliární eliminací. Mírné zvýšení plazmatických hodnot AUC (méně než dvakrát ve srovnání s normou) bylo pozorováno u pacientů s různými stupni renální nedostatečnosti, včetně terminálního stadia renálního selhání (clearance kreatininu $< 10\text{ml/min./1,73m}^2$).

U pacientů s jaterní nedostatečností (alkoholová nebo biliární cirhóza) se vznik fosinoprilátu může zpomalit, celkový podíl vzniklé aktivní látky však zůstává nezměněn. Celková tělesná clearance fosinoprilátu může být snížena na polovinu ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Farmakokinetické parametry fosinoprilátu u osob starších než 65 let se výrazněji neliší od situace u mladších jedinců.

Omezené farmakokinetické údaje u dětí a dospívajících poskytla farmakokinetická studie s jednotným dávkováním u 19 pacientů s hypertenzí ve věku 6 až 16 let, kteří byli podáváni roztok fosinoprilu 0,3 mg/kg.

Je třeba prokázat, zda jsou hodnoty plochy pod křivkou (AUC) a hodnoty maximálních koncentrací (C_{max}) fosinoprilátu (aktivní forma fosinoprilu) u dětí od 6 do 16 let srovnatelné s hodnotami u dospělých, kterým byl podáván roztok fosinoprilu 20 mg.

Vrcholový eliminační poločas fosinoprilu byl 11-13 hodin a byl podobný i v ostatních fázích studií.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nebyl nalezen kancerogenní ani mutagenní účinek u myší a potkanů. Teprve po vysokých cytotoxických dávkách metabolicky nezměněného fosinoprilu, ale nikoli fosinoprilátu, se zvýšil počet chromozomálních aberací v ovariu pokusných křečků.

Podle dostupných údajů podávání ACE inhibitorů během těhotenství může vést k poškození plodu. Studie na zvířatech prokázaly, že podávání ACE inhibitorů má teratogenní účinky na plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Laktosa, mikrokrytalická celuloza, krosповidon, povidon, natrium-stearyl-fumarát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

PVC-PVDC/Al blistr, krabička

Velikost balení: 28 tablet

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/022/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

15.1.1997 / 1.7.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

14.10.2009