

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Fosinopril HCT Actavis, 20 mg/12,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 20 mg fosinopriilnaatriumi ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi.

INN: *Fosinoprilum, hydrochlorothiazidum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 222,1 mg laktoosmonohüdraati tabletis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Mõne valge laiguga heleoranž, ümmargune, lame, tablett diameetriga 9 mm ja markeeringuga "FH" ühel poolel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.

Fosinopriil koos hüdroklorotiasiidiga on näidustatud essentsiaalse hüpertensiooni raviks patsientidel, kellel fosinopriili monoterapia ei ole küllaldase toimega.

Fikseeritud annusega võib asendada 20 mg fosinopriili ja 12,5 mg hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni patsientidel, kes on saanud neid toimeaineid eraldi samades annustes.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensiooni ravi ei alustata kunagi kombinatsioonpreparaadiga.

Soovitav on üksikkomponentide optimaalsete annuste individuaalne tiitrimine. Kui see on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda üleminekut monoterapialt fikseeritud annustega kombinatsioonpreparaadile.

Täiskasvanud

Tavaline annus täiskasvanud patsiendile, kellel on näidustatud kombineeritud ravi, on 1 tablett Fosinopril HCT Actavis't üks kord ööpäevas.

Ulatusliku soolade ja/või vedelikumahu langusega (nt oksendamine/kõhulahtisus, kaasuv diureetikumravi) patsientidel võib tekkida liigne vererõhu langus, millega kaasub südamepuudulikkus või raske hüpertensioon.

Neerufunktsiooni häire

Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens > 30 ml/min, kreatiniini seerumisisaldus ≤3 mg/dL või 265 mikromooli/l) patsientidele soovitatakse manustada fosinopriili/hüdroklorotiasiidi tavaline annus. Kuid raske neerufunktsiooni häirega (kreatiniini kliirens

< 30 ml/min) patsientidele fosinopriili/hüdroklorotiasiidi ei soovitata, kuna tiasiidide asemel tuleb eelistada lingudiureetikumide kasutamist.

Lapsed

Fosinopriili/hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel alla 18-aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Eakad patsiendid

Kliiniliselt normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga eakatel ei ole annust vaja vähendada, sest farmakokineetilistes parameetrites ega antihüpertensiivses toimes võrreldes nooremate täiskasvanutega erinevust ei ole.

Manustamisviis

Ravimit võib võtta sõltumata söögiaegadest. Päevaannus tuleb võtta ühekordse annusena hommikul koos vähese koguse vedelikuga.

Ravi kestvus

Ravi antud tablettidega tuleb jätkata ilma ajapiiranguteta vastavalt ravivastusele, kui kõrvaltoimeid ei teki.

Manustamiskestvuse määrab raviarst.

4.3 Vastunäidustused

Fosinopril HCT Actavis't ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus toimeaine, teiste AKE inhibiitorite, hüdroklorotiasiidi, teiste tiasiidide või sulfoonamiidide (võimalikud on ristuvad reaktsioonid) või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes. Ülitundlikkusreaktsioonid on tõenäolisemad allergia või bronhiaalastma anamneesiga patsientidel.
- angioneurootiline turse, mis on seotud eelneva AKE inhibiitoriraviga.
- pärilik või idiopaatiline angioneurootiline turse.
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min).
- raske maksakahjustus (prekooma või maksakooma).
- anuurilised patsiendid.
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Fosinopril HCT Actavis'e samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi fosinopriilnaatriumiga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pea ja kaela angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh fosinopriiliga ravitud patsientidel on esinenud angioödeemi. Kui angioödeem haarab keelt, glottist või kõri, võib tekkida hingamisteede sulgus ja see võib lõppeda surmaga. Koheselt tuleb rakendada esmaabi. Nägu, suu limaskesti, huuli ja jäsemeid haarav turse on tavaliselt möödunud fosinopriilravi katkestamisega; mõnel juhul on vajalikuks osutunud medikamentoosne ravi. Isegi nendel juhtudel, kus turse piirneb ainult keelega ja hingamishäireid ei esine, tuleb patsiente pikemalt jälgida, sest antihistamiinsete ravimite ja kortikosteroidide manustamine ei pruugi olla piisav.

Väga harva on kõri- või keeleturesega seotud angioödeemi tõttu teatatud surmajuhtudest. Patsientidel, kellel on tursest haaratud keel, kõri või neel, võib tõenäolisemalt tekkida hingamisteede obstruktsioon, eriti anamneesis hingamisteede operatsioonidega patsientidel. Sellisel juhul tuleb koheselt osutada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või patsiendi hingamisteede avatuse säilitamist. Patsient peab jääma hoolikale meditsiinilisele jälgimisele kuni sümptomid on täielikult ja jäädavalt kadunud.

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

Patsientidel, kellel esineb anamneesis AKE inhibiitor-raviga mitteseotud angioödeem, võib olla suurem risk angioödeemi tekkeks AKE inhibiitorite kasutamise ajal (vt lõik 4.3).

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.

Anafülaktoidsed reaktsioonid hemodialüüsi patsientidel

Anafülaktoidsete reaktsioonide teket on kirjeldatud patsientidel, kellele on AKE inhibiitoriga ravi ajal tehtud hemodialüüsi *high-flux*-membraanidega (nt AN 69). Nendel patsientidel tuleks kaaluda teist tüüpi dialüüsi membraani kasutamist või teist tüüpi antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesil

Harva on AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel madala tihedusega lipoproteiinide (*low-density lipoproteins*, LDL) afereesil dekstraansulfaadiga esinenud eluohtlikke anafülaktilisi reaktsioone. Need reaktsioonid on ära hoitud ajutise AKE inhibiitor-ravi katkestamisega enne iga afereesi.

