

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fosinopril Actavis, 10 mg tabletid
Fosinopril Actavis, 20 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab vastavalt 10 mg või 20 mg fosinopriilnaatriumi.

INN. *Fosinoprilum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

10 mg tablett sisaldab 118 mg laktoosmonohüdraati
20 mg tablett sisaldab 108 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Fosinopril Actavis, 10 mg tabletid:

Valged kuni kahvatuvalged ümmargused tabletid, millele on peale trükitud "FL10". Diameeter 8 mm.

Fosinopril Actavis, 20 mg tabletid:

Valged kuni kahvatuvalged ümmargused tabletid, millele on peale trükitud "FL20". Diameeter 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annus kohandatakse lähtuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest ja vererõhu vastusest (vt lõik 4.4).

Hüpertensioon

Fosinopriilnaatriumi võib kasutada monoterapiana või kombineerituna teiste antihüpertensiivsete ravimitega (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Hüpertensiivne patsient, keda ei ravita diureetikumidega

Algannus

Soovitav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemiga patsientidel (eriti renovaskulaarse hüpertensiooniga, soolade defitsiidi ja/või

vähenenud vereruumalaga, kardiaalse dekompensatsiooniga või raske hüpertensiooniga patsiendid) võib pärast esimest annust tekkida ülemäärane vererõhu langus. Ravi tuleb alustada meditsiinilise järelevalve tingimustes.

Säilitusannus

Tavaline ööpäevane annus on 10 mg kuni maksimaalselt 40 mg manustatuna ühekordse annusena. Üldiselt kui antud annusega soovitud terapeutilist vastust ei saavutata 3...4 nädala jooksul, võib edaspidi annust suurendada.

Hüpertensiivsed patsiendid, kes saavad samaaegselt diureetikumravi

Pärast fosinopriilnaatriumi esimest annust võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Suurema tõenäosusega tekib see samaaegselt diureetikumravi saavatel patsientidel. Seetõttu on vajalik ettevaatus, kuna need patsiendid võivad olla vähenenud veremahuga või soolade vaeguses. Võimalusel tuleb diureetikumid 2...3 päeva enne ravi algust fosinopriilnaatriumiga ära jätta. Nendel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel diureetikumravi ära jätta ei saa, tuleb ravi alustada 10 mg fosinopriilnaatriumiga. Tuleb jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumitaset seerumis. Fosinopriilnaatriumi edasised annused tuleb kohandada lähtuvalt vererõhu vastusest. Vajadusel võib diureetikumi hiljem uuesti kasutusele võtta (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui ravi alustatakse juba diureetikumravigil oleval patsiendil, on soovitatav, et ravi fosinopriilnaatriumiga alustatakse meditsiinilise jälgimise tingimustes mitme tunni vältel ja seni kuni vererõhk stabiliseerub.

Südamepuudulikkus

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel tuleb fosinopriilnaatriumi kasutada täiendavalt diureetikumidele ja vajadusel ka digitaalisele. Soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas, alustatuna hoolika meditsiinilise jälgimise tingimustes. Kui algannust talutakse hästi, võib seda suurendada kuni 40 mg üks kord ööpäevas vastavalt kliinilisele vastusele.

Esialgset annusele järgnevat hüpotensiooni on võimalik fosinopriilnaatriumi annuse hoolika tiitrimisega ära hoida, millega saavutatakse efektiivne hüpotensiooni kontroll.

Sümptomaatilise hüpotensiooni suure tekkeriskiga patsientidel, nt soolade vaegus ilma või koos hüponatreemiaga, hüpovoleemilised patsiendid või suurtes annustes diureetikume saavad patsiendid, tuleb need seisundid võimalusel korrigeerida enne ravi algust fosinopriilnaatriumiga. Et teha kindlaks kõrge riskiga patsiendil hüpotensiivne toime, peaks raviarst kaaluma algannusena 5 mg manustamist. Seejärel tuleb annust kohandada kuni optimaalse ravivastuse saavutamiseni.

Tuleb jälgida neerufunktsiooni ja kaaliumitaset seerumis (vt lõik 4.4).

Neerupuudulikkusega patsiendid

Soovitatav algannus on 10 mg ööpäevas, kuid ettevaatus on vajalik, kui glomerulaarfiltratsioon on alla 10 ml/min.

Maksakahjustusega patsiendid

Soovitatav algannus on 10 mg ööpäevas, kuid ettevaatus on vajalik. Kuigi maksakahjustusega patsientidel võib hüdrolüüsi kiirus olla aeglasem, ei ole hüdrolüüsi üldine tase eriti langenud. Selles patsientide grupis on tegemist fosinopriilaadi vähenenud hepaatilise kliirensiga, millele kompensatoorselt kaasneb renaalse ekskretsiooni suurenemine.

Lapsed

Ravimi kasutamine antud vanusegrupis ei ole soovitatav.

Fosinopriili kliinilise kasutamise kogemused 6-aastastel ja vanematel hüpertensiooniga lastel on piiratud (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Optimaalset annust ei ole kindlaks määratud ükskõik millise vanusega lapsele. Lastele kehakaaluga alla 50 kg ei ole sobilikku annust saadaval.

