

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monotens 10 mg, tabletid

Monotens 20 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg fosinopriilnaatriumi.

Üks tablett sisaldab 20 mg fosinopriilnaatriumi.

INN. *Fosinoprilum*

Tedaolevat toimet omav abiaine:

Iga 10 mg tablett sisaldab 118 mg laktoosmonohüdraati.

Iga 20 mg tablett sisaldab 108 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Monotens 10 mg, tabletid:

Valged kuni veidi hallikad ümmargused tabletid, millele on sisse pressitud "FL10". Diameeter 8 mm.

Monotens 20 mg, tabletid:

Valged kuni veidi hallikad ümmargused tabletid, millele on sisse pressitud "FL20". Diameeter 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon.

Sümptomaatiline südamepuudulikkus.

4.2 Annustamine ja 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.

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

Hüpertensioon

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

Hüpertensiooniga patsiendid, kes ei saa raviks diureetikume

Algannus

Soovitav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas. Tugevalt aktiveeritud reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemiga patsientidel (eriti renovaskulaarse hüpertensiooni, sooladefitsiidi ja/või

hüповoleemia, kardiaalse dekompensatsiooni 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 ei saavutata 3...4 nädala jooksul soovitud terapeutilist vastust, võib annust edaspidi suurendada.

Hüpertensiooniga patsiendid, kes saavad samaaegselt raviks diureetikumi

Pärast fosinopriilnaatriumi esimest annust võib tekkida sümptomaatiline hüpotensioon. Suurema tõenäosusega tekib see samaaegselt diureetikumravi saavatel patsientidel. Seetõttu on ettevaatus vajalik, sest need patsiendid võivad olla vähenenud veremahuga või soolade vaeguses. Võimalusel tuleb diureetikum jätta ära 2...3 päeva enne algust fosinopriilnaatriumiga. Hüpertensiooniga 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 langusest. Vajadusel võib diureetikumi hiljem uuesti kasutusele võtta (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui ravi alustatakse juba diureetikumraviga oleval patsiendil, on soovitatav, et ravi fosinopriilnaatriumiga alustatakse meditsiinilise järelevalve all mitme tunni vältel ja seni kuni vererõhk stabiliseerub.

Südamepuudulikkus

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel tuleb fosinopriilnaatriumi kasutada täiendavalt diureetikumidele ja vajadusel ka digitaalile. Soovitatav algannus on 10 mg üks kord ööpäevas, alustatuna hoolika meditsiinilise järelevalve all. Kui algannust talutakse hästi, võib annuse vastavalt kliinilisele vastusele suurendada kuni 40 mg üks kord ööpäevas. Esialgsele annusele järgnevat hüpotensiooni on võimalik fosinopriilnaatriumi annuse hoolika tiitrimisega ära hoida, millega saavutatakse efektiivne hüpotensiooni kontroll.

Sümptomaatilise hüpotensiooni suure tekkeriskiga patsientidel, nt soolade vaegus koos või ilma hüponatreemiata, hüповoleemilised patsiendid või suurtes annustes diureetikume saavad patsiendid, tuleb need seisundid võimalusel korrigeerida enne ravi algust fosinopriilnaatriumiga. Hüpotensivse toime selgitamiseks kõrge riskiga patsiendil võib raviarst kaaluda 5 mg algannuse 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.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Soovitatav algannus on 10 mg ööpäevas, kuid ettevaatus on vajalik. Kuigi maksakahjustusega patsientidel võib hüdroolüüsi kiirus olla aeglasem, ei ole hüdroolüüsi üldine tase eriti langenud. Olemasolevad andmed osundavad, et sellistel patsientidel on fosinopriilaadi hepaatiline kliirens vähenenud, kuid see kompenseeritakse renaalse ekskretsiooni suurenemisega.

Lapsed ja noorukid (< 18 aastased)

Ravimi kasutamine selles 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 ükskõik millises vanuses lapsele ei ole kindlaks määratud. 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 antihüpertensivses toimes märkimisväärsed erinevusi.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus fosinopriilnaatriumi, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete või teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite suhtes.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4. ja 4.6).
- Monotensi 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-aldosterooni 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 hüpotensiooniga tuisstumata hüpertensiooniga patsientidel. Nii nagu muude AKE-inhibiitoritega, võib sümptomaatiline hüpotensioon pigem tekkida soola/vedelikuvaegusega patsientidel, nt diureetikumravi ja/või soolavaese dieedi või dialüüsi korral. Vedeliku ja/või soolavaegus tuleb korrigeerida enne ravi alustamist fosinopriiliga. Mõõduv hüpotoonia ei ole vastunäidustuseks ravi probleemivabale jätkamisele kui vererõhk on taastunud pärast sooladefitsiidi ja/või hüповoleemia kõrvaldamist.