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 näo piirkonna angioödeemi ja C-1 esteraasi tasemed olid normis. Angioödeem diagnoositi kõhuõõne CT skanneerimise või ultraheli uuringu või operatsiooni käigus, sümptomid taandusid pärast AKE inhibiitor-ravi lõpetamist. Kõhuvaluga patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid, tuleb diferentsiaaldiagnoosimisel kaaluda intestinaalse angioödeemi võimalust.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

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

Neutropeenia/agranulotsütoos

On kirjeldatud AKE inhibiitoritest põhjustatud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga ja ilma teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel tekib neutropeenia harva. Agranulotsütoos ja luuüdi pärssumine ilmnevad sagedamini neerukahjustusega patsientidel, eriti neil, kellel on vaskulaarne kollageenhaigus, nagu süsteemne erütematoosluupus või sklerodermia. Neutropeenia ja agranulotsütoos on pärast AKE inhibiitori ärajätmist pöörduvad. Fosinopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikkusega kollageenhaigusega patsientidel või kes saavad immunosupressantravi või allopurinooli või prokaiinamiidi või on neil nende komplitseerivate faktorite kombinatsioon, eriti eelneva neerufunktsiooni häire korral. Mõnedel nendest patsientidest on tekkinud rasked infektsioonid, mis mõnikord ei allu intensiivsele antibiootikumravile. Kui nendel patsientidel kasutatakse fosinopriili, on soovitatav regulaarselt jälgida leukotsüütide sisaldust ja patsiente tuleb õpetada teatama igast infektsiooni sümptomist. Harva on teatatud, et ka tiasiid-diureetikumid põhjustavad agranulotsütoosi ja luuüdi pärssumist.

Hüpotensioon

Sümptomaatilist hüpotensiooni on tuisusteta hüpertensiivsetel patsientidel täheldatud harva. Fosinopriilnaatriumi saavatel patsientidel võib sümptomaatiline hüpotensioon pigem tekkida vedeliku- ja/või soolavaeguse korral, mis on tingitud pikaajalisest diureetikumravist, soolavaese dieedi korral, dialüüsipatsientidel, kõhulahtisuse või oksendamise puhul või raskekujulise reniin-sõltuva hüpertensiooni korral (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Enne fosinopriil/hüdroklorotiasiidi raviga alustamist tuleb vedeliku- ja/või soolavaegus korrigeerida. Sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsiente tuleb ravi alguses ja annuse muutmisel hoolikalt jälgida. Sarnased ettevaatusabinõud käivad ka südame isheemiatõvega või ajuveresoonkonna haigustega patsientide kohta, kellel vererõhu järsk langus võib põhjustada müokardiinfarkti või ajuinsulti.

Südame paispuudulikkusega patsientidel, olenemata neerupuudulikkuse olemasolust või puudumisest, võib AKE inhibiitoriga ravi ajal tekkida ülemäärane hüpotensioon, mis võib olla seotud oliguuria, asoteemia ja harvem ägeda neerupuudulikkuse ja surmaga. Sellistel patsientidel tuleb fosinopriilnaatriumi/hüdroklorotiasiidi ravi alustada hoolika arstliku järelvalve tingimustes. Patsiente tuleb jälgida ravi esimesel kahel nädalal ning alati ka annuse suurendamisel.

Tiasiidid võivad tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite toimet. Lisaks võib tiasiiddiureetikumide antihüpertensiivne toime tugevneda postsümpatektoomiaga patsiendil.

Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb panna patsient lamama ja vajadusel manustada veeniinfusiooni teel füsioloogilist lahust (0,9% naatriumkloriidi lahus). Möödud hüpotoonia ei ole vastunäidustuseks edasisele ravile ning ravi võib ilma raskusteta edukalt jätkata pärast vererõhu tõstmist veremahtu suurendavate ravimite manustamisega.

Renin-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 järelvalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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 antihüpertensiivsetele ravimitele, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaksmääratud ohutus. Kui rasedus on tuvastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoriga koheselt lõpetada ning vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Loote/vastsündinu haigestumus ja suremus

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

Maksapuudulikkus

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel võib tekkida plasmas fosinopriili kõrge kontsentratsioon. Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning mõnikord lõpeb letaalselt. Selle sündroomi tekkemehhanismist ei ole siiani aru saadud. AKE inhibiitor-ravi saavatel patsientidel, kellel kujuneb kollasus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne tõus, tuleb AKE inhibiitorid ära jätta ning patsienti kliiniliselt jälgida.

Maksafunktsiooni häire

Fosinopriili/hüdroklorotiasiidi tuleb kasutada ettevaatusega maksafunktsiooni häire või progresseeruva maksahaigusega patsientidel, kuna vedeliku ja elektrolüütide sisalduse väikesed muutused võivad

põhjustada maksakooma teket (vt lõik 4.3). Maksafunktsiooni häirega patsientidel võib suurenda fosinopriili plasmasisaldus. Alkohoolse või biliarse tsirroosiga patsientidel läbiviidud uuringus oli fosinopriilaadi kogukliirens vähenenud ja plasma AUC ligikaudu kahekordselt suurenenud.

