

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monozide, 20 mg/12,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Monozide tablett sisaldab 20 mg naatriumfosinopriilaati ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN. *fosinoprilum, hydrochlorothiazidum*

Tablett sisaldab 240 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Ümmargune kaksikkumer virsikuvärvi tablett, mille ühel poolel on poolitusjoon ja teisel poolel sissepressitud number 1493.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalse hüpertensiooni raviks patsientidel, kellel fosinopriili või hüdroklorotiasiidi monoteraapia ei ole küllaldase efektiga (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Täiskasvanud: 1 tablett (20 mg fosinopriili/12,5 mg hüdroklorotiasiidi) üks kord päevas.

Neerufunktsiooni häire: kerge ja mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens > 30 ml/min, kreatiniini seerumisisaldus 265 µmol/l) patsientidele soovitatakse manustada Monozide tavaline annus. Raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidele Monozide ei soovitata, kuna tiasiidide asemel tuleks eelistada lingudiureetikumide kasutamist (vt lõik 4.4).

Maksafunktsiooni häire: maksafunktsiooni häire korral ei ole Monozide algannuse muutmine vajalik (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid: kliinilistes uuringutes olid fosinopriili/hüdroklorotiasiidi saanud patsientidest 20% 65...75-aastased. Nende ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud efektiivsuse või ohutuse osas olulisi erinevusi; kuid välistada ei saa mõnede eakate isikute suurenenud tundlikkust ravimile.

Lapsed: Monozide kasutamist lastel ei ole uuritud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Ülitundlikkus teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite, teiste sulfoonamiidi derivaatide (nt tiasiidide) suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid on tõenäolisemad allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel.

Anuuria.

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

Monozide 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)."

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 järelevalve 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 patsientidel on esinenud angioödeemi, mis on haaranud jäsmeid, nägu, huuli, limaskesti, keelt, glottist või kõri. Võivad tekkida keele-, glottise või kõriturse, mis võivad lõppeda surmaga. Vältimatu abi hõlmab muuhulgas kohest adrenaliini 1:1000 lahuse subkutaanset manustamist. Nägu, limaskesti või suud, huuli ja jäsmeid haarav turse on tavaliselt möödunud fosinopriilravi katkestamisega; mõnel juhtul on vajalikuks osutunud medikamentoosne ravi.

Soolte angioödeem

AKE-inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva täheldatud soolte angioödeemi. Need patsiendid on kaevanud kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnel juhtul ei esinenud anamneesis eelnevalt näo piirkonna angioödeemi ja C-1 esteraasi tase oli normis. Angioödeem diagnoositi kõhuõõne CT skanneerimise või ultraheli või kirurgia käigus, sümptomid taandusid pärast AKE-inhibiitoriga ravi lõpetamist. Kõhuvaluga patsientidel, kes saavad AKE-inhibiitoreid, tuleb diferentsiaaldiagnoosimisel kaaluda soolte angioödeemi võimalust.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

Kahel patsiendil, kellel AKE-inhibiitorravi ajal viidi läbi desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste mürgiga, tekkisid eluohtlikud anafülaktoidsed reaktsioonid. AKE-inhibiitorravi ajutisel katkestamisel samadel patsientidel neid reaktsioone ei tekkinud, kuid AKE-inhibiitorravi kogemata taasalustamisel tekkisid reaktsioonid uuesti. Seetõttu tuleb sellist desensibiliseerivat ravi saavate AKE-inhibiitoriga ravitavate patsientide puhul olla ettevaatlik.

Anafülaktoidsed reaktsioonid *high-flux*-dialüsaatori/lipoproteiini afereesi membraani kasutamisel

Anafülaktoidsete reaktsioonide teket on kirjeldatud patsientidel, kellele on AKE-inhibiitoriga ravi ajal tehtud hemodialüüsi *high-flux*-dialüsaatoriga. Anafülaktoidseid reaktsioone on kirjeldatud ka patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin afereesi dekstraansulfaat absorbendiga. Nendel patsientidel tuleks kaaluda teist tüüpi dialüüsi membraani kasutamist või teist tüüpi ravimite kasutamist.

