

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monopril, 10 mg tabletid  
Monopril, 20 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 10 mg või 20 mg fosinopriili naatriumisoola.  
INN. Fosinoprilum

Sisaldab 136 mg laktoosi 10 mg tableti ja 126 mg laktoosi 20 mg tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Monopril 10 mg tabletid on valged ilma lõhnata kaksikkumerad rombikujulised tabletid, mille ühele poolele on pressitud 158 ja teisele poolele tähe kujutis.

Monopril 20 mg tabletid on valged ümmargused ilma lõhnata poolitusjoonega tabletid, mille ühele poolele on pressitud 609.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon. Täiendava ravimina südamepuudulikkuse korral.

*Märkus. Hüpertensioon:* Monopril'i võib kasutada nii üksikravimina kui ka kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ainetega (nt tiasiiddiureetikumid) (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

*Südamepuudulikkus:* Monopril on näidustatud südamepuudulikkuse raviks koos diureetikumidega. Fosinopriil leevendab sümptomaatikat, parandab koormustaluvust, vähendab südamepuudulikkuse raskust ja ravipäevade arvu haiglas. Samaaegne südameglükosiidide kasutamine koos fosinopriiliga ei ole soovitud tulemuse saavutamiseks vajalik.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine on individuaalne (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

#### **Hüpertensioon**

Ravi alustamisel tuleb arvestada eelnevat antihüpertensiivset ravi, vererõhu kõikumiste ulatust, soola ja/või vedeliku piiranguid ja teisi kliinilisi näitajaid. Võimalusel tuleb eelnev antihüpertensiivne ravi katkestada mõni päev enne Monopril ravi alustamist.

Soovitav Monopril'i algannus on 10 mg üks kord päevas. Ravi tuleb kohaldada vastavalt vererõhu muutusele. Tavaline annus on vahemikus 10...40 mg üks kord päevas. Kui Monopril'i monoteerapiaga ei saavutata soovitud vererõhu langust, võib ravile lisada diureetikumi.

Kui ravi Monopril'iga alustatakse patsiendil, kes juba tarvitab diureetikumi, tuleb haiget mõne tunni vältel jälgida kuni vererõhk on stabiliseerunud. Hüpotensiooni tekkimise võimaluse vähendamiseks tuleb ravi diureetikumiga katkestada mõni päev enne Monopril ravi alustamist.

### **Südamepuudulikkus**

Soovitav algannus on 10 mg Monopril'i üks kord päevas. Ravi tuleb alustada arstliku järelvalve all. Kui Monopril'i algannust on talutud hästi, võib vastavalt ravitulemustele nädalase intervalliga annust suurendada kuni 40 mg-ni üks kord päevas. Pärast algannuse manustamist tekkinud hüpotensioon ei ole tavaliselt takistuseks Monopril'i annuse ettevaatlikule tõstmisele pärast hüpotensiooni korrigeerumist. Monopril'i tuleks kasutada koos diureetikumiga.

### **Kasutamine neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel**

Fosinopriilaadi ekskretsioon kulgeb mööda kahte erinevat rada, seepärast ei ole neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel tavaliselt vaja annust vähendada.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus mistahes AKE inhibiitori suhtes.

Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Monopril'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1)."

### **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 ägeda neerupuudulikkuse) 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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

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

#### **Angioödeem**

AKE inhibiitoritega, sh fosinopriiliga ravitud haigetel on kätel ja jalgadel kirjeldatud angioödeemi. Kui angioödeem haarab keele, kõripealise või kõri, võib kujuneda eluohtlik hingamisteede obstruktsioon. Tursed, mis piirduvad näopiirkonnaga, suu limaskestast, huultest ning jäsemetega on tavaliselt lahenedud fosinopriil ravi katkestamisega; mõned juhud on vajanud ravi.

#### **Soolte angioödeem**

AKE-inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva täheldatud soolte angioödeemi. Need patsiendid on kaevanud kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega 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 kirurgia käigus ning selle sümptomid taandusid pärast AKE-inhibiitoriga ravi lõpetamist. Kõhuvaluga patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitoreid, tuleb diferentsiaaldiagnoosimisel kaaluda soole angioödeemi võimalust.