Kasutamine eakatel

Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel patsientidel ei ole vaja annust vähendada, sest

võrreldes nooremate isikutega ei täheldatud fosinopriilaadi farmakokineetilistes parameetrites ega antihüpertensiivses toimes märkimisväärseid erinevusi.

Manustamisviis

Fosinopriilnaatriumi manustatakse suukaudselt ühekordse ööpäevase annusena. Nagu teiste üks kord ööpäevas võetavate ravimitega, tuleb ka seda võtta iga päev enam-vähem ühel ja samal ajal. Toit ei mõjuta fosinopriilnaatriumi imendumist.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, teiste AKE inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aabiaine suhtes.
- Anamneesis angioneurootiline ödeem seoses AKE-de varasema kasutamisega.
- Pärilik või idiopaatiline angioneurootiline ödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4. ja 4.6).
- Fosinopril Actavis`e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi fosinopriilnaatriumiga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüpotensioon

Fosinopriilnaatriumi on harva seostatud tüsistusteta hüpertensiivsetel patsientidel hüpotensiooniga. Fosinopriilnaatriumi saavatel patsientidel võib sümptomaatiline hüpotensioon pigem tekkida soola/vedelikuvaegusega patsientidel, nt diureetikumravi korral, soolavaese dieedi korral, dialüüsipatsientidel, kõhulahtisuse või oksendamise puhul või raskekujulise reniin-sõltuva hüpertensiooni korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Vedeliku ja/või soolavaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist fosinopriiliga. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks ravimi edasisele kasutamisele, pärast soola ja/või vedelikumahu suurendamist.

AKE inhibiitoriga ravi võib põhjustada südamepuudulikkusega patsientidel, koos või ilma väljendunud neerupuudulikkuseta, hüpotensiooni, mida võib seostada oliguuria või asoteemiaga ning harva ägeda neerupuudulikkuse ja surmaga. Tõenäolisemalt tekib see raskema astme südamepuudulikkusega patsientidel, mis kajastub lingudiureetikumide suuremate annuste manustamises, hüponatreemias ja funktsionaalses neerukahjustuses. Sümptomaatilise hüpotensiooni tekke suurema riskiga patsiente tuleb ravi alguses ja annuse muutmisel tähelepanelikult jälgida, neid tuleb hoolikalt jälgida esimese 2 ravinädala jooksul ja iga kord kui fosinopriili või diureetikumi annust suurendatakse. Sarnased ettevaatusabinõud käivad ka südame isheemiatõvega ja ajuveresoonkonna haigustega patsientide kohta, kellel vererõhu järsk langus võib põhjustada müokardiinfarkti või ajuinsulti. Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb panna patsient lamama ja vajadusel manustada veeniinfusiooni teel füsioloogilist lahust.

Diureetikumi annuse vähendamist tuleks kaaluda normaalse või madala vererõhuga patsientidel, keda on ravitud suurtes annustes diureetikumidega või kellel esineb hüponatreemia.

Osadel südamepuudulikkusega normaalse või madala vererõhuga patsientidel võib fosinopriilnaatrium tekitada liigse vererõhu languse. See toime on etteaimatav ega nõua tavaliselt ravi katkestamist. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib olla vajalik annust vähendada või fosinopriilnaatriumi manustamine katkestada.

Hüpotensioon ei ole iseenesest põhjus lõpetada ravi fosinopriiliga. Vererõhu languse ulatus on suurim ravikuuri alguses, efekt stabiliseerub nädala või kahe pärast ja tavaliselt naaseb ravigeelsele tasemele, ravimi terapeutilist efektiivsust vähendamata.

Aordi ja mitraalklapi stenoos / hüpertroofiline kardiomüopaatia

Nagu teisi AKE inhibiitoreid, tuleb ka fosinopriilnaatriumi kasutada ettevaatlikult mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolutakistusega patsientidel, nt aordi stenoos või hüpertroofiline kardiomüopaatia.

Neerufunktsiooni häire

Neerufunktsiooni häire korral ei ole vaja fosinopriilnaatriumi algannust kohandada. Nende patsientide rutiinse monitooringu hulka kuulub kaaliumi- ja kreatiniinisalduse jälgimine.

Raske südame paispuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon võib sõltuda reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest, võib AKE inhibiitori ravi seostada oliguuria ja/või progresseeruva asoteemiaga ja harva ägeda neerupuudulikkuse ja/või surmaga.

Ühepoolse -ainsa neeru korral - või kahepoolse neeruarteri stenoosi korral on patsientidel, keda ravitakse AKE inhibiitoritega täheldatud vere urea lämmastiku ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemist, mis pärast ravi katkestamist on pöörduv. Eriti tavaline on see neerupuudulikkuse korral. Kui kaasub ka veel renovaskulaarne hüpertensioon, on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häire tekkeks. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all väikeste annustega ja annuste hoolika tiitrimise tingimustes. Kuna diureetiline ravi võib olla eeltoodule soodustavaks faktoriks, tuleb see ravi alustamisel ajutiselt katkestada ning fosinopriilnaatriumi ravi esimeste nädalate jooksul tuleb hoolikalt kontrollida neerufunktsiooni.