Neerufunktsiooni häire

Neerufunktsiooni häire korral ei ole vaja fosinopriilnaatriumi algannust korrigeerida. Nendel patsientidel on osana rutiinsest jälgimisest vajalik korrapäraselt määrata kaaliumi ja kreatiniini sisaldust (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Fosinopriili/hüdroklorotiasiidi kasutamine peab toimuma ettevaatusega patsientidel, kellel on raske neeruhaigus (kreatiniini kliirens <30 ml/min/1,73 m²). Vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel võivad ilmneda hüdroklorotiasiidi kumulatiivne toime ja hüdroklorotiasiidiga seostatav asoteemia. Samuti võib tundlikel isikutel tekkida fosinopriili reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibeeriva toime tõttu muutusi neerufunktsioonis.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib AKE inhibiitor-ravi alguses tekkinud hüpotensioon viia edasisele neerukahjustuse tekkele. Sellises situatsioonis tekkinud äge neerupuudulikkus on tavaliselt pöörduv.

Ühepoolse- või kahepoolse neeruarteri stenoosi korral võib patsientidel, keda ravitakse AKE inhibiitoritega, tekkida vere urea lämmastiku ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, mis on tavaliselt pöörduv pärast ravi katkestamist. Eeskätt esineb see neerupuudulikkuse korral. Kui kaasub ka veel renovaskulaarne hüpertensioon, on suurenenud oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all. Kuna diureetilise ravi võib olla eeltoodule soodustavaks faktoriks, tuleb see ravi alustamisel katkestada ning fosinopriilnaatriumi ravi esimeste nädalate jooksul kontrollida neerufunktsiooni.

Mõnel hüpertensiivsel patsiendil, kellel ei ole varem teadaolevat neeru veresoonte haigust esinenud, on tekkinud vere urea lämmastiku ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, tavaliselt vähene ja mööduv, eriti kui fosinopriilnaatriumi on manustatud koos diureetikumiga. See efekt ilmneb suurema tõenäosusega olemasoleva neerufunktsiooni häirega patsientidel. Võib osutada vajalikuks diureetikumi ja/või AKE inhibiitori annuse vähendamine ja/või ära jätmine.

Elektrolüütide tasakaaluhäired

Igal diureetikumravi saaval patsiendil tuleb elektrolüütide taset veres regulaarsete ajavahemike järel kontrollida. Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedelike või elektrolüütide tasakaaluhäireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Perioodiliselt tuleb patsiente kontrollida vedeliku või elektrolüütide tasakaaluhäirete sümptomite suhtes, nagu suukuivus, janu, nõrkus, letargia, uimasus, rahutus, lihasvalu või –krampid, lihasnõrkus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia, ja seedetrakti häired nagu iiveldus või oksendamine. Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamisel võib tekkida hüpokaleemia, eriti kiire diureesi või raske tsirroosi olemasolul, võib samaaegne fosinopriilravi vähendada diureetikumist tingitud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia võimalus on suurim maksatsirroosiga patsientidel, kiire diureesiga patsientidel, ebapiisavalt suukaudu elektrolüüte saavatel patsientidel ja samaaegselt kortikosteroidide või AKTH-ga ravitavatel patsientidel (vt lõik 4.5). Kuuma ilmaga võib ödematoossetel patsientidel esineda lahjenduslikku hüponatreemiat. Fosinopriili/hüdroklorotiasiidi lõplik toime võib avalduda seerumi kaaliumitaseme tõusus, vähenemises või selle muutumatuks jäämises. Kloriidide defitsiit on tavaliselt kerge ega vaja ravi. Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada kergelt ning vahelduvat seerumi kaltsiumitaseme tõusu isegi teadaolevate kaltsiumi metabolismi häirete puudumisel. Mõnedel patsientidel, kes on tiasiide võtnud pikemat aega, on ilmnunud haiguslikke muutusi kõrvalkilpnäärmes koos hüperkaltseemia ja hüpofosfateemiaga. Hüperparatüreoidismi tavalisi tunnuseid, nagu neerukivitõbi, luu resorbeerumine ja peptilised haavandid, ei ole täheldatud. Enne kõrvalkilpnäärme uuringute tegemist tuleb tiasiidide manustamine katkestada. On näidatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi renaalset eritumist, mille tulemuseks võib olla hüpomagneseemia.

Metaboolsed häired

Tiasiidide manustamine võib mõnedel patsientidel põhjustada hüperurikeemiat ja ägedat podagra atakki. Vajadusel tuleb diabeetikutel korrigeerida insuliini annust ja latentne diabeet võib tiasiidide

manustamise ajal manifesteeruda. Tiasiiddiureetikumide manustamisega on seostatud kolesterooli ja triglütseriidide sisalduse suurenemist veres.

Köha

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

Operatsioon/anesteesia

Patsientidel, kellel teostatakse operatsioon või anesteesia ainetega, mis põhjustavad hüpotensiooni, võib fosinopriil reniini vabastamise kompenseerimiseks blokeerida angiotensiin-II moodustumise. Kui tekkinud hüpotensiooni korral oletatakse seda mehhanismi, saab seda korrigeerida vere- ja plasmamahu suurendamisega.

Süsteemne erütematoosluupus

Tiasiiddiureetikumid võivad põhjustada süsteemse erütematoosluupuse ägenemist või aktiveerumist.