#### **Anafülaktiline reaktsioon desensibiliseeriva ravi käigus**

Kahel patsiendil, kes said desensibiliseerivat ravi kiletliivaliste (*hymenoptera venom*) mürgiga ning tarvitasid samaaegselt AKE inhibiitorit (enalapriili), ilmnes eluohtlik anafülaktiline reaktsioon. Nendel patsientidel hoiti reaktsiooni teke ära, kui ajutiselt katkestati ravi AKE inhibiitoriga, kuid see taasilmnes ootamatult uuesti. Seetõttu tuleb ettevaatusega suhtuda AKE inhibiitoriga ravitavasse patsienti, kellel viiakse läbi desensibiliseerivat ravi.

#### **Anafülaktiline reaktsioon high-flux-dialüsaatori (lipoproteiini afereesi membraani) kasutamisel**

Anafülaktilistest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud hemodialüüsi *high-flux*-dialüsaatoriga, samuti patsientidel, kellel on viidud läbi madala tihedusega lipoproteiini afereesi

dekstraansulfaat absorbendiga. Sellisel juhul tuleks kasutada teist tüüpi dialüsaatorit või ravi teist tüüpi ravimitega.

### **Neutropeenia/agranulotsütoos**

Harva on kirjeldatud AKE inhibiitoritest põhjustatud agranulotsütoosi või luuüdi supressiooni; sagedamini on need esinenud neerupuudulikkusega patsientidel, eriti kui on kaasnenud mõni kollageenhaigus nagu süsteemne erütematoosne luupus või sklerodermia. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida leukotsüütide arvu.

### **Hüpotensioon**

Fosinopriili on harva seostatud hüpotensiooni tekkega tüsistusteta hüpertensiivsel patsiendil. Nagu teistegi AKE inhibiitorite korral, võib hüpotensioon tekkida soola defitsiidiga või hüpovoleemilisel patsiendil, nt tugevat diureetilist ravi saavad ja/või soola tarbimise piiranguga haiged või dialüüsil olevad patsiendid. Enne ravi alustamist fosinopriiliga tuleb korrigeerida soola defitsiit ja hüpovoleemia. Mõõduv hüpotoonia ei ole vastunäidustuseks edasisele ravile ning ravi võib edukalt jätkata pärast soola defitsiidi ja hüpovoleemia kõrvaldamist.

Südame paispuudulikkusega patsientidel, koos või ilma väljendunud neerupuudulikkuseta, võivad AKE inhibiitorid põhjustada tugevat vererõhu langust, millele kaasneb oliguuria või asoteemia ja harva äge neerupuudulikkus ning surm. Sellistel patsientidel tuleb Monopril ravi alustada range arstliku järelevalve all, neid tuleb esimesel kahel ravinädalal pidevalt jälgida ja alati, kui fosinopriili või diureetikumi annust tõstetakse. Kaaluda tuleks diureetikumi annuse vähendamist normaalse või madala vererõhuga patsientidel, kes on saanud tugevat diureetilist ravi või kellel on hüponatreemia.

Hüpotensioon ei ole otseseks näidustuseks fosinopriili katkestamisele. Vererõhu langus on suurim ravi alguses, see stabiliseerub 1...2 nädalaga ja tavaliselt taastub ravieelne tase ilma terapeutilise toime vähenemiseta.

### **Rasedus**

Ravi AKE-inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist AKE-inhibiitoriga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust 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.

### **Loote/vastsündinu kahjustused ja suremus**

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

### **Maksapuudulikkus**

AKE inhibiitoreid on mõnikord seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilisest ikterusest, progresseerub ägedaks maksanekroosiks ning (mõnikord) lõpeb surmaga. Selle sündroomi mehhanism ei ole selge. AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel, kellel areneb ikterus või ilmneb märkimisväärne maksaensüümide aktiivsuse tõus, tuleb ravi AKE inhibiitoritega katkestada ning viia läbi põhjalik meditsiiniline uuring.

### **Halvenenud neerufunktsioon**

Ühe või mõlema neeruarteri stenoosiga hüpertensiivsetel patsientidel on täheldatud ravi ajal AKE inhibiitoritega urea ja kreatiniini sisalduse tõusu seerumis, mis tavaliselt ravi katkestamisel möödub. Sellistel patsientidel tuleb ravi esimestel nädalatel jälgida neerufunktsiooni.

Mõnel vererõhuhaigel, kellel ei ole leitud neeru vaskulaarset patoloogiat, on täheldatud urea ja kreatiniini vähest või mõõduvat tõusu seerumis ka siis, kui nad on saanud samaaegselt ravi diureetikumiga. Tavaliselt tekivad need nähud eelnevalt neeruhaigust põdenud patsientidel. Fosinopriili annuse vähendamine võib olla vajalik.