Mõningatel hüpertensiivsetel patsientidel, kellel ei esine eelnevat neeru veresoonte haigust, on tekkinud kerge ning mööduv urea lämmastiku sisalduse tõus veres ja seerumi kreatiniini tõus, eriti juhul, kui fosinopriilnaatriumi on manustatud samaaegselt diureetikumidega. See esineb suurema tõenäosusega patsientidel, kellel esineb eelnev neeru funktsioonihäire. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamine ja/või diureetikumi ja/või AKE inhibiitori ärajätmine.

Proteinuuria

Eelneva neerufunktsiooni häirega patsientidel võib harvadel juhtudel tekkida proteinuuria. Kliiniliselt olulise proteinuuria korral (üle 1 g ööpäevas) tohib fosinopriili kasutada ainult pärast väga hoolikat riski ja kasu suhte hindamist ja kliiniliste ning laboratoorsete parameetrite regulaarse jälgimise tingimustes.

Ülitundlikkus/Angioödeem

Ravi ajal AKE inhibiitoritega, k.a fosinopriilnaatrium, on esinenud angioödeemi. See võib tekkida mistahes hetkel ravi ajal. Sellisel juhul tuleb ravi fosinopriilnaatriumiga otsekohe katkestada ning rakendada vajalikku ravi ja patsiendi jälgimist kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Isegi sellistel juhtudel kus turse haarab ainult keelt, ilma hingamiskahjustuseta, vajavad patsiendid pikaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega võib olla ebapiisav.

Väga harva on neelu või keele angioödeemi tagajärjel teatatud surmajuhumitest. Keele, glottise või kõri haaratusega angioödeemiga võivad kaasuda hingamisprobleemid, mis võivad lõppeda surmaga, eriti juhul, kui anamneesis on hingamisteede operatsioonid. Sellisel juhul tuleb kohe rakendada esmaabi. Siia kuulub adrenaliini manustamine ja/või patsiendi viimine juhitavale hingamisele. Patsient peab jääma hoolikale meditsiinilisele jälgimisele kuni sümptomite täieliku taandumiseni.

Näo, suu limaskestade, huulte ja jäsemete turse taandub tavaliselt fosinopriili ravi katkestamisel; mõningatel juhtudel võib osutada vajalikuks ka ravi.

AKE inhibiitoritest tekkinud angioödeemi esineb rohkem mustanahaliste patsientidel kui mittemustanahalistel patsientidel.

Patsientidel, kellel esineb anamneesis AKE inhibiitor-raviga mitteseotud angioödeem, on suurem risk angioödeemile AKE inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast fosinopriili annust. Ravi fosinopriiliga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) suurenenud riski (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Intestinaalne angioödeem

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva täheldatud intestinaalset angioödeemi. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos kaasneva iivelduse või oksendamise või ilma); mõnedel juhtudel ei esinenud anamneesis eelnevalt näo piirkonna angioödeemi ning C-1 esteraasi tase oli normi piires. Angioödeem diagnoositi abdominaalse kompuutertomograafia, ultraheliuuringu või operatsiooni käigus ning selle sümptomid taandusid pärast AKE inhibiitori manustamise lõpetamist. Kõhuvalu kaebavate AKE inhibiitoritega ravitavate patsientide puhul tuleb diferentsiaaldiagnoosil arvestada ka intestinaalse angioödeemi võimalusega.

Anafülaktoidsed reaktsioonid hemodialüüsi saavatel patsientidel

Hemodialüüsiravi saavatel patsientidel, kelle ravis kasutati kõrge voolutusvõimega dialüüsimembraane (nt AN 69) ja samal ajal ka AKE-inhibiitoreid, on kirjeldatud anafülaktoidsete reaktsioonide teket. Nendel patsientidel on soovitatav kasutada teist tüüpi dialüüsimembraane või teisi antihüpertensiivseid ravimeid.

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesil

Harva on AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesil dekstraansulfaadiga esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Need reaktsioonid on ära hoitud ajutise AKE inhibiitorravi katkestamisega enne iga afereesi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

Harva on haigetel, kes said AKE inhibiitoreid samal ajal kui desensibilisatsioonravi (näiteks *Hymenoptera venom*) tekkinud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone välditi AKE inhibiitor-ravi ajutise katkestamisega enne iga desensibilisatsiooni protseduuri, kuid ravimi uuel manustamisel reaktsioonid kordusid. Seetõttu tuleb sellist desensibiliseerivat ravi saavate AKE inhibiitoriga ravitavate patsientide puhul olla ettevaatlik.

Maksapuudulikkus

Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikteruse või hepatiidiga ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning (mõnikord) lõpeb letaalselt. Selle sündroomi tekkemehhanismist ei ole siiani aru saadud. AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel, kellel kujuneb kollasus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne tõus, tuleb AKE inhibiitorid ära jätta ning patsienti kliiniliselt jälgida.