Aordi ja mitraalklapi stenoos / hüpertroofiline kardiomüopaatia

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

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Kasutamine eakatel

Patsientide hulgas, kes said fosinopriili/hüdroklorotiasiidi kliinilistes uuringutes, oli 65 kuni 75 aastaseid 20%. Üldisi erinevusi efektiivsuse või ohutuse osas nende patsientide ning nooremate patsientide vahel ei täheldatud, kuid suuremat tundlikkust mõnedel vanematel inimestel ei saa välistada.

Siirdatud neeruga patsiendid

Kuna äsja neerusiirdamise läbiteinud patsientidel fosinopriili kasutamise kogemusi ei ole, ei ole fosinopriili kasutamine sellel patsientide grupil soovitatav.

Etnilised erisused

Nagu ka teiste AKE inhibiitoritega, omab fosinopriilnaatrium väiksemat vererõhku langetavat toimet mustanahalistel patsientidel võrreldes mitte mustanahaliste patsientidega. Võimalik põhjus seisneb sagedamini esinevast reniini madalamas tasemes musta nahavärviga hüpertoonikutel.

Seerumi kaaliumisisaldus

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

Diabeetikud

Suukaudsete antidiabeetiliste ravimite või insuliiniga ravitavatel diabeetikutel tuleb hoolikalt jälgida vere glükoosisisaldust AKE inhibiitor-ravi esimese kuu jooksul (vt lõik 4.5).

Hüdroklorotiasiid

Mitte-melanoomne nahavähk

Kahes Taani riiklikul vähiregistril põhinevas epidemioloogilises uuringus tuvastati suureneva kumulatiivse kokkupuute korral hüdroklorotiasiidiga mitte-melanoomse nahavähi (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom) riski suurenemine, mille tekkemehhanism võib olla hüdroklorotiasiidi fotosensibiliseeriv toime.

Hüdroklorotiasiidi võtvaid patsiente peab teavitama mitte-melanoomse nahavähi riskist ja soovitama neil regulaarselt kontrollida nahka uute kollete suhtes ja kõikidest kahtlastest nahamuutustest kohe teatada. Nahavähi riski minimeerimiseks peab patsiente juhendama võtma võimalikke ennetusmeetmeid, nt piirama kokkupuudet päikesevalguse ja UV-kiirgusega ning kasutama kokkupuute korral piisavat kaitset. Kahtlaseid nahamuutusi peab kohe uurima, sh tegema biopsiamaterjali histoloogilise uuringu. Patsientide puhul, kellel on varem esinenud mitte-melanoomne nahavähk, peab hüdroklorotiasiidravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

Äge respiratoorne toksilisus

Hüdroklorotiasiidi võtmise järgselt on väga harva teatatud ägeda respiratoorse toksilisuse, sealhulgas ägeda respiratoorse distressi sündroomi rasketest juhtudest. Kopsuturse tekib tavaliselt mõne minuti kuni mõne tunni jooksul pärast hüdroklorotiasiidi võtmist. Alguses on sümptomiteks düspnoe, palavik, kopsufunktsiooni halvenemine ja hüpotensioon. Kui kahtlustatakse ägeda respiratoorse distressi sündroomi diagnoosi, tuleb Fosinopril HCT Actavis ära jätta ja määrata asjakohane ravi. Hüdroklorotiasiidi ei tohi manustada patsientidele, kellel on pärast hüdroklorotiasiidi võtmist tekkinud ägeda respiratoorse distressi sündroom.

Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Tiasiidravi võib vähendada glükoositaluvust. Vajalik võib olla insuliini või suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimite annuste reguleerimine (vt lõik 4.5). Latentne *diabetes mellitus* võib tiasiidravi ajal manifesteeruda.

Kolesterooli ja triglütseriidide tasemete tõusu on seostatud diureetilise tiasiidraviga. Mõnedel tiasiiddiureetikumidega ravitud patsientidel võib esineda hüperurikeemia ja/või manifesteeruda podagra.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne äge suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidi või sulfoonamiidi derivaadi rühma kuuluvad ravimid võivad põhjustada isikupärase reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv lühinägevus ja äge suletud nurga glaukoom. Kuigi ka hüdroklorotiasiid on sulfoonamiid, on hüdroklorotiasiidiga seoses teatatud vaid üksikutest ägeda suletud nurga glaukoomi juhtudest. Sümptomiteks on äge nägemisteravuse langus või valu silmades ning tavaliselt tekib see tundide kuni nädalate jooksul alates ravi alustamisest. Ravimata äge suletud nurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem allergia sulfoonamiidi või penitsilliini suhtes.

Muud

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad esineda patsientidel, kelle anamneesis on või ei ole allergia või bronhiaalastma.

Fosinopriilnaatrium/hüdroklorotiasiid

Hüpokaleemia risk

AKE inhibiitorite kombineerimine tiasiididega ei välista hüpokaleemia tekke võimalust. Vajalik on regulaarne kaaliumisisalduse jälgimine vereseerumis.

Abiained

Naatrium

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

Laktoos

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Fosinopriilnaatrium

Diureetikumid

Kui diureetikum lisatakse fosinopriilnaatriumi saavale patsiendile, on antihüpertensiivne toime tavaliselt teineteist täiendav.

Juba diureetikume saavatel patsientidel ja eriti nendel, kelle diureetilise raviga äsja alustati, võib mõnikord vererõhk fosinopriili lisamisel liiga palju alaneda. Sümptomaatilise hüpotensiooni võimalust fosinopriilnaatriumiga saab minimeerida, kui katkestada diureetikumravi enne ravi alustamist fosinopriilnaatriumiga (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

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 kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), 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.