Neutropeenias/agranulotsütoos

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel on harva kirjeldatud agranulotsütoosi ja luuüdi pärssimist; need tekivad sagedamini neerupuudulikkusega patsientidel, eriti juhul, kui lisaks esineb sidekoehaigus, nt süsteemne erütematoosne luupus või sklerodermia. Nendel patsientidel tuleb eriti hoolikalt kontrollida valgeverepilti. Ka tiasiiddiureetikumide kasutamisel on harva teatatud agranulotsütoosi ja luuüdi pärssimise tekkest.

Hüpotensioon

Fosinopriil võib põhjustada sümptomaatilist hüpotensiooni; see tekib harva ning suurema tõenäosusega vedeliku- ja/või soolavaeguse korral, mis on tingitud pikaajalisest diureetikumravist, soolavabast dieedist, dialüüsist, kõhulahtisusest või oksendamisest. Enne Monozide-raviga alustamist tuleb vedeliku- ja/või soolavaegus korrigeerida.

Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel olenemata neerupuudulikkuse olemasolust või puudumisest võib AKE-inhibiitoriga ravi ajal tekkida ülemäärane hüpotensioon vahel koos oliguuria, asoteemia ja harvem letaalse lõppega äge neerupuudulikkus. Sellistel patsientidel tuleb Monozide-ravi

alustada pideva arstliku järelvalve tingimustes. Patsiente tuleb jälgida ravi esimesel kahel nädalal ning alati ka annuse suurendamisel.

Tiasiidid võivad tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet (vt lõik 4.5). Lisaks võib tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivne toime tugevneda postsümpatektoomiaga patsiendil.

Loote/vastsündinu haigestumus ja suremus

Raseduse ajal kasutatuna võivad AKE-inhibiitorid põhjustada areneval lootel kahjustusi ja isegi surma. 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 ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE-inhibiitoriga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõik 4.3 ja 4.6).

Maksapuudulikkus

Harva on AKE-inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja lõpeb mõnikord surmaga. Selle sündroomi toimemehhanism ei ole teada. Ikteruse tekkimisel ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemisel tuleb AKE-inhibiitorravi lõpetada ja patsienti jälgida.

Maksafunktsiooni häire

Monozide tuleb kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide sisalduse väikesed muutused võivad põhjustada maksakooma teket. Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib tõusta fosinopriili plasmasisaldus. Alkohoolse või biliaarse tsirroosiga patsientidel läbiviidud uuringus oli fosinopriilaadi kogukliirens vähenenud ja plasma AUC umbes kahekordselt suurenenud.

Neerufunktsiooni häire

Raske neeruhaigusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) tuleb Monozide kasutada ettevaatusega. Neerufunktsiooni häirega patsientidel võivad hüdroklorotiasiidi toimed kumuleeruda ning tekkida hüdroklorotiasiidist tingitud asoteemia. Fosinopriili reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssivast toimest tingituna võib eelsoodumusega patsientidel tekkida neerufunktsiooni häire. Ravi ajal AKE-inhibiitoriga võib ühe või mõlema neeruarteri stenoosiga hüpertensiivsetel patsientidel suurened seerumi urea ja kreatiniini sisaldus. Tavaliselt need muutused ravi lõpetamisel taanduvad. Sellistel patsientidel tuleb ravi esimestel nädalatel kontrollida neerufunktsiooni näitajaid. Seerumi urea ja kreatiniini sisaldus suurenes fosinopriili manustamisel samaaegselt diureetikumiga mõnel patsiendil, ilma kaasuva neeru veresoonte haiguseta. Muutused olid tavaliselt vähesed või mööduvad. See toime on tõenäolisem kaasuva neerufunktsiooni häirega patsientidel. Vajalikuks võib osutada Monozide annuse vähendamine.

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Elektrolüütide tasakaaluhäirete avastamiseks tuleb teatud ajavahemike järel määrata seerumi elektrolüütide sisaldust.

Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid võivad põhjustada elektrolüütide tasakaaluhäireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Perioodiliselt tuleb patsiente kontrollida vedeliku- ja elektrolüütide tasakaaluhäirete sümptomite suhtes, nagu suukuivus, janu, nõrkus, letargia, uimasus, rahutus, lihasvalu või –krambid, lihasnõrkus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, iiveldus ja oksendamine. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, eriti kiire diureesi või raske tsirroosi olemasolul, vähendab samaaegne fosinopriilravi diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Monozide komponentide koostoimel võib seerumi kaaliumisisaldus suurened, väheneda või jääda muutumatuks.

Kloriidi defitsiit on üldjuhul kerge ja tavaliselt ravi ei vaja. Tiasiidide toimele väheneb kaltsiumi eritumine. Pikaajaliselt tiasiide saanud patsientidel on täheldatud mõnel juhul kõrvalkilpnäärme patoloogilisi muutusi koos hüperkaltseemia ja hüpofosfateemiaga. Samas ei ole täheldatud hüperparatüreoidismi tüüpilisi muutusi nagu neerukivitõbi, luuresorptsioon ja maohaavand. Tiasiidravi tuleb lõpetada enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni testide läbiviimist. Tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib viia hüpomagneesemiale.

Metaboolsed häired

Teatud tiasiidravi patsientidel võivad tekkida hüperurikeemia ja äge podagrahoog. Tiasiidravi ajal võib diabeedihaigetel muutuda insuliinivajadus ning manifesteeruda latentne diabeet. Tiasiiddiureetikumide kasutamisega on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse tõusu.

Köha

AKE-inhibiitorite, sealhulgas fosinopriili kasutamisel on kirjeldatud köha teket. Iseloomulik köha on ebaproduktiivne, püsiv ja möödub ravi lõpetamisel. Köha diferentsiaaldiagnoosi korral tuleks arvesse võtta ka AKE-inhibiitoritest põhjustatud köha võimalust.

Kirurgia/anesteesia

Fosinopriil võib võimendada kirurgiliste protseduuride või anesteesia ajal kasutatavate ravimite hüpotensiivset toimet.

Süsteemne erütematoosne luupus

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktivatsiooni (vt lõik 4.4 – neutropeen/agranulotsütoos).

Akuutne müopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või ravimid, mis on sulfoonamiidi derivaadid, võivad põhjustada eripärase reaktsiooni, mille tulemusena tekib mööduv müopia ja akuutne suletudnurga glaukoom. Kuigi hüdroklorotiasiid on sulfoonamiidide rühmast, on senini teateid hüdroklorotiasiidi kasutamisel vaid üksikutest ägeda suletudnurga glaukoomi põhjusliku seosega juhtudest. Selle sümptomite hulka kuuluvad äge nägemisteravuse langus või silmavalu ning need tekivad mõne tunni kuni nädala jooksul alates ravi algusest. Ravimata suletudnurga glaukoom võib põhjustada püsivat nägemise halvenemist. Esmaseks raviks on ravimi kasutamise lõpetamine nii kiiresti kui võimalik. Kui silma siserõhk ei allu kontrollile, tuleks kaaluda asjakohast meditsiinilist või kirurgilist ravi. Ägeda suletudnurga glaukoomi tekke riskifaktoriks võib olla allergia sulfoonamiidi või penitsillini suhtes.

Laktoos

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosgalaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Alkohol, barbituraadid, narkootikumid

Tugevneda võib tiasiiddiureetikumist tingitud ortostaatiline hüpotensioon.

Antatsiidid

Antatsiidide (alumiiniumhüdroksiid, magneesiumhüdroksiid, simetikoon) toimel võib väheneda Monozide imendumine. Seetõttu peab nende ravimite samaaegsel kasutamisel annustel olema 2-tunnine manustamisintervall.

Antidiabeetilised ravimid (suukaudsed ravimid või insuliin)

Tiasiidide toimel võib suurened glükoosisisaldus veres; seetõttu võib vajalikuks osutuda antidiabeetilise ravimi annuse kohandamine.

Podagraravimid

Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened kusi happesisaldus veres, seetõttu võib osutuda vajalikuks podagraravimi annuse kohandamine.