Maksafunktsiooni häire

Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib tõusta fosinopriili plasmasisaldus. Alkohoolse või biliaarse tsirroosiga patsientidel läbiviidud uuringus oli fosinopriilaadi kogukliirens vähenenud ja plasma AUC ligikaudu kahekordselt suurenenud.

Neutropeenia/agranulotsütoos

On kirjeldatud AKE inhibiitoritest põhjustatud neutropeeniat/ agranulotsütoosi, luuüdi depressiooni, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Agranulotsütoos ja luuüdi depressioon esineb sagedamini neerukahjustusega patsientidel, eriti kui neil on ka kollageen-veresoonkonna haigus, nagu süsteemne erütematoosne luupus või sklerodermia. Normaalse neerufunktsiooniga ja ilma teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeenia harva. Neutropeenia ja agranulotsütoos on pärast AKE inhibiitori ärajätmist pöörduvad. Fosinopriilnaatriumi tuleb kasutada äärmise ettevaatlikkusega kollageenhaigusega patsientidel, patsientidel kes saavad immunosupressantravi, allopurinooli või prokaiinamiidi või on neil nende komplitseerivate faktorite kombinatsioon, eriti eelneva neerufunktsiooni häire korral. Mõnedel nendest patsientidest tekivad rasked infektsioonid, mis mõnikord ei allu intensiivsele antibiootikumravile. Kui fosinopriilnaatriumi kasutatakse nendel patsientidel, tuleb regulaarselt jälgida leukotsüütide sisaldust ja patsiente tuleb õpetada teatama igast infektsiooni sümptomist.

Etmilised erisused

Nagu ka teiste AKE inhibiitoritega, omab fosinopriilnaatrium väiksemat vererõhku langetavat toimet mustanahalistel patsientidel, võrreldes mittemustanahaliste patsientidega; võimalik põhjus seisneb sagedamini esinevast reniini madalamast tasemest musta nahavärviga hüpertoonikutel.

Köha

Köha on seostatud kõikide AKE inhibiitorite, sealhulgas fosinopriili kasutamisega. Oma iseloomult on see köha mitteproduktiivne, püsiv ja möödub pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitoritest põhjustatud köhaga peab arvestama köha diferentsiaaldiagnostikas.

Operatsioon/anesteesia

AKE inhibiitorid võivad suure operatsiooni või narkoosi ajal põhjustada hüpotensiooni, fosinopriilnaatrium võib reniini vabastamise kompenseerimiseks blokeerida AT-II moodustumise. Kui tekkinud hüpotensiooni korral oletatakse seda mehhanismi, saab seda korrigeerida vere- ja plasmamahu suurendamisega.

Seerumi kaaliumisisaldus

Mõnedel patsientidel on tekkinud ravi ajal AKE inhibiitorite, sh fosinopriilnaatriumiga, seerumi kaaliumisisalduse tõus. Hüperkaleemia tekke ohuga patsientide hulka kuuluvad need, kellel on neerupuudulikkus ja *diabetes mellitus*.

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse häirega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajad), kaaliumi säästvaid diureetikume, trimetoprimi või kotrimoksasooli, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina, ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. AKE inhibiitoreid kasutavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Kui ükskõik milliste ülalnimetatud preparaatide samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb ravi ajal regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Diabeetikud

Suukaudsete antidiabeetiliste ravimite või insuliiniga ravitavatel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida vere glükoosisisaldust ravi esimest kuude jooksul AKE inhibiitoritega (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi samaaegne kasutamine fosinopriilnaatriumiga ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Lapsed

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud (vt lõigud 4.2, 4.8, 5.1 ja 5.2).

Kasutamine eakatel

Patsientide hulgas, kes said fosinopriilnaatriumi kliinilistes uuringutes üldisi erinevusi efektiivsuse või ohutuse osas vanemate patsientide (65-aastased ja vanemad) ja noorematel patsientide vahel ei täheldatud, kuid suuremat tundlikkust mõnedel vanematel inimestel ei saa välistada.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Välja arvatud juhul, kui jätkuv ravi AKE-inhibiitoritega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravimitele, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Kui rasedus on tuvastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Loote/vastsündinu haigestumus ja suremus

Raseduse ajal kasutatuna võivad AKE-inhibiitorid põhjustada areneval lootel kahjustusi ja isegi surma.

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Laktoos

Patsiendid, kellel on kaasasündinud galaktoositalumatus, täielik laktaasidetsiit või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Diureetikumid

Kui diureetikume manustatakse fosinopriilnaatriumi saavale patsiendile, on antihüpertensiivne toime tavaliselt aditiivne.