Ravi AKE inhibiitoriga võib põhjustada südame paispuudulikkusega patsientidel, koos või ilma väljendunud neerupuudulikkuseta, hüpotensiooni, mida võib seostada oliguuria või asoteemiaga ning harva ägeda neerupuudulikkuse ja surmaga. Sellistel patsientidel tuleb ravi fosinopriiliga alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all; neid tuleb ravi alguses 2 nädala jooksul ja fosinopriili või diureetikumi annuse suurendamisel tähelepanelikult jälgida. Diureetikumi annuste vähendamist tuleks kaaluda normaalse või madala vererõhuga patsientidel, keda on ravitud suurtes annustes diureetikumidega või kellel esineb hüponatreemia.

Hüpotensioon ei ole iseenesest põhjus fosinopriili ravi lõpetamiseks. Vererõhu languse ulatus on suurim ravikuuri alguses, efekt stabiliseerub ühe-kahe nädalaga ja tavaliselt naaseb ravieelsele tasemele ilma terapeutilist efektiivsust mõjutamata.

Neerufunktsiooni häire

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

Hüpertensioonil patsientidel on ühepoolse või kahepoolse neeruarteri stenoosi korral AKE inhibiitoritega ravi käigus täheldatud vere urea lämmastiku ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemist, mis pärast ravi katkestamist on pöörduv. Selliste patsientide neerufunktsiooni tuleb paari esimese ravinädala vältel jälgida.

Mõnel hüpertensiooniga patsiendil ilma eelnevalt teadaoleva neeru veresoonte haiguseta on esinenud kerge või mõõduv urea lämmastiku ja kreatiniini tõus seerumis, eriti juhul, kui fosinopriili on

manustatud samaaegselt diureetikumidega. See efekt ilmneb suurema tõenäosusega olemasoleva neeru funktsioonihäirega patsientidel. Võib olla vajalik fosinopriilnaatriumi annuse vähendamine.

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast fosinopriilnaatriumi annust. Ravi fosinopriilnaatriumiga 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 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 inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

Pea ja kaela angioödeem

Ravi ajal AKE inhibiitoriga, sh fosinopriilnaatriumiga, on kirjeldatud angioödeemi teket. Keele, glottise või kõri haaratusega angioödeemile võivad kaasneda hingamisprobleemid ja see võib olla fataalne. Sellisel juhul tuleb koheselt alustada intensiivraviga. Turse, mis piirdub näo, suu limaskesta, huulte ja jäsemetega, laheneb tavaliselt pärast fosinopriili võtmise lõpetamist; mõnel juhul võib olla vajalik täiendav ravi.

Intestinaalne angioödeem

AKE-inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva täheldatud intestinaalset angioödeemi. Need patsiendid on kaevanud kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamise või ilma); mõnel juhul ei esinenud anamneesis eelnevalt ka näo piirkonna angioödeemi ning C-1 esteraasi tase oli normis. Angioödeem diagnoositi kõhuõõne kompuutertomograafia või ultraheli uuringu või operatsiooni käigus ning selle sümptomid taandusid pärast AKE-inhibiitoriga ravi lõpetamist. Kõhuvaluga patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitoreid, tuleb diferentsiaaldiagnoosimisel kaaluda intestinaalse angioödeemi võimalust.

Anafülaktoidised reaktsioonid hemodialüüsil/lipoproteiinide (LDL) afereesil high-flux membraanide kasutamisel

Hemodialüüsiravi saavatel patsientidel, kelle ravis kasutati kõrge voolutusvõimega dialüüsimembraane ja samal ajal ka AKE-inhibiitoreid, on kirjeldatud anafülaktoidsete reaktsioonide teket. Samuti on kirjeldatud anafülaktoidseid reaktsioone patsientidel, kellele tehakse madala tihedusega lipoproteiinide afereesi dekstraansulfaadiga. Nendel patsientidel on soovitatav kasutada teist tüüpi dialüüsimembraane või teise klassi kuuluvaid antihüpertensiivseid ravimeid.