Raske südame paispuudulikkusega patsientidel, kelle neerufunktsioon sõltub reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemist, võib ravile AKE inhibiitoriga kaasneda oliguuria ja/või asoteemia, harvem äge neerupuudulikkus ja surm.

### **Halvenenud maksafunktsioon**

Nõrgenenud maksafunktsiooniga patsientidel võib fosinopriili plasmasisaldus suureneeda. Alkohoolse ja biliaarse tsirroosiga patsientidel teostatud uuringutes täheldati fosinopriilaadi kogukliirensi aeglustumist ja plasma *AUC* ligikaudu kahekordistumist.

### **Hüperkaleemia**

Mõnel AKE inhibiitoritega (sh fosinopriiliga) ravitud patsiendil on täheldatud kaaliumi sisalduse suurenemist seerumis. Järgmistel AKE inhibiitoritega ravitud haigetel on suurem hüperkaleemia tekke oht: neerupuudulikkuse ja diabeediga patsiendid, kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumi sisaldavaid ravimeid või soola asendajaid või teisi ravimeid, mis tõstavad kaaliumi sisaldust seerumis (nt hepariin) kasutavad patsiendid.

### **Köha**

AKE inhibiitoritega (sh fosinopriiliga) ravitud patsientidel on täheldatud köha. Tavaliselt on see kuiv, püsiv ja lakkab ravi lõpetamisel. AKE inhibiitorite poolt põhjustatud köha tuleb arvestada köha differentsiaaldiagnoosis.

### **Kirurgia ja anesteesia**

Patsientidel, kellel operatsiooni või anesteesia ajal kasutatakse ravimeid, mis põhjustavad hüpotensiooni võib fosinopriil süvendada nende ainete hüpotensiivset toimet.

### **Kasutamine lastel**

Ravimi efektiivsust ja ohutust lastel ei ole piisavalt uuritud.

### **Kasutamine vanuritel**

Fosinopriili kliinilistes uuringutes ei täheldatud erinevusi toime ja ohutuse osas eakate (üle 65 aasta vanuste) ja nooremate patsientide vahel. Siiski tuleb arvestada, et mõne eaka haige tundlikkus ravimile võib olla suurenenud.

### **Laktoos**

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse häirete, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi puuduliku imendumisega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### **Antatsiidid**

Antatsiidid (nt alumiiniumhüdroksiid, magneesiumhüdroksiid ja simetikon) võivad halvendada fosinopriili imendumist. Seetõttu, kui on vajalik nende ravimite samaaegne kasutamine, peab ravimite võtmise vahe olema vähemalt 2 tundi.

### **Liitium**

Liitiumi ja AKE inhibiitoreid üheaegselt kasutataval patsientidel on täheldatud liitiumi sisalduse suurenemist seerumis ja suurenenud liitiumimürgistuse ohtu. Nende ravimite samaaegne kasutamine nõuab ettevaatust ning vere liitiumi sisalduse pidevat kontrollimist.

### **Endogeense prostaglandiini sünteesi inhibiitorid (MSPVA, COX-2 inhibiitorid)**

Indometatsiini puhul on teatatud teiste AKE-inhibiitorite antihüpertensiivse toime vähenemisest, eriti madala reniinisaldusega hüpertensiooni korral. Ka teised mittesteroidsed põletikuvastased ained (nt atsetüülsalitsüülhape) ja selektiivsed COX-2 inhibiitorid võivad omada samalaadset toimet. Eakatel vedelikuvaegusega (kaasa arvatud need, kes kasutavad diureetikuume) või kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel võib AKE inhibiitorite ja MSPVA (kaasa arvatud selektiivsed COX-2 inhibiitorid) samaaegne kasutamine põhjustada neerufunktsiooni halvenemist kuni ägeda neerupuudulikkuse tekkeni. Need toimed on tavaliselt pöörduvad. Fosinopriili ja MSPVA samaaegselt kasutataval patsientidel tuleb perioodiliselt jälgida neerufunktsiooni.

## Diureetikumid

Diureetikume saavatel patsientidel, eriti kui ravi on alustatud hiljuti; haigetel, kes on rangel soolatarbimist piiraval dieedil või kes saavad dialüüsi, võib esineda vererõhu langust, tavaliselt esimese tunni jooksul pärast fosinopriili algannuse manustamist.

## Kaaliumi lisandid ja kaaliumi säästvad diureetikumid

Kaaliumi säästvad diureetikumid (nagu spironolaktoon, triamtereen, amiloriid) või kaaliumi lisandid võivad suurendada hüperkaleemia tekkimise ohtu. Seetõttu nõuab nende ravimite samaaegne kasutamine ettevaatust ja seerumi kaaliumisisalduse pidevat jälgimist.