Patsientidel, kes juba saavad diureetikume, eriti kui ravi diureetikumidega on alustatud hiljuti, samuti need kes on rangel soolapiirangutega dieedil või dialüüsravil, võib ravi alustamine fosinopriilnaatriumiga põhjustada ülemäärase vererõhu languse, tavaliselt esimese tunni jooksul pärast algannuse saamist. Sümptomaatilise hüpotensiooni teket saab vähendada kui diureetiline ravi lõpetada enne ravi alustamist fosinopriilnaatriumiga (vt lõigud 4.4 ja 4.2).

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel fosinopriilnaatriumiga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka fosinopriilnaatriumi manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva

diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole fosinopriilnaatriumi kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Tsüklosporiin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel AKE inhibiitoritega on täheldatud liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat tõusu seerumis ning toksilisust. Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib suurendada liitiumi toksilisust ning soodustab juba niigi AKE inhibiitorite poolt suurendatud liitiumi toksilisust. Fosinopriilnaatriumi ja liitiumi koosmanustamisel tuleb olla ettevaatlik ning soovitatav on liitiumi taset seerumis hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), k.a atsetüülsalitsüülhape annuses $\geq 3g$ ööpäevas
MSPVA-de krooniline kasutamine võib vähendada AKE inhibiitori antihüpertensiivset toimet. MSPVA-de ja AKE inhibiitorite kooskasutamisel summeeruvad seerumi kaaliumi taset suurendavad toimed, mis võib põhjustada neerufunktsiooni häirimist. Need muutused on tavaliselt pöörduvad. Harva võib kujuneda äge neerupuudulikkus, eriti neil, kellel neerufunktsioon on halb, nagu eakad või dehüdreeritud patsiendid.

On teatatud, et indometasiin võib vähendada teiste AKE-inhibiitorite antihüpertensiivset toimet, eriti madala reniini sisaldusega hüpertensiooni korral.

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimite, nagu beeta-adrenoblokaatorid, metüüldopa, kaltsiumi antagonistid, ja diureetikumide samaaegne kasutamine võib suurendada hüpotensiivset toimet.

Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või vasodilataatoritega samaaegne kasutamine võib veelgi langetada vererõhku.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Tritsükklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid

Teatavate üldanesteetikumide, tritsükkliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib veelgi langetada vererõhku (vt lõik 4.4).

Adrenomimeetikumid

Adrenomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitori antihüpertensiivset toimet.

Diabeedivastased ravimid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliin, suukaudsed hüperglükeemilised ained) samaaegne manustamine võib suurendada vere glükoositaset alandavat toimet ja põhjustada hüperglükeemiat. See fenomen näis suurema tõenäosusega esinevat kombineeritud ravi esimestel nädalatel ning neeru funktsioonihäirega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid, beeta-adrenoblokaatorid, nitraadid

Fosinopriilnaatriumi tohib kasutada koos atsetüülsalitsüülhappega (kardioloogilistes annustes), trombolüütikumide, beeta-adrenoblokaatorite ja/või nitraatidega.

Immunosupressandid, tsütostaatikumid, süsteemsed kortikosteroidid või prokainamiid, allopurinool

Fosinopriilnaatriumi kombineerimisest immunosupressantide ja/või leukopeeniat tekitavate ravimitega tuleb hoiduda.

Alkohol

Alkohol suurendab fosinopriilnaatriumi hüpotensiivset toimet.

Antatsiidid

Antatsiidid (nt alumiiniumhüdroksiid, magneesiumhüdroksiid, simetikoon) võivad halvendada fosinopriilnaatriumi imendumist. Seetõttu, kui nende ainete koosmanustamine on näidustatud, peab nende ravimite võtmise vahe olema vähemalt 2 tundi.

Laboratoorsed uuringud

Fosinopriilnaatrium võib põhjustada seerumi digoksiini sisalduse mõõtmisel vale madala vastuse, juhul kui kasutatakse söe-absorptsiooni meetodit. Selle asemel võib kasutada muid meetodeid, mis põhinevad antikehadega kaetud-torukeste meetodil.

Enne paratüreoidtestide tegemist on soovitatav ravi fosinopriilnaatriumiga mõneks päevaks katkestada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on AKE inhibiitorid vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Teratogeensuse esinemise riski tulenevalt AKE inhibiitorite kasutamisest raseduse esimesel trimestril ei ole epidemioloogiliselt tõestatud, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Kui AKE inhibiitor-ravi on vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsetele antihüpertensiivsetele ravimitele, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Kui rasedus on juba diagnoositud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivse raviga.

On teada, et AKE inhibiitorite toime teisel ja kolmandal trimestril põhjustab lootetoksilisust (neerufunktsiooni langus, amnionivedeliku vähesus, kolju luustumise aeglustumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitorid on mõjunud lootele alates raseduse teisest trimestrist, tuleb ultraheliga kontrollida neerufunktsiooni ja koljut.

Vastsündinuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt uurida hüpotensiooni osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Andmeid fosinopriili kasutamisest imetamise ajal on väga vähe, seega ei ole soovitatav fosinopriili sellel ajal kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid selgitamaks mõju autojuhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole läbi viidud.