Kotrimoksaasool (trimetoprim + sulfametoksaasool)

Samaaegselt kotrimoksaasooli (trimetoprim + sulfametoksaasool) kasutavatel patsientidel võib suureneha hüperkaleemia tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Angioödeemi tekkimise riski suurendavad ravimid

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

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotsiili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi tekkimise riski (vt lõik 4.4).

Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi koosmanustamisel on teatatud pöörduvast seerumi liitiumikontsentratsiooni ja toksilisuse tõusust. Fosinopriilnaatriumi kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsioon osutub vajalikuks, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi taset veres.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh atsetüülsalitsüülhape $\geq 3g$ ööpäevas

Krooniline MSPVA-te manustamine võib vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet. Kirjeldatud on mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) ja AKE inhibiitorite koostoimest tingitud kaaliumisisalduse tõusu seerumis, mille tulemuseks on neerufunktsiooni halvenemine.

Põhimõtteliselt on need toimed pöörduvad. Harvadel juhtudel võib tekkida äge neerupuudulikkus. Viimane on eelkõige võimalik halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, nagu näiteks eakad või dehüdreeritud patsiendid.

Teised antihüpertensiivsed ained

Kombinatsioon teiste antihüpertensiivsete ravimitega, nt beeta-adrenoblokaatorid, metüüldopa, kaltsiumikanalite blokaatorid ja diureetikumid võib suurendada antihüpertensiivset toimet. Kasutamine koos glütserüültrinitraadi ja teiste nitraatidega või teiste vasodilataatoritega võib vererõhku veelgi alandada.

Tritsüklilised antidepressandid / antipsühhootikumid / anesteetikumid

Samaaegne teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide kasutamine AKE inhibiitoritega võib vererõhu langust veelgi suurendada (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Antidiabeetikumid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et samaaegne AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ainete (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) manustamine võib suurendada vere glükoosisisaldust langetavat toimet ja hüpopglükeemia riski. See toime ilmnes tõenäolisemalt kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerufunktsiooni häirega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid, beeta-adrenoblokaatorid, nitraadid

Fosinopriilnaatriumi võib kasutada samaaegselt atsetüülsalitsüülhappe (kardioloogilistes annustes), trombolüütikumide, beeta-adrenoblokaatorite ja/või nitraatidega.

Immunosupressandid, tsütostaatikumid, süsteemsed kortikosteroidid või prokaiinamiidid, allopurinool

Fosinopriilnaatriumi kombineerimist immunosupressantidega ja/või leukopeeniat tekitavate ravimitega tuleb vältida.

Alkohol

Alkohol suurendab fosinopriilnaatriumi hüpotensiivset toimet.

Antatsiidid

Antatsiidid (nt alumiiniumhüdroksiid, magneesiumhüdroksiid, simetikoon) võivad mõjutada fosinopriilnaatriumi imendumist, mistõttu nende preparaate võtmisel vahele peab jääma vähemalt 2-tunnine intervall.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Fosinopriilnaatrium võib põhjustada seerumi digoksiini sisalduse määramisel söe-absorptsiooni meetodil (Kit RIA Digi-Tab® digoksiini määramiseks) diagnostilist ebatäpsust – liiga madalat taset. Selle asemel võib kasutada muid komplekte, mis põhinevad *coated-tube* antikehade meetodil. Paar päeva enne kilpnäärme testide tegemist on soovitatav ravi fosinopriilnaatriumiga katkestada.

Hüdroklorotiasiid

Alkohol, barbituraadid ja narkootilised analgeetikumid

Võimalik on ortostaatilise hüpotensiooni tugevnemine.

Amfoteritsiin B (parenteraalne), karbenoksoloon, kortikosteroidid, kortikotropiin (AKTH) või stimuleerivad lahtistid

Hüdroklorotiasiid võib intensiivistada elektrolüütide tasakaalu häireid, eriti hüpokaleemiat.

Vere glükoositaset langetavad ained (suukaudsed ained ja insuliin)

Tiasiidid võivad suurendada vere glükoositaset, seetõttu võib vajalik olla antidiabeetiliste ravimite annuste kohandamine (vt lõik 4.4).

Kaltsiumisoolad ja D-vitamiin

Tiasiiddiureetikumidega samaaegsel manustamisel võib kaltsiumisisaldus seerumis suurened, sest ekskretsioon on langenud.

Südameglükosiidid

Tiasiidide indutseeritud hüpokaleemia tõttu on digitaalise mürgistuse risk suurenenud.

Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud

Need ravimid võivad edasi lükata hüdroklorotiasiidi imendumist. Sulfoonamiiddiureetikume tuleks manustada vähemalt 1 tund enne või 4...6 tundi pärast vastavaid preparaate.

Pressoorsed amiinid (nt epinefriin)

Võimalik on vähenenud vastusreaktsioon vasopressoritele, kuid mitte sellisel määral, mis välistaks nende edasise kasutamise.

Tsütostaatilised ained (nt tsüklofosfamiid, fluorouratsiil, metotreksaat)

Tõusnud on toksilisus luuüdi suhtes (eriti granulotsütopeenia), tingituna hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud tsütotoksiliste ainete vähenenud ekskretsioonist neerude kaudu.

Podagra ravimid (nt allopurinool, brensbromaroon)

Hüdroklorotiasiidi toimel võib suurened kusihappesisaldus veres, seetõttu võib osutada vajalikuks podagraravimi annuse kohandamine. Võib olla vajalik probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine.