Anafülaktoidised reaktsioonid desensibilisatsiooni ajal

Kahel patsiendil, kes said ühte teist AKE inhibiitorit, enalapriili, samal ajal desensibiliseeriva raviga (*Hymenoptera venom*) tekkis eluohtlik anafülaktoidne reaktsioon. Neid reaktsioone välditi AKE inhibiitor-ravi ajutise katkestamisega enne iga desensibilisatsiooni protseduuri, kuid reaktsioon kordus kui ravimit võeti kogemata uuesti. Seetõttu on vajalik ettevaatus AKE inhibiitoriga ravitavatel patsientidel, kellel on planeeritud desensibiliseeriv ravi.

Maksafunktsiooni häire

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

Maksapuudulikkus

Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning (mõnikord) lõpeb letaalselt. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole selge. AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel, kellel kujuneb ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne tõus, tuleb AKE inhibiitorite võtmine katkestada ning patsienti jälgida.

Neutropeenia / agranulotsütoos

Harva on teatatud AKE inhibiitorite põhjustatud agranulotsütoosist ja luuüdi depressioonist; need ilmnevad sagedamini neerukahjustusega patsientidel, eriti neil, kellel on vaskulaarne kollageenhaigus nagu süsteemne erütematoosluupus või sklerodermia. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt jälgida leukotsüütide sisaldust.

Köha

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

Operatsioon / anesteesia

Operatsiooni või narkoosi ajal hüpotensiooni põhjustavate vahenditega võib fosinopriilnaatrium põhjustada hüpotensiooni.

Seerumi kaaliumisisaldus

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Siiski võib hüperkaleemia tekkida patsientidel, kellel on neerutalitluse häire, suhkurtõbi, hüpoaldosteroonism ja/või patsientidel, kes võtavad samaaegselt kaaliumilisandeid (sh soolaasendajad), kaaliumi säästvaid diureetikume, või teisi seerumi kaaliumisisalduse tõusuga seostatavaid toimeaineid, nt hepariin, trimetoprim või kotrimoksasool, 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).

Rasedus

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

Loote/vastsüündinu haigestumus ja suremus

Raseduse ajal kasutatuna võivad AKE-inhibiitorid loodet kahjustada ja isegi põhjustada areneva loote surma.

Kasutamine lastel

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Kasutamine eakatel

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

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi puuduliku imendumisega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvaltoimete, nt hüpotensioon, hüperkaleemia ja neerutalitluse langus (k.a äge

neerupuudulikkus) esinemissageduse tõusuga, võrreldes vaid ühe RAAS-ile mõjuva ravimi kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

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 inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib põhjustada angioödeemi suurenenud riski (vt lõik 4.4).

Diureetikumid

Patsientidel, kes saavad diureetikume, eriti kui ravi diureetikumidega on alustatud hiljuti või kes on piiratud soolatarbimisega dieedil või hemodialüüsil, võib ravi alustamine fosinopriilnaatriumiga põhjustada ülemäärase vererõhu languse, tavaliselt esimese tunni jooksul pärast algannuse võtmist.

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, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka fosinopriilnaatriumi kasutamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seega 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.

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitori samaaegsel kasutamisel on täheldatud liitiumi kontsentratsiooni pöörduvat tõusu seerumis ning liitiumi toksilisuse riski. Fosinopriilnaatriumi koos liitiumiga peab kasutama ettevaatusega ja on soovitatav hoolikas liitiumi taseme jälgimine seerumis.

Endogeense prostaglandiinide sünteesi inhibiitorid

On teatatud, et indometatsiin võib vähendada teiste AKE inhibiitorite antihüpertensiivset efekti, eriti madala reniini hüpertensiooni korral. Muud mittesteroidsed põletikuvastased ained (nt atsetüülsalitsüülhape) võivad omada sarnast efekti.

Antatsiidid

Manustamine koos antatsiididega (nt alumiiniumhüdroksiid, magneesiumhüdroksiid ja simetikoon) võib halvendada fosinopriilnaatriumi imendumist. Seetõttu, kui nende ravimite koos manustamine on vajalik, peab võtmise vahe olema 2 tundi.

Laboratoorsed uuringud

Fosinopriilnaatrium võib põhjustada seerumi digoksiini sisalduse mõõtmisel vale madala vastuse, juhul kui kasutatakse aktiivsöe-absorptsiooni meetodit. Selle asemel võib kasutada muid komplekte, mis põhinevad *coated-tube* antikehade meetodil. Enne kõrvalkilpnäärme testide tegemist tuleks 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).

Epidemioloogilised andmed ei võimalda üheselt määrata riski teratogeensuse tekkeks AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa ka välistada selle riski vähest suurenemist. Kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutus raseduse ajal on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE-inhibiitoriga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada muu asjakohase raviga.

Ravi AKE inhibiitoriga raseduse teisel ja kolmandal trimestril põhjustab inimesel teadaolevalt fetotoksilisust (neerufunktsiooni nõrgenemine, oligohüdramnion, kolju luustumise peetus) ning toksilisust vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE-inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE-inhibiitoreid, tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Kuivõrd andmeid fosinopriili kasutamisest imetamise ajal on väga vähe, ei ole soovitatav Monotensi 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 käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Allpool on loetletud kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemide klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmisi esinemissageduse kateegooriaid: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	MedDRA termin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, neelupõletik, nohu, viirusinfektsioon
	Teadmata	Pneumoonia, larüngiit, sinusiit, trahheobronhiit
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Teadmata	Lümfadenopaatia, leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Teadmata	Podagra, söögiisu häired, kehakaalu kõikumine, söögiisu vähenemine, hüperkaleemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Sage	Meeleolu muutused, unehäired
	Teadmata	Depressioon, käitumishäired, segasusseisund
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Pearinglus, peavalu, paresteesia
	Aeg-ajalt	Minestus
	Teadmata	Ajuinfarkt, transitoorse isheemia atakk, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired, somnolentsus, tserebrovaskulaarne atakk
<i>Silma kahjustused</i>	Sage	Silma kahjustus, nägemishäired
<i>Kõrva ja labüürindi kahjustused</i>	Teadmata	Tinnitus, vertiigo, kõrvavalu

<i>Südame häired</i>	Sage	Arütmia, palpitatsioonid, stenokardia
	Teadmata	Südameseiskus, müokardiinfarkt, tahhükardia, südame-hingamisseiskus, juhtehäired
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
	Aeg-ajalt	Šokk
	Teadmata	Hüpertensiivne kriis, perifeerne vaskulaarhaigus, hemorraagia, hüpertensioon, nahaõhetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha, siinuse häire
	Teadmata	Düspnoe, bronhospasm, kopsupais, düsfoonia, epistaksis, sinusiit, pleuravalu
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Iiveldus, oksendamine, diarröa, kõhuvalu, düspepsia, düsgeusia
	Teadmata	Pankreatiit, keeleturse, düsfaagia, suuõõne kahjustus, abdominaalne pinget, kõhukinnisus, flatulents, suukuivus
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Teadmata	Hepatiit
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Angioödeem
	Teadmata	Hüperhidroos, ekhümoos, pruuritus, dermatiit, urtikaaria
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Skeletilihaste valu, müalgia
	Teadmata	Lihasnõrkus, artriit
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Sage	Urineerimishäired
	Teadmata	Neerupuudulikkus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Sage	Seksuaalfunktsiooni häired
	Teadmata	Prostata häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, valud rinnus, tursed, asteenia
	Teadmata	Perifeersed tursed, valu, palavik
<i>Uuringud</i>	Teadmata	Kehakaalu suurenemine, maksafunktsiooni näitajate muutused

Hüpotensioon või süngoop oli ravi lõpetamise põhjuseks 0,3% patsientidest.

Kahel fosinopriiliga ravitud patsiendil täheldati sümptomite kompleksi, millesse kuulus köha, bronhospasm ja eosinofiilia.

Lapsed

Ohutusosalased andmed fosinopriili kasutamisest lastel on senini piiratud. On andmeid üksnes lühiajalise eksponeerituse kohta. Randomiseeritud kliinilises uuringus, milles osales 253 last ja noorukit vanuses 6 kuni 16 aastat, esines 4 nädalase topeltpimedada faasi jooksul järgmisi kõrvaltoimeid: peavalu (13,9%), hüpotensioon (4,8%), köha (3,6%) ja hüperkaleemia (3,6%), vereseerumi kreatiniinitaseme tõus (9,2%), vereseerumi kreatiniinkinaasi taseme tõus (2,9%). Erinevalt täiskasvanutest, teatati antud uuringus kreatiniinkinaasi taseme tõusust (ka mööduvast ja kliiniliste sümptomiteta). Fosinopriili pikaajalist mõju kasvamisele, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud.

Eakad

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Fosinopriilnaatriumi üleannustamise spetsiifilise ravi kohta andmed puuduvad; ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Fosinopriilnaatriumi manustamine tuleb lõpetada ja patsienti hoolikalt jälgida. Soovituslikud meetmed sisaldavad oksendamise esilekutsumist ja/või maoloputust ning hüpotensiooni ravi vastavalt juhenditele.

Fosinopriil on hemo- või peritoneaaldialüüsiga organismist raskesti eemaldatav..