Kaltsiumisoolad

Tiasiiddiureetikumide toimel võib kaltsiumisisaldus seerumis suurened selle vähenenud eritumise tõttu. Kaltsiumi manustamise vajadusel tuleb määrata kaltsiumisisaldust seerumis ja vastavalt sellele kohandada kaltsiumipreparaadi annust.

Kolestüramiin ja kolestipool

Hüdroklorotiasiidi imendumine võib aeglustada või vähendada. Tiasiiddiureetikume tuleb seetõttu võtta vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast neid ravimeid.

Karbamasepiin

Hüdroklorotiasiidi koos karbamasepiiniga saaval patsientidel võib tekkida sümptomaatiline hüponatreemia. Nende samaaegsel kasutamisel tuleks jälgida elektrolüütide taset. Võimalusel tuleks kasutada mõne teise rühma diureetikumi.

Liitium

AKE-inhibiitoreid ja/või diureetikume samaaegselt liitiumiga saaval patsientidel on kirjeldatud liitiumi sisalduse suurenemist ja ohtu liitiumi toksilisuse tekkimiseks. Monozide ja liitiumi samaaegne manustamine nõuab ettevaatust, soovitatav on sageli kontrollida seerumi liitiumisisaldust.

Endogeense prostaglandiini sünteesi inhibiitorid (MSPCA, COX-2 inhibiitorid)

Mõnel patsiendil võivad need ravimid vähendada diureetikumide toimet. Indometatsiini puhul on lisaks teatatud teiste AKE-inhibiitorite antihüpertensiivse toime vähenemisest, eriti madala reniinisaldusega hüpertensiooni korral. Ka teised mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (nt atsetüülsalitsüülhape) ja selektiivsed COX-2 inhibiitorid võivad omada sarnast 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 kasutavatel patsientidel tuleb perioodiliselt jälgida neerufunktsiooni.

Teised diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid

Monozide tiasiidkomponent võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite, eriti ganglioni- ja perifeersetes adrenoblokaatorite toimet. Hüdroklorotiasiid võib omada koostoimeid diasoksiidiga; jälgida tuleb vere glükoosisaldust, seerumi kusi happesisaldust ja vererõhku.

Kaaliumilisandid ja kaaliumisäästvad diureetikumid

Kaaliumisäästvad diureetikumid (spironolaktoon, amiloriid, triamtereen jt) või kaaliumilisandid võivad tõsta hüperkaleemia riski. Seetõttu peab Monozide ja selliste ravimite kooskasutamine toimuma ettevaatusega; sageli tuleb määrata seerumi kaaliumisisaldust.

Kirurgiliste protseduuride ajal kasutatavad ravimid

Hüdroklorotiasiid võib tugevdada mitte-depolariseerivate müorelaksantide, preanesteetikumide ja anesteetikumide (nt tubokurariinkloriid, gallamiintrietiid) toimet; vajalikuks võib osutuda annuste kohandamine. Enne operatsiooni tuleb kontrollida ja vajadusel korrigeerida vedeliku- ja elektrolüütide sisalduse häired. Ettevaatus on vajalik operatsiooni vajavate patsientide puhul, kes kasutavad koos Monozide ja pressoorseid aineid (nt adrenaliin). Preanesteetikume ja anesteetikume tuleb manustada väiksemates annustes ning võimalusel tuleks hüdroklorotiasiidravi katkestada 1 nädal enne kirurgilist protseduuri.

Teised ravimid

Valkudega seondumata fosinopriili biosaadavus ei muutu atsetüülsalitsüülhappe, kloortalidooni, tsimetidiini, digoksiini, metoklopramiidi, nifedipiini, propranolooli, propanteliini või varfariini samaaegsel manustamisel.

Koostoimed laboratoorsete testidega

Fosinopriili toimet võib aktiivsõe adsorptsioonmeetodil määratud seerumi digoksiinisaldus anda vale-madala tulemuse. Eelistada tuleks teisi, antikehadel põhinevaid meetodeid. Monozide-ravi tuleks katkestada mõni päev enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni testide läbiviimist.

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 monoteraapiaga (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 lõik 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 ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE-inhibiitoriga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse 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 lõik 4.3 ja 4.4).