Torsade de pointes'i tekkega seotud ravimid

Hüpokaleemia riski tõttu tuleb hüdroklorotiasiidi kasutada ettevaatusega, kui samaaegselt võetakse ravimeid, mille kasutamine on seotud *torsade de pointes* tekkega. Siia alla kuuluvad näiteks mõned antiarütmikumid, mõned antipsühhootikumid ja teised teadaolevalt *torsade de pointes*'t indutseerivad ravimid.

Operatsiooni ajal kasutatavad ravimid

Hüdroklorotiasiid võib potentseerida operatsiooni käigus kasutatavate mittedepolariseerivate lihasselaksantide, preanesteetikumide ja anesteetikumide (nt tubokurariinkloriid ja gallamiin trietiodiid) mõju; vajalik võib olla annuse kohandamine. Vedeliku ja elektrolüütide tasakaaluhäireid tuleb jälgida ja võimalusel need enne operatsiooni korrigeerida. Patsientide suhtes, kes võtavad fosinopriilnaatriumi/hüdroklorotiasiidi ja pressoorseid ravimeid (nt norepinefriin) ning kellel on plaanis operatsioon, tuleb olla ettevaatlik. Preanesteetikume ja anesteetikume tuleb manustada vähendatud annustes ja kui võimalik, siis hüdroklorotiasiidi manustamine katkestada üks nädal enne operatsiooni.

Kliiniline keemia

Hüdroklorotiasiid võib põhjustada bentiromiid-testis diagnostilist ebatäpsust. Tiasiidid võivad langetada seerumi PBI (*Protein Bound Iodine* – valguga seotud iod) taset, kuigi kilpnäärme talitlushäire puudub.

Teised diureetikumid ja antihüpertensiivsed ravimid

Fosinopril HCT Actavis'e tiasiidkomponent võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete ravimite, eriti ganglioni- või perifeersete adrenoblokaatorite toimet. Hüdroklorotiasiid võib omada koostoimeid diasoksiidiga; tuleb jälgida vere glükoosisisaldust, seerumi kusihappesisaldust ja vererõhku.

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

Fosinopriilnaatrium/hüdroklorotiasiid

Kaaliumi säästvad diureetikumid ja kaaliumiasendajad

AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumide poolt indutseeritud kaaliumi kadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumiasendajad või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad oluliselt tõsta kaaliumi sisaldust seerumis, seda eriti kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel. Kui samaaegne kasutamine on tõestatud hüpokaleemia tõttu näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega, määrates sageli kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

Liitium

AKE inhibiitorite ja liitiumi koosmanustamisel on teatatud pöörduvast liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse tõusust. Samaaegne tiasiiddiureetikumide kasutamine võib süvendada olemasolevat liitiumi toksilisuse riski AKE inhibiitoriga koosmanustamisel. Seetõttu ei ole fosinopriilnaatriumi ja hüdroklorotiasiidi kombinatsioon liitiumiga soovitatav ja kombinatsiooni vajalikuks osutudes tuleb hoolikalt jälgida liitiumi taset veres.

Endogeense prostaglandiini sünteesi 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 ained (nt atsetüülsalitsüülhape) võivad omada sarnast toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE inhibiitorid

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 teratogeensuse tekkeriski AKE inhibiitorite kasutamisel raseduse esimesel trimestril, sellegipoolest ei saa 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 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).

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse ajal, eriti esimesel trimestril, on vähe andmeid. Loomkatsetel põhinevad andmed on piiratud. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri. Oma farmakoloogilise toimemehhanismi tõttu võib hüdroklorotiasiidi kasutamine teisel ja kolmandal trimestril põhjustada feto-platsentaalset perfusiooni ning lootel ja vastsündinul ikterust, elektrolüütide tasakaaluhäireid ja trombotsütopeeniat. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedustursete, rasedushüpertensiooni või preeklampsia puhul, kuna see võib tekitada plasmamahu vähenemise ja platsenta hüpoperfusiooni ilma haiguse kulule positiivset mõju avaldamata. Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada essentsiaalse hüpertensiooni raviks rasedatel naistel, välja arvatud harvadel juhtudel, kui mingit muud ravi ei ole võimalik kasutada.

Imetamine

Fosinopriilnaatrium

Kuna andmeid fosinopriilnaatriumi kasutamisest imetamise ajal on väga vähe, ei ole soovitatav Fosinopril HCT Actavis't imetamise ajal kasutada ning eelistada tuleks ravimit, mille ohutusprofiil lubab kasutamist imetamise ajal, eriti kui rinnaga toidetakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid eritub väikestes kogustes rinnapiima. Suurtes annustes põhjustavad tiasiidid intensiivset diureesi, mis võib pärssida piima produktsiooni. Hüdroklorotiasiidi kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui hüdroklorotiasiidi kasutatakse imetamise ajal, tuleb kasutada võimalikult väikest annust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud..