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi 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 peptidüüldipeptidaasi aktiivse seondumiskohaga, hoides sellega ära dekapeptiid angiotensiin I muutmise 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; fosinopriilil on terapeutiline toime madala reniini sisaldusega hüpertensiivsetele patsientidele.

Südamepuudulikkusega patsientidel avaldub fosinopriili toime reniin-angiotensiin-aldosterooni 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 langetab fosinopriilnaatrium vererõhku ühe tunni jooksul pärast manustamist; toime maksimumi täheldatakse 3...6 tunni pärast. Tavapäraste ööpäevaste annuste kasutamisel kestab antihüpertensiivne toime 24 tundi. Mõnel väiksemat annust saaval patsiendil võib annustamisintervalli lõpupoole toime väheneda. Ortostaatilised toimed ja tahhükardia esinevad harva, kuid need võivad tekkida soolade vaegusega või hüповoleemilisel patsiendil (vt lõik 4.4). Mõnel patsiendil võib vererõhu alanemine optimaalse väärtuseni 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- (alaniinaminotransferaas, gamma-glutamüültranspeptidaas, galaktoosi kliirensi test ja antipüriini kliirensi test) ega neerufunktsiooni muutusi.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Al*one and in combination with *RA*mipril *Gl*obal *En*dpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*Th*e *VE*tterans *AF*ffairs *N*ephropathy in *DI*abetes)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südame- või ajuveresoonkonna haigusega või II tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas II 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 monoteraapiaga 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 II 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 kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (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 (0,1 mg/kg), keskmise (0,3 mg/kg) või kõrge (0,6 mg/kg) annusena. Neljanädalase raviperioodi lõpus oli süstoolse vererõhu keskmine langus algväärtusest sarnane nii madala, keskmise kui 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 sobiliku 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. Kiire ja täielik hüdrolyüs aktiivseks fosinopriilaadiks leiab aset seedetrakti limaskestas ja maksas.

C_{max} saabumise aeg ei sõltu annusest, saabub ligikaudu 3 tunni pärast ning langeb kokku angiotensiin I pressoorse vastuse maksimumiga 3...6 tundi pärast manustamist. Pärast korduvaid või ühekordset annust on farmakokineetilised parameetrid (C_{max} , AUC) otseses proportsionaalses sõltuvuses võetud fosinopriili 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% fosinopriilaatglükuroniidina (inaktiivne) ja ülejäänud (~5%) fosinopriilaadi 4-hüdroksümetaboliidina (aktiivne).

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist elimineerub fosinopriil peaaegu võrdsetes kogustes nii maksa kui ka neerude kaudu. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga hüpertensioonilistel 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.

Patsientide erigrupid

Kuigi märkimisväärsed muutusi imendumises, biosaadavuses ja plasmavalkudega seondumises ei ole leitud, on neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiini kliirens < 80 ml/min/1,73 m²) fosinopriilaadi totaalne kliirens ligikaudu pool sellest, mida täheldatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Kuna vähenenud renaalse eliminatsiooni kompenseerib suurenenud hepatobiliaarne eliminatsioon, 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 hüdroliiüs märkimisväärselt alanenud, kuigi hüdroliiüsi kiirus võib olla veidi langenud; fosinopriilaadi totaalne kliirens on ligikaudu pool sellest, mida täheldatakse normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

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. Kõigi etappide uuringutes oli fosinopriilaadi eliminatsiooni poolväärtusaeg 11...13 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud osutavad, et fosinopriilil ei ole negatiivset toimet rottide fertiilsusele ja reproduktsoonivõimele ega ole teratogeenne. Näidatud on, et AKE inhibiitorid ravimirühmana, manustatuna raseduse teisel ja kolmandal trimestril, põhjustavad loote hilises arengustaadiumis lootetoksilisi kõrvaltoimeid, mis põhjustavad loote surma või kaasasündinud arenguhäireid kahjustades eriti koljut. Teatatud on ka fetotoksilisusest, üsasisesest kasvu peetusest ja arterioosjuha enneaegsest sulgumisest. Nende arenguanomaaliade 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 emastel rottidel, milles fosinopriili manustati enne paaritumist ja kogu tiinuse ajal, täheldati laktatsiooniperioodil rotipogade suurenenud suremust. Toimeaine läbib platsentaarbarjääri ja eritub piima.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Kroskarmelloosnaatrium
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos
Glütserooldibehenaat
Magneesiumstearaat (ainult 20 mg tablettides)

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.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Monotens 10 mg: 638809

Monotens 20 mg: 638909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

mai 2022