Hüdroklorotiasiid

Kogemused hüdroklorotiasiidi kasutamisest raseduse ajal on vähesed, eriti esimese trimestri ajal. Loomkatsed on ebapiisavad. Hüdroklorotiasiid läbib platsenta. Arvestades hüdroklorotiasiidi farmakoloogilist toimemehhanismi võib selle kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril ohustada fetoplatseentaarset perfusiooni ning põhjustada lootel või vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeeniat. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada raseduseaegse turse, raseduseaegse hüpertensiooni või preeklampsia korral plasma mahu vähenemise ja platsenta hüpopperfusiooni riski tõttu ilma kasuliku toimet haiguse kulule. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada hüpertensiooniga rasedatel, välja arvatud neil harvadel juhtudel, kui ükski teine ravimeetod ei ole kasutatav.

Imetamine

Fosinopriil:

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 enneaegset imikut.

Hüdroklorotiasiid:

Hüdroklorotiasiidi eritub rinnapiima väikestes kogustes. Tiasiidid kasutatutena suurtes annustes põhjustavad tugevat diureesi ning võivad pärssida piima tootmist. Monozide kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Monozide't kasutatakse imetamise ajal, tuleb kasutatavad annused hoida võimalikult väikesed.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Platseebo-kontrolliga kliinilistes uuringutes oli tavaliseks ravi kestuseks kaks kuud. Kliiniliste või laboratoorsete kõrvaltoimete tõttu lõpetati ravi 3,5% fosinopriili/hüdroklorotiasiidi saanud (n=660) ja 4,3% platseebot saanud (n=368) patsientidest. Kõrvaltoimete teatamise sageduses ei olnud olulisi erinevusi fosinopriili/hüdroklorotiasiidi ja platseebogrupi vahel. Monozide kliiniliste uuringute käigus oli kõrvaltoimete esinemissagedus eakatel (üle 65-aastastel) sarnane nooremate patsientidega. Järgmises tabelis on toodud platseebo-kontrolliga uuringutes ilmnunud Monozide kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt 2% patsientidest ning olid raviga seotud kas tõenäoliselt või võimalikult.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage: köha (5,6% vs 1,1% platseebogrupis)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	sage: lihas-skeletisüsteemi valu (2,0% vs 1,9% platseebogrupis)
Infektsioonid ja infestatsioonid	sage: ülemiste hingamisteede infektsioonid (2,3% vs 2,7% platseebogrupis)
Üldised häired	sage: peavalu (7,0% vs 12,8% platseebogrupis), väsimus (3,9% vs 2,4% platseebogrupis), peapööritus (3,2% vs 2,2% platseebogrupis)

Järgnevalt on loetletud teised kliinilised nähud, mis võimalikult või tõenäoliselt on seotud raviga ning mis ilmselgelt 0,5...< 2% ja harvem Monooside'ga ravitud patsientidest kliinilistes uuringutes (n= 660), kuid mis omasid kliinilist tähtsust olenemata põhjuslikust seosest ravimiga (kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa).

Uuringud	seerumi elektrolüütide sisalduse muutused, kusiha, glükoosi, magneesiumi, kolesterooli, triglütseriidide ja kaltsiumi sisalduse muutused (vt lõik 4.4), neutropeenia
Südame häired	rütmihäired, tursed
Närvisüsteemi häired	tuimus/paresteesia
Kõrva ja labürindi kahjustused	kohin kõrvus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	valu rindkeres
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõrvetised, kõhuvalu, gastriit, ösofagiit
Neerude ja kuseteede häired	sagenenud urineerimine, düsuuria
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sügelus, lööve
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	lihaskrambid, lihaskrambid
Infektsioonid ja infestatsioonid	ninakinnisus, farüngiit, riniit
Vaskulaarsed häired	ortostaatiline hüpotensioon, õhetus, minestus
Üldised häired	nõrkus, palavik, somnolentsus
Immuunsüsteemi häired	angioödeem
Reproduktiivse süsteemi ja rindäärme häired	seksuaalfunktsiooni häired, libiido muutused
Psühhiaatrilised häired	depressioon

Teised fosinopriili või hüdroklorotiasiidi monoterapia korral ilmnunud kõrvaltoimed.

Uuringud	agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, maksafunktsiooni näitajate suurenemine (transaminaasid, LDH, alkaalne fosfataas ja bilirubiin)
Südame häired	stenokardia/müokardiinfarkt, ajuinsult, hüpotensioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, lümfadenopaatia
Närvisüsteemi häired	vertiigo, paresteesia
Silma kahjustused	nägemishäired
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	respiratoorne distress (sealhulgas pneumoniit ja kopsuturse), bronhospasm
Seedetrakti häired	pankreatiit, maitsetundlikkuse häired
Neerude ja kuseteede häired	neerupuudulikkus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused	urtikaaria, fotosensibilisatsioon
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	liigesvalu
Ainevahetus- ja toitumishäired	podagra
Vaskulaarsed häired	klaudikatsioon
Üldised häired	pearinglus
Immuunsüsteemi häired	nekrotiseeriv angiit, Stevens-Johnsoni sündroom, purpur
Maksa ja sapiteede häired	ikterus (kolestaatiline), hepatiit

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

Monozide üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline informatsioon; ravi peab olema sümptomaatiline ja toetav. Monozide-ravi tuleb lõpetada ja patsienti hoolikalt jälgida. Soovitatavad meetmed on oksendamise esilekutsumine/maoloputus, dehüdratatsiooni, elektrolüütide häirete ja hüpotensiooni ravi. Hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsiga on fosinopriil halvasti organismist eemaldatav. Hemodialüüsiga eemaldatavat hüdroklorotiasiidi kogust ei ole kindlaks tehtud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid.
ATC-kood: C09BA09

Fosinopriil on esterifitseeritud eelravim, mis hüdrolyüsitakse esteraaside poolt farmakoloogiliselt aktiivseks vormiks fosinopriilaks, spetsiifiliseks konkureerivaks angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoriks, mis väldib angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II-ks. Angiotensiin II sisalduse vähenemine langetab vasopressoorset aktiivsust ja aldosterooni sekretsiooni.

AKE inhibeerimine mõjutab ka tugeva vasopressoorse peptiidi bradükiniini lagundamist, mis võib mõjutada ravitoimet. Fosinopriil omab antihüpertensiivset toimet ka madala reniinisaldusega hüpertensiooniga patsientidel.

Tiasiiddiureetikumide, nt hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivne toimemehhanism ei ole teada. Tiasiidid mõjutavad neerutuubulites elektrolüütide reabsorptsiooni, mis suurendab naatriumi ja kloriidi eritumist enam-vähem võrdses koguses. Natriurees põhjustab sekundaarset kaaliumi ja vesinikkarbonaadi eritumist. Hüdroklorotiasiid suurendab plasma reniini aktiivsust, suurendab aldosterooni sekretsiooni ja vähendab kaaliumi seerumisisaldust. Samaaegne fosinopriili manustamine väldib hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud kaaliumikadu.

Kliiniliste uuringute andmetel on fosinopriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime enam-vähem aditiivne. Vererõhu maksimaalne langus saabus 2...6 tundi pärast annuse võtmist ning antihüpertensiivne toime säilis 24 tundi. Sümptomaatiline posturaalne hüpotensioon tekib harva, kuid võib tekkida soola- ja/või vedelikuvaegusega patsientidel. Fosinopriili/hüdroklorotiasiidi järsk katkestamine ei põhjustanud tagasilöögi-hüpertensiooni. Hüdroklorotiasiidiga kiireneb diurees 2 tunni jooksul, maksimaalne toime saabub umbes 4 tunni jooksul, toime püsib umbes 6...12 tundi.

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 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 monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste 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.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Monozide suukaudse manustamise järel imendub umbes 30...40% fosinopriilist ja 50...80% hüdroklorotiasiidist. Imendunud fosinopriili kogus ei olene toidust seedetraktis, kuid imendumise kiirus võib väheneda. Hüdroklorotiasiidi imendumine suureneb ainete toimele, mis aeglustavad seedetrakti motoorikat.

Biotransformatsioon

Fosinopriil hüdrolyüsitakse esteraaside poolt esmalt maksas farmakoloogiliselt aktiivseks fosinopriilaadiks. Fosinopriilist fosinopriilaadiks muundumine võib aeglustuda maksafunktsiooni häiretega patsientidel; kuid kogus ei muutu. Fosinopriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub umbes 3 tunniga, see ei sõltu manustatud fosinopriili kogusest. Farmakokineetilised parameetrid (nt C_{max} ja AUC) on pärast ühekordset ja korduvaid annuseid proportsionaalsed manustatud fosinopriili annusega.

Hüdroklorotiasiidi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...2,5 tunniga pärast suukaudset manustamist. Fosinopriilaat on suures ulatuses seotud plasmavalkudega (95%), samas vererakkudega seondub väga vähesel määral.

Loomuuringute andmetel ei läbi fosinopriil ja fosinopriilaat hematoentsefaalbarjääri, kuid fosinopriilaat läbib vabalt platsentaarbarjääri ning sisaldus seal on sarnane ema vereringes olevale.

Eritumine

Hüdroklorotiasiid ei metaboliseeru ning eritub kiirelt neerude kaudu; plasmavalkudega seondub 68%. Hüdroklorotiasiidi keskmine poolväärtusaeg plasmas on 5...15 tundi.

Pärast intravenooset manustamist eritub fosinopriilaat peaaegu võrdsetes osades maksa ja neerude kaudu. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel, kellele manustati fosinopriili korduvaid annuseid, oli fosinopriilaadi kumulatsiooni efektiivne poolväärtusaeg keskmiselt 11,5 tundi.

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

Neerufunktsiooni häirega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$) on fosinopriilaadi organismi kogukliirens umbes pool võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega, samas ei muutu oluliselt imendumine, biosaadavus ja valkudega seondumine. Erineva raskusastmega neerupuudulikkuse korral ei esine olulist fosinopriilaadi kliirensi erinevust; vähenenud eritumine neerude kaudu kompenseeritakse suurenenud eritumisega maksa kaudu. Plasma AUC mõõdukat suurenemist (vähem kui kaks korda võrreldes normiga) täheldati erineva raskusastmega, sealhulgas viimase staadiumi neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens $< 20 \text{ ml/min/1,73m}^2$) patsientidel; hüdroklorotiasiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes 21 tunnini.

Maksapuudulikkusega (alkohoolne või biliaarne tsirroos) patsientidel ei vähene fosinopriili hüdroolüüs oluliselt, kuigi hüdroolüüsi kiirus võib langeda; fosinopriilaadi organismi kogukliirens on umbes pool võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

Eakatel (mees-) isikutel (65...74-aastased), kellel on kliiniliselt normaalne neeru- ja maksafunktsioon, ei täheldatud fosinopriilaadi farmakokineetikas mingeid märkimisväärsed erinevusi võrreldes nooremate isikutega (20...35-aastased). Eakate grupis tõusis hüdroklorotiasiidi AUC pärast korduvat annustamist, mis on vastavuses varasemate publitseeritud andmetega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid ei ole Monozide'ga läbi viidud. Emastel hiirtel ja rottidel läbi viidud lühiajalised uuringud fosinopriili või hüdroklorotiasiidiga ei viidanud mingile kartsinogeensele toimele. Isastel hiirtel on hüdroklorotiasiidiga näidatud ebakindalt hepatokartsinogeenset toimet, kuid 30-aastane kliiniline kogemus ei ole näidanud mingit kartsinogeenset toimet inimestel. Fosinopriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioonil puudub mutageenne toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoos, veevaba,
laktoosmonohüdraat,
povidoon,
naatriumstearüülfumaraat,
naatriumkroskarmelloos,
punane raudoksiid,
kollane raudoksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Piimjas PVC/PVDC alumiinium blisterpakend.
Karbis on 28 või 30 tabletti.

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla saadaval.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7 MÜÜGILOA HOIDJA

PharmaSwiss Ceska republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praha 7
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

409703

9. ESMAKORDSE MÜÜGILOA/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

4.04.2003/28.03.2013

10. TEKSTI KAASAJASTAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatudveebuaris 2015