## Laboratoorsete analüüside muutused

Fosinopriil võib põhjustada digoksiini vale-madalat sisaldust seerumis aktiivsõe adsorbtsioon meetodi kasutamisel. Eelistada tuleks teisi, antikehadel põhinevaid meetodeid. Ravi fosinopriiliga tuleks katkestada mõneks päevaks enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringuid.

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 ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus: AKE-inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AKE-inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (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 raseduse teisel trimestril või hiljem on soovitatav sonograafiliselt kontrollida loote neerufunktsiooni ja koljut. Imikut, kelle ema on kasutanud AKE-inhibiitorit tuleb tähelepanelikult jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

**Imetamine:** fosinopriil on määratav rinnapiimast. Kuivõrd andmeid fosinopriili kasutamisest imetamise ajal ei ole, ei ole soovitatav fosinopriili siis kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneagset imikut.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Arvestada tuleb sellega, et kõrvaltoimetena võivad tekkida pearinglus ja vertiigo.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemide kaupa MedDRA terminoloogia järgi vastavalt esinemissagedusele, mille kategooriad on järgmised: 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 ( $< 1/10000$ ) ja teadmta (olemasolevate andmete alusel ei saa sagedust hinnata).

Organsüsteemi klassid	Sagedus	MedDRA termin
-----------------------	---------	---------------

<b>Organsüsteemi klassid</b>	<b>Sagedus</b>	<b>MedDRA termin</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon, farüngiit, riniit, viirusinfektsioon
	Teadmata	Pneumoonia, larüngiit, sinusiit, trahheobronhiit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Lümfadenopaatia, leukopeenia, neutropeenia, eosinofiilia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Teadmata	Podagra, söögiisu muutused, kehakaalu kõikumine, söögiisu vähenemine, hüperkaleemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Meeleolumuutused, unehäired
	Teadmata	Depressioon, käitumishäired, segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu, paresteesia
	Aeg-ajalt	Sünkoop
	Teadmata	Ajuinfarkt, transitoorne aju isheemia, treemor, tasakaaluhäired, mäluhäired, unisus, ajuinsult
Silma kahjustused	Sage	Silma kahjustused, nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Teadmata	Tinnitus, vertigo, kõrvavalu
Südame häired	Sage	Arütmia, palpitatsioonid, stenokardia
	Teadmata	Südameseiskus, müokardiinfarkt, tahhükardia, kardio-respiratoorne seiskus, juhtehäired
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon
	Aeg-ajalt	Šokk
	Teadmata	Hüpertensiivne kriis, perifeersetes veresoontes haigus, hemorraagia, hüpertensioon, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha, siinuse häire
	Teadmata	Düspnoe, bronhospasm, kopsupais, düsfoonia, ninaverejooks, sinusiit, pleuriitne valu
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, oksendamise, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia, maitsetundlikkuse häired
	Teadmata	Pankreatiit, keele turse, düsfaagia, suu häire, pingetunde kõhus, kõhukinnisus, kõhupuhitus, suukuivus, soolte angioödeem
Maksa ja sapiteede häired	Teadmata	Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Angioödeem
	Teadmata	Liighigistamine, verevalum, sügelus, dermatiit, urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaste või luude valu, müalgia
	Teadmata	lihasnõrkus, artriit
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Urineerimise häired
	Teadmata	Neerukahjustus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Seksuaalfunktsiooni häired
	Teadmata	Eesnäärme häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, valu rinnus, turse, astenia
	Teadmata	Perifeerne turse, valu, pürektsia,
Uuringud	Teadmata	Kehakaalu suurenemine, maksafunktsiooni näitajate muutused

Kliinilistes uuringutes Monopril'iga ilmnenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli eakatel ( $\geq 65$ -aastastel) ja noorematel patsientidel ühesugune.

Hüpotensiooni või minestuse tõttu katkestas ravi 0,3% patsientidest.

Köha, bronhospasmi ja eosinofiilia sümptomite kompleksi täheldati kahel fosinopriiliga ravitud patsiendil.