4.8 Kõrvaltoimed

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud ravi ajal fosinopriilnaatriumi või teiste AKE inhibiitoritega või hüdroklorotiasiidiga:

Allpool loetletud kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt:

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

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Sage	Ülemiste hingamisteede infektsioonid
	Aeg-ajalt	Riniit
	Harv	Sialadeniit
	Teadmata	Farüngiit
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)</i>	Teadmata	Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrak- kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom)
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Aeg-ajalt	Mööduv hemoglobiinisalduse langus, hematokriti väärtuse langus
	Harv	Eosinofiilia, luuüdi pärssumine
	Teadmata	Lümfadenopaatia, leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aneemia (sh aplastiline aneemia ja hemolüütiline aneemia)
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga sage	Hüperglükeemia, glükosuuria, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaalu häired (sh hüponatreemia ja hüpokaleemia), kolesterooli ja triglütseriidide taseme tõus
	Aeg-ajalt	Anoreksia, hüperkaleemia
	Teadmata	Podagra, <u>hüpokloreemiline alkaloos, metaboolne alkaloos</u>
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Aeg-ajalt	Segasus
	Harv	Rahutus, unehäired
	Teadmata	Depressioon, libiido häired
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Peavalu, pearinglus
	Aeg-ajalt	Maitsetundlikkuse häired, treemor
	Harv	Düsfaasia, mäluhäired, desorienteeritus
	Teadmata	Somnolentsus, paresteesia, hüpoesteesia, süngoop, tserebrovaskulaarne atakk

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Silma kahjustused</i>	Teadmata	Nägemishäired, ksantopsia, mööduv ähmane nägemine, silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja äge suletudnurga glaukoom
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Kõrvavalu
	Teadmata	Tinnitus, vertiigo
<i>Südame häired</i>	Sage	Tahhükardia, palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Südameseiskus, ülejuhtehäired
	Teadmata	Arütmia, stenokardia, müokardiinfarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Aeg-ajalt	Hüpertensioon, šokk, transitoorne isheemiline atakk
	Harv	Hemorraagia, perifeersete veresoonte haigus
	Teadmata	Hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, vahelduv lonkamine, nekrotiseeriv vaskuliit, nahaõhetus
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Sage	Köha
	Aeg-ajalt	Hingeldus, trahheobronhiit, sinusiit
	Harv	Ninaverejooks, larüngiit/kurgukähdus, pneumoonia
	Väga harv	Ägeda respiratoorse distressi sündroom (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Siinuste turse, bronhospasm
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhukinnisus, maoärritus
	Aeg-ajalt	Suukuivus, puhitus
	Harv	Suukahjustused, keeleturse, kõhuseina pinges, düsfaagia
	Väga harv	Intestinaalne angioödeem, (sub)iiileus
	Teadmata	Iiveldus, oksendamise, diarröa, kõhuvalu, düspepsia, gastriit, ösofagiit, pankreatiit, düsgeeuusia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga harv	Maksapuudulikkus
	Teadmata	Hepatiit, kolestaatiline ikterus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Sage	Dermatiit
	Aeg-ajalt	Hüperhidroos
	Harv	Kutaanse erütematoosse luupuse sarnased reaktsioonid, kutaanse erütematoosse luupuse reaktiveerumine, anafülaktilised reaktsioonid, toksiline epidermise nekrolüüs
	Teadmata	Angioödeem, lööve, Stevensi-Johnsoni sündroom, purpur, pruuritus, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioonid, sümptomite kompleks*
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Skeetilihaste valu
	Harv	Artriit
	Teadmata	Müalgia, lihasspasmid, artralgiat
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Interstiitsiaalne nefriit, proteinuuria
	Harv	Neerufunktsiooni häired, eesnäärme häired
	Väga harv	Äge neerupuudulikkus
	Teadmata	Pollakisuuria, düsuuria, neerupuudulikkus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired</i>	Teadmata	Seksuaalfunktsiooni häired
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Väsimus, nõrkus
	Aeg-ajalt	Pürektsia, perifeersed tursed, äkksurm, valu rindkeres
	Harv	Nõrkus ühes jäsemes
	Teadmata	Tursed, valu rindkeres, asteenia

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Uuringud	Sage	Peamiselt uriiniga erituvate ainete sisalduse pöörduv tõus (kreatiniin, urea)
	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus
	Harv	Vähene hemoglobiinisisalduse tõus, hüponatreemia
	Teadmata	Maksafunktsiooni näitajate muutused (suurenenud transaminaasid, suurenenud vere laktaatdehüdrogenaas, vere alkaalse fosfataasi ja bilirubiini tõus), elektrolüütide, kusihappe, glükoosi, magneesiumi, kolesterooli, triglütseriidide, kaltsiumi väärtuste kõrvalekalded veres

* On teatatud sümptomite kompleksist, kuhu kuuluvad üks või enam järgmistest: palavik, vaskuliit, müalgia, artralgia/artriit, positiivsed tuumavastased antikehad (*antinuclear antibodies*, ANA), erütrotsüütide settimise kiirenenemine (ESR), eosinofiilia ja leukotsütoos, nahalööve, valgustundlikkusreaktsioonid või muud dermatoloogilised nähud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Mitte-melanoomne nahavähk: Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivsest annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel (vt ka lõigud 4.4 ja 5.1).

Kliiniliste uuringute käigus olid fosinopriili/hüdroklorotiasiidi kõrvaltoimed eakatel (vanuses ≥ 65 aastat) sarnased 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

Sümptomid

Sõltuvalt üleannustamise ulatusest võivad esineda järgmised sümptomid: raske hüpotensioon, bradükardia, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaalu häired, neerupuudulikkus, püsiv diurees, teadvuse häired (k.a kooma), krampid, parees, südamearütmiaid, paralüütiline iileus.