Kuigi fosinopriilnaatrium ei peaks otseselt mõjutama autojuhtimise võimet, võivad tekkivad kõrvaltoimed nagu hüpotensioon, pearinglus ja vertiigo mõjutada autojuhtimist ja masinate käsitlemise võimet.

Eriti avaldub see, sõltuvalt patsiendi tundlikkusest, ravi alguses, annuse suurendamisel, ravimi muutmisel ning samaaegsel alkoholi tarbimisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Fosinopriilnaatriumiga ravitud patsientidel esinenud kõrvaltoimed on olnud tavaliselt kerged ja mööduva iseloomuga.

Väga sage	($\geq 1/10$)
Sage	($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Aeg-ajalt	($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
Harv	($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)
Väga harv	($< 1/10000$)
Teadmata	(ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, neelupõletik, nohu, viirusinfektsioon.

Aeg-ajalt: sinusiit, trahheobronhiit.

Harv: larüngiit, kopsupõletik.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: hematokriti langus.

Harv: mööduv aneemia, eosinofiilia, leukopeenia, lümfadenopaatia, neutropeenia, trombotsütopeenia.

Väga harv: agranulotsütoos.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Aeg-ajalt: söögiisu vähenemine, podagra, hüperkaleemia.

Teadmata: söögiisu muutused, kehakaalu kõikumine.

Psühhiaatrilised häired

Sage: meeleolu muutused, unehäired.

Aeg-ajalt: depressioon, segasus.

Teadmata: käitumishäired.

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, peavalu, paresteesia, maitsetundlikkuse häired.

Aeg-ajalt: ajuinfarkt, unisus, insult, minestamine, treemor.

Harv: düsfaasia, mäluhäired, desorientatsioon.

Teadmata: tasakaaluhäired.

Silma kahjustused

Sage: silma kahjustus, nägemishäired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Aeg-ajalt: kõrvavalu, tinnitus, vertiigo.

Südame häired

Sage: tahhükardia, rütmihäired, südamepekslemine, stenokardia.

Aeg-ajalt: müokardiinfarkt või tserebrovaskulaarne atakk, südameseiskus, ülejuhte häired.
Teadmata: südame-hingamisseiskus.

Vaskulaarsed häired

Sage: hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon.
Aeg-ajalt: hüpertensioon, šokk, transientne isheemiline atakk.
Harv: nahaõhetus, hemorraagia, perifeersed vaskulaarsed haigused.
Teadmata: hüpertensiivne kriis.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage: kõha, sinuse häire.
Aeg-ajalt: düspnoe.
Harv: bronhospasm, epistaksis, pulmonaalne ahenemus.
Teadmata: düsfoonia, pleuriitiline valu.

Seedetrakti häired

Sage: iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhuvalu, düspepsia.
Aeg-ajalt: kõhukinnisus, suukuivus, meteorism.
Harv: suuõõne kahjustused, pankreatiit, keeleturse, abdominaalne pingeline düsfaagia.
Väga harv: intestinaalne angioödeem, (sub)iiileus.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatiit.
Väga harv: maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: nahalööve, angioödeem, dermatiit.
Aeg-ajalt: hüperhidroos, pruritus, urtikaaria.
Harv: ekhümoos.

Täheldatud on sümptomite kompleksi, millesse võib kuuluda üks või mitu järgnevat sümptomi: võivad esineda palavik, vaskuliit, müalgia, aralgia/artriit, positiivsed tuumavastased autoantikehad (ANA), settereaktsiooni kiirenemine (SR), eosinofiilia ja leukotsütoos, nahalööve, fotosensitiivsus või teised dermatoloogilised nähud.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage: lihas-skeleti valu, müalgia.
Harv: artriit.
Teadmata: lihasnõrkus.

Neerude ja kuseteede häired

Sage: urineerimishäired.
Aeg-ajalt: neerupuudulikkus, proteiinuuria.
Väga harv: äge neerupuudulikkus.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: seksuaalfunktsiooni häired.
Harv: prostata häired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: valu rinnus (mittekardiaalne), asteenia, väsimus, tursed.
Aeg-ajalt: palavik, perifeersed tursed, torakaalne valu.
Harv: nõrkus ainult ühes jäsemes.
Teadmata: valu.

Uuringud

Sage: alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus, bilirubiini, LDH tõus, transaminaaside aktiivsuse tõus.

Aeg-ajalt: mööduv hemoglobiini langus, kehakaalu suurenemine, uurea sisalduse suurenemine veres, seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine.

Harv: vähene hemoglobiini tõus, hüponatreemia.

Teadmata: maksafunktsiooni näitavate testide muutused.

Fosinopriilnaatriumiga läbiviidud kliinilistes uuringutes oli kõrvaltoimete esinemissagedus eakatel (üle 65-aastased) sarnane nooremate patsientidega.

0,3% patsientidel oli ravi katkestamise põhjusteks hüpotensioon või minestus.

Köha, bronhospasmi ja eosinofiilia sümptomite kompleksi täheldati kahel patsiendil, keda raviti fosinopriilnaatriumiga.

Ohutusandmed fosinopriilnaatriumi saavate laste kohta on ikka veel piiratud, kuna hinnatud on ainult lühiajalist kokkupuudet. Randomiseeritud kliinilises uuringus, kus osales 253 last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, täheldati 4 nädalases topeltpimedas faasis järgmisi kõrvaltoimeid: peavalu (13,9%), hüpotensioon (4,8%), köha (3,6%) ja hüperkaleemia (3,6 %), vereseerumi kreatiniini taseme tõus (9,2%), vereseerumi kreatiniinkinaasi taseme tõus (2,9%).

Erinevalt täiskasvanutest, teatati antud uuringus kreatiniinkinaasi taseme tõusust (ka mööduvast ja ilma kliiniliste sümptomiteta). Fosinopriili pikaajalist mõju kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

AKE inhibiitorite üleannustamisel võivad esineda hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

Spetsiifiline informatsioon fosinopriilnaatriumi üleannustamise kohta puudub; ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Ravi fosinopriilnaatriumiga tuleb lõpetada ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Soovitatud meetmete hulka kuuluvad oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus ja hüpotensiooni korrigeerimine.

Organismist on fosinopriil hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga halvasti eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: AKE inhibiitorid,
ATC-kood: C09AA09.

Toimemehhanism

Fosinopriilnaatrium on pika toimega AKE inhibiitori nn *eelravimi* ester, fosinopriilaat. Pärast suukaudset manustamist hüdrolüüsib see esteraasi toimel farmakoloogiliselt aktiivseks fosinopriilaadiks, mis on aktiivne AKE inhibiitor.

Fosinopriilnaatrium sisaldab fosfiingruppi, mis võimaldab spetsiifilist seondumist angiotensiini

konverteeriva ensüümi peptidüül dipeptidaasi aktiivse seondumiskohaga, hoides sellega ära dekapeptiid angiotensiin I muutumise oktapeptiidiks angiotensiin II. Selle tulemusel viib vähenenud angiotensiin II sisaldus vasokonstriksiooni ja aldosterooni sekretsiooni vähenemisele, mis võib põhjustada vähese kaaliumisisalduse tõusu seerumis ja naatriumi ning vedeliku eritumise suurenemise. Tavaliselt renaalses verevoolus või glomerulaarfiltratsiooni kiiruses muutusi ei esine.

AKE inhibiitorid hoiavad ära ka tugevatoimelise vasopressori bradükiniini lagunemise, mis aitab kaasa antihüpertensiivse toime avaldumisele; fosinopriilnaatriumil on terapeutiline toime madala reniini sisaldusega hüpertensiivsetele patsientidele.

Südamepuudulikkusega patsientidel avaldub fosinopriilnaatriumi toime reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu; AKE inhibeerimine vähendab nii südame eel- kui ka järelkoormust.

Farmakodünaamilised toimed

Fosinopriilnaatriumi manustamine hüpertensiivsetele patsientidele kutsub esile vererõhu languse nii seisvas kui lamas asendis ilma märkimisväärse mõjuta südame löögisagedusele.

Hüpertensiooni korral vähendab fosinopriilnaatrium vererõhku ühe tunni jooksul pärast manustamist; toime maksimumi täheldatakse 3...6 tunni pärast. Tavapäraste ööpäevaste annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne toime 24 tundi. Mõnedel väiksemaid annuseid saavatel patsientidel võib annustamisintervalli lõpupoole ravitoime väheneda. Ortostaatilised toimed ja tahhükardia esinevad harva, kuid need võivad tekkida soolade vaegusega või hüpovoleemilistel patsientidel (vt lõik 4.4). Mõnedel patsientidel võib vererõhu alanemine optimaalsele väärtusele võtta aega 3...4 nädalat. Fosinopriilnaatriumil ja tiasiiddiureetikumidel on aditiivne toime.

Südamepuudulikkuse korral parandab fosinopriilnaatrium sümptomeid ja füüsilise koormuse taluvust ning vähendab südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimiste raskusastet ja sagedust.

Uuringus 8 tsirroosiga patsiendil, kellele manustati fosinopriili ühe kuu jooksul 20 mg/ööpäevas, ei täheldatud maksa- (alaniintransferaas, gamma-glutamüül-transpeptidaas, galaktoosi kliirensi test ja antipüriini kliirensi test) ega neerufunktsiooni muutusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Lapsed

Randomiseeritud topeltpimedas uuringus, kus osalesid hüpertensiooni või kõrge-normaalse vererõhuga 253 last ja noorukit vanuses 6...16 aastat hinnati fosinopriilnaatriumi toimet vererõhu langusele, manustatuna üks kord ööpäevas kas madala (0,1mg/kg), keskmise (0,3mg/kg) või kõrge (0,6mg/kg) annusena. Neljanädalase raviperioodi lõpus oli süstoolse vererõhu keskmine langus algväärtusest sarnane nii madala, keskmise kui ka suure annuse fosinopriiliga ravitud lastel. Kolme annuse vahel ei demonstreeritud annusest sõltuvat vastust. Optimaalset annust ei ole kindlaks määratud ükskõik millise vanusega lapsele. Lastele kehakaaluga alla 50 kg ei ole sobilikku tugevusega annust saadaval.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub fosinopriil ligikaudu 30...40% ulatuses. Fosinopriili imendumist ei mõjuta seedetraktis olev toit, kuigi imendumise kiirus võib olla vähenenud. Fosinopriilaadi kiire ja ulatuslik imendumine leiab aset seedetrakti limaskestas ja maksas.

C_{max} saabumise aeg ei sõltu annusest, saabub ligikaudu 3 tunni pärast ning angiotensiin I pressoorne vastuse maksimum kestab 3...6 tundi pärast manustamist. Pärast korduvat või ühekordset annust on farmakokineetilised parameetrid (C_{max} , AUC) otseses proportsionaalses sõltuvuses võetud annusega.

Jaotumine

Fosinopriilaat seondub ulatuslikult valkudega (> 95%), tal on suhteliselt väike jaotusruumala ja vähene seondumine vere rakuliste komponentidega.

Biotransformatsioon

Üks tund pärast suukaudset manustamist on vähem kui 1% fosinopriilist plasmas tuvastatav muutumatul kujul; 75% on aktiivse fosinopriilaadina, 15...20% fosinopriilaat glükuroniidina (inaktiivne) ja ülejäänud (~5%) 4-hüdroksümetaboliidina (aktiivne).

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist elimineerub fosinopriil peaaegu võrdsetes kogustes nii maksa kui ka neerude kaudu. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel, kes said korduvalt fosinopriili oli fosinopriilaadi poolväärtusaeg keskmiselt 11,5 tundi. Südamepuudulikkusega patsientidel oli poolväärtusaeg ligikaudu 14 tundi. Fosinopriil eritub nii maksa kui neerude kaudu.

Lapsed

Piiratud farmakokineetilised andmed lastel ja noorukitel on esitatud ühekordse annuse farmakokineetika uuringus, kus osales 19 hüpertensiivset patsienti vanuses 6 kuni 16-aastat, kes said fosinopriili lahust 0,3 mg/kg.

Kas fosinopriilaadi (fosinopriili aktiivne vorm) AUC ja C_{max} väärtused 6...16 aastastel lastel on võrreldavad nendega, mida täheldati täiskasvanutel, kes said 20 mg fosinopriili, peab veel tõendama. Kõikide etappide uuringutes oli fosinopriilaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg 11...13 tundi.

Patsientide erigrupid

Kuigi märkimisväärseid muutusi imendumises, biosaadavuses ja plasmavalkudega seondumises ei ole leitud, on neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 80 ml/min/1,73 m²) fosinopriilaadi totaalne kliirens peaaegu pool sellest, mida täheldatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuna eliminatsioon neerude ja maksa kaudu kompenseerib vähenenud neerufunktsiooni, ei ole fosinopriilaadi kliirens sõltuv neerupuudulikkuse staadiumist. Raske neerupuudulikkusega, k.a terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens <10 ml/min/1,73 m²) patsientidel on täheldatud kerget AUC väärtuste tõusu (vähem kui kahekordne tõus võrreldes normaalsega).

Maksapuudulikkusega patsientidel (alkoholism või maksatsirroos) ei ole fosinopriilnaatriumi hüdroolüüs märkimisväärselt alanenud, kuigi hüdroolüüsi kiirus võib olla veidi langenud; fosinopriilaadi totaalne kliirens on peaaegu pool sellest, mida täheldatakse normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud viitavad asjaolule, et fosinopriil ei oma rottide fertiilsusele ja reproduktsoonivõimele negatiivset toimet ega ole teratogeenne. AKE inhibiitorid, kui ravimite rühm, kui neid manustada teisel ja kolmandal trimestril, omavad loote hilises arengustaadiumis lootetoksilisi kõrvaltoimeid, mis põhjustavad loote surma või kaasasündinud defekte, eriti mõjustatud on kolju.

Teatatud on ka fetotoksilisusest, üsasise kasvu peetusest ja arterioosjuha enneaegsest sulgumisest. Nende arenguanomaaliate tekkepõhjuseks arvatakse olevat AKE inhibiitorite otsene toime loote reniin-angiotensiin süsteemi ja osaliselt emal tekkinud hüpotensioonist tulenevast isheemiast ning loote-platsentaarse verevoolu alanemisest ja hapniku/toitainetega varustatuse langusest. Uuringus emaste rottidega, kus fosinopriili manustati enne paaritumist ja kogu tiinuse ajal, esines laktatsiooni perioodil rotipoeegade suurenenud suremust. Toimeaine läbib platsentaarbarjääri ja eritub piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium
Preželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Glütserooldibehenaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Blistrid: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Tabletipurk (PP): Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid (Al/PVC/OPA/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 98 või 100 tabletti

Purk: (PP koos LDPE kaanega ja kuivatusaine kotikesega): 50, 100, 250 või 500 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg: 497905
20 mg: 498105

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.11.2005
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.05.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2019