Ohutusalaased andmed fosinopriili kasutanud lastel on piiratud, kuna saadi hinnata vaid lühiaegset ekspositsiooni. Randomiseeritud kliinilises uuringus osales 253 last ja noorukit vanuses 6...16 aastat, 4-nädalase topeltpimedas faasis jooksul esines neil järgmisi kõrvaltoimeid: peavalu (13,9%), hüpotensioon (4,8%), köha (3,6%) ja hüperkaleemia (3,6%), seerumi kreatiniinisalduse suurenemine (9,2%), seerumi kreatiniinisalduse kinaasi taseme suurenemine (2,9%). See kreatiniinkinaasi suurenemine on erinev sellest, mida teatati täiskasvanutel selles uuringus (isegi mööduv ja ilma kliiniliste sümptomiteta). Fosinopriili pikaajalist mõju kasvule, suguküpsusele ja üldisele arengule ei ole uuritud.

#### **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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Spetsiifiline ravi fosinopriili üleannustamise korral puudub, ravi on sümptomaatiline ja toetav. Ravi fosinopriiliga katkestatakse ja patsient jääb jälgimisele. Soovitav on esile kutsuda oksendamine ja/või teha maoloputus ning korrigeerida hüpotensiooni.

Fosinopriil eemaldub organismist hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga halvasti.

### **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

#### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA09

Fosinopriil on nn *prodrug* (ester), mis esteraasi toimele hüdrolyüsib farmakoloogiliselt aktiivseks fosinopriilaadiks. Viimane pöörduvult konverteerub angiotensiin I konverteerumise vasokonstriktiivseks angiotensiin II-ks. Angiotensiin II vähenemine viib vasopressiivse aktiivsuse ja aldosterooni sekretsiooni langusele. Viimane võib põhjustada seerumi kaaliumi mõningast tõusu (keskmiselt 0,1 mmol/l võrra) koos naatriumi ja vedeliku eritumise suurenemisega.

AKE inhibeerimine mõjustab ka bradükiniini, tugeva vasodepressoorse peptiidi lagunemist, mis tugevdab antihüpertensiivset toimet; fosinopriil on efektiivne ka madala reniini sisaldusega hüpertensiooni ravis.

Fosinopriil toimib südamepuudulikkuse korral reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi pärssimise kaudu, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibeerimine vähendab nii südame eel- kui ka järelkoormust.

#### **Hüpertensioon**

Monopril'i vererõhku alandav toime ilmneb 1 tunni jooksul. Suurim vererõhu langus saavutatakse 2...6 tundi pärast ravimi manustamist ja antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi.

Vererõhk langeb peaaegu ühesuguste väärtuste võrra nii lamavas, kui ka seisvas asendis. Ortostaatilised toimed ja tahhükardia ei ole sagedased, kuid võivad tekkida soola- ja/või hüповoleemiaga patsientidel.

Vererõhu vähenemine võib olla progresseeruva iseloomuga, nii võib maksimaalne terapeutiline toime saabuda pärast nädalaid kestnud ravi. Fosinopriili ja tiasiid-diureetikumide vererõhku alandav toime on teineteist täiendava iseloomuga.

### **Südamepuudulikkus**

Topeltpimedas kontrollitud uuringus südamepuudulikkusega haigetel, kes said raviks ka diureetikume koos või ilma digoksiiniga, viis Monopril'i algannus kopsu kapillaaride kiirõhu (eelkoormus), keskmise arteriaalse rõhu ja süsteemse vaskulaarse vastupanu (järelkoormus) olulisele alanemisele. Monopril'i üksikannuste positiivne hemodünaamiline toime säilis kogu 24 tunnise manustamisintervalli jooksul 10 nädalat kestnud uuringus. Lisaks vähenes südame löögisagedus, vaatamata vasaku vatsakese täitumisrõhu alanemisele suurenes löögimaht. Tahhüfülaksiat ei täheldatud.

Kuus kuud kestnud, platseebokontrolliga uuring, kus üks grupp ei saanud samaaegset ravi digoksiiniga näitas, et fosinopriil (271 südamepuudulikkusega patsienti, kes said Monopril'i üks kord päevas) suurendab füüsilist vastupidavust 24 tunni vältel. Vähenesid ka südamepuudulikkuse kliinilised tunnused, eemale jäämine tööst (riski vähenemine 66%,  $p < 0,001$ ) või seisundi halvenemistest tingitud hospitaliseerimised (riski vähenemine 66%,  $p < 0,001$ ). Monopril vähendas täiendava diureetikumi manustamise vajadust südamepuudulikkuse raviks. Vähenes ka südamepuudulikkuse raskusaste vastavalt *NYHA* klassifikatsioonile ja südamepuudulikkuse sümptomaatika nagu düspnoe ja väsimus.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ja VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) uuriti kombinatsioonravi ACE-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 ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-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 ACE-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.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Suu kaudu manustatud Monopril'ist imendub 30...40% fosinopriili. Fosinopriil hüdrolüüsib esteraasi toimel primaarselt maksas farmakoloogiliselt aktiivseks fosinopriilaadiks. Fosinopriili konversioon fosinopriilaadiks võib aeglustuda maksafunktsiooni häiretega patsientidel; konversiooni maht sellegipoolest ei muutu. Fosinopriilaadi maksimum kontsentratsioon plasmas saabub 3 tundi pärast manustamist. Pärast ühekordset või mitmekordset suukaudset annust on farmakokineetilised parameetrid ( $C_{max}$ , AUC) proportsionaalsed manustatud fosinopriili annusega.

Fosinopriilaat seondub tugevalt valkudega (> 95%), kuid seondumine vererakkudega on vähene.



Fosinopriilil on suhteliselt väike jaotusruumala. Loomkatsed näitavad, et fosinopriil ja fosinopriilaat ei läbi hematoentsefaalbarjääri, kuid fosinopriilaat läbib tiinete loomade platsentaarbarjääri.

Intravenoosse manustamise järgselt elimineerub fosinopriilaat peaaegu võrdsetes kogustes nii neerude, kui ka maksa kaudu. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel, kes said korduvalt fosinopriili, oli fosinopriilaadi poolväärtusaeg 11,5 tundi. Südamepuudulikkusega patsientidel oli poolväärtusaeg 14 tundi.

Fosinopriil ei ole hästi dialüüsitav. Fosinopriilaadi kliirens hemodialüüsil või peritoneaaldialüüsil on vastavalt 2% ja 7% urea kliirensist.

Neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens  $< 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) oli fosinopriilaadi kogukliirens ligikaudu pool normaalse neerufunktsiooniga patsiendi omast, samal ajal olid imendumine, biosaadavus ja seondumine valkudega muutumatud. Fosinopriilaadi kliirens ei sõltu oluliselt neerupuudulikkuse astmest; eliminatsiooni vähenemise neerude kaudu kompenseerib suurenenud hepatobiliaarne eliminatsioon. Erineva neerupuudulikkuse astmega, kaasaarvatud lõppstaadiumis oleva neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens  $< 10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) patsientidel, täheldati mõõdukat plasma AUC tõusu (alla kahe korra tavalisest).

Maksapuudulikkusega (alkohoolne või biliaarne tsirroos) patsientidel ei vähenenud fosinopriili hüdrolüüs oluliselt, kuigi aeglustus hüdrolüüsi kiirus; fosinopriilaadi kogukliirens oli umbes pool võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientide kliirensiga.

Eakatel (65...74-aastased) patsientidel normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga ei täheldatud olulisi muutusi farmakokineetikas võrreldes nooremate (20...35-aastased) haigetega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kartsinogeenset toimet ei täheldatud rottidel ja hiirtel 2 aastat väldanud uuringus annusega 400 mg/p (500 kordne inimese maksimaalne annus).

Fosinopriil ja fosinopriilaat ei osutunud mutageenseks Ames'i mutageensustestil mikroobidel, hiire lümfoomirakkude mutatsioonide ilmnemise testis või mitootilise geeni konversiooni testis. Fosinopriil ei olnud genotoksiline ka hiire mikrotoomakese *in vivo* uuringus ning hiire luuüdi tsütogeneetilises uuringus *in vivo*.

Hiina hamstri munasarja rakkude tsütogeneetilises uuringus ilma metaboolse aktivatsioonita suurendas fosinopriil kromosoomide aberatsioonide sagedust rakkudele toksilise kontsentratsiooni korral. Kromosoomide aberatsioone ei täheldatud metaboolse aktivatsioonita uuringus ravimi madalama kontsentratsiooni kasutamisel või mistahes kontsentratsiooni korral koos metaboolse aktivatsiooniga.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Veevaba laktoos,  
mikrokristalliline tselluloos,  
krospovidoon,  
povidoon,  
naatriumstearüülfumaraat.

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

Monopril, 10 mg tabletid 18 kuud

Monopril, 20 mg tabletid 24 kuud

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Karbis on 28 tabletti PVC/PVDC/Al blistrites (2 blistrit, kummagis 14 tabletti).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOAHOIDJA**

PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Tabletid 10 mg: 166897

Tabletid 20 mg: 166997

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

09.05.1997/30.11.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatudvebruaris 2015