Ravi

Üleannustamisel on soovitatav manustada füsioloogilist lahust intravenoosselt. Pärast üleannuse manustamist tuleb patsiente hoolikalt jälgida, soovitatavalt intensiivraviosakonnas. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Soovitatavad meetmed on oksendamise esilekutsumine ja/või maoloputus ning dehüdratatsiooni, elektrolüütide häirete ja hüpotensiooni ravi vastavalt juhenditele. Kui ravimi sissevõtmine on toimunud hiljuti, võib kasutada ravimi imendumist takistavaid meetmeid, nt maoloputus, adsorbentide ja naatriumisulfaadi manustamine kuni 30 minuti jooksul pärast üleannuse sissevõtmist ja ka eritumist kiirendavaid võtteid. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient asetada šoki-asendisse ja manustada kiiresti soolalahuseid ja plasmamahu asendajaid. Tuleb kaaluda ka ravi angiotensiin II-ga. Bradükardiat või väljendunud vagaalseid reaktsioone tuleb ravida atropiiniga. Võib kaaluda südamestimulaatori kasutamist. Fosinopriil ei ole dialüüsiga organismist eemaldatav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Fosinopril HCT Actavis on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori (fosinopriilnaatrium) ja diureetikumi (hüdroklorotiasiid) kombinatsioon.

Fosinopriilnaatrium

Toimemehhanism

Fosinopriilnaatrium on pika toimega AKE inhibiitori nn *eelravimi* ester, fosinopriilaat. Pärast suukaudset manustamist hüdroolüüsib see esteraasi toimel kiiresti ja täielikult aktiivseks fosinopriilaadiks. Fosinopriilnaatrium sisaldab fosfiingruppi, mis võimaldab spetsiifilist seondumist angiotensiini konverteeriva ensüümi peptidüül dipeptidaasi aktiivse seondumiskohaga, hoides sellega ära dekapeptiid angiotensiin I muutumise oktapeptiidiks angiotensiin II. Selle tulemusel viib vähenenud angiotensiin II sisaldus vasokonstriksiooni ja aldosterooni sekretsiooni vähenemisele, mis võib põhjustada vähese kaaliumisisalduse tõusu seerumis ja naatriumi ning vedeliku eritumise suurenemise. Tavaliselt renaalses verevoolus või glomerulaarfiltratsiooni kiiruses muutusi ei esine. AKE inhibiitorid hoiavad ära ka tugevatoimelise vasopressori bradükiniini lagunemise, mis aitab kaasa antihüpertensiivse toime avaldumisele; fosinopriilnaatriumil on terapeutiline toime madala reniini sisaldusega hüpertensiivsetele patsientidele.

Farmakodünaamilised toimed

Fosinopriilnaatriumi manustamine hüpertensiivsetele patsientidele kutsus esile vererõhu languse nii seisvas kui lamas asendis ilma märkimisväärse mõjuta südame löögisagedusele. Hüpertensiooni korral vähendab fosinopriilnaatrium vererõhku ühe tunni jooksul pärast manustamist; toime maksimumi täheldatakse 3...6 tunni pärast. Tavapäraste ööpäevaste annuste kasutamises kestab antihüpertensiivne toime 24 tundi. Mõnedel väiksemaid annuseid saavatel patsientidel võib annustamisintervalli lõpupoole ravitoime väheneda. Ortostaatilised toimed ja tahhükardia esinevad harva, kuid need võivad tekkida soolade vaegusega või hüpovoleemilistel patsientidel (vt lõik 4.4). Mõnedel patsientidel võib vererõhu alanemine optimaalsele väärtusele võtta aega 3...4 nädalat. Fosinopriilnaatriumil ja tiasiiddiureetikumidel on aditiivne toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist 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 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.

Hüdroklorotiasiid

Hüdroklorotiasiid on bensotiadiasiin. Tiasiidid toimivad otse neerudesse, suurendades naatriumkloriidi ja sellega seoses vee eritumist. Peamine kliinilist tähtsust omav toimekoht on distaalsed torukesed. Siin inhibeerivad nad elektriliselt neutraalset Na-Cl ko-transporti luminaalsetes rakumembraanides. Suureneb kaaliumi ja magneesiumi eritumine, kaltsiumi eritumine väheneb. Hüdroklorotiasiid põhjustab bikarbonaatide kergelt suurenenud eritumist, ning kloriidide eritumine ületab naatriumi eritumise. Ravi ajal hüdroklorotiasiidiga võib tekkida metaboolne atsidoos. Sarnaselt teistele orgaanilistele hapetele eritub hüdroklorotiasiid aktiivselt proksimaalsetest tuubulitest. Metaboolse atsidoosi või alkaloosi korral diureetiline toime ei muutu. Võimalikud hüdroklorotiasiidi antihüpertensiivsed toimemehhanismid võivad olla: muutunud naatriumi tasakaal, ekstratsellulaarse vee- ja plasmamahu vähenemine, renaalne vaskulaarse resistentsuse vähenemine, samuti ka vähenenud vastus noradrenaliinile ja angiotensiin II-le.

Hüdroklorotiasiididest tekitatud elektrolüütide ja vee eritumine algab 2 tunni pärast, saavutab maksimumi 3...6 tunni pärast ja püsib 6...12 tundi. Antihüpertensiivne toime on nähtav 3...4 päeva möödudes ning püsib kuni ühe nädala pärast ravi katkestamist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Mitte-melanoomne nahavähk. Epidemioloogiliste uuringute andmete põhjal on täheldatud kumulatiivset annusest sõltuvat seost hüdroklorotiasiidi kasutamise ja mitte-melanoomse nahavähi tekke vahel. Üks uuring hõlmas populatsiooni, milles oli 71 533 basaalkartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanuse (kumulatiivne annus $\geq 50\ 000$ mg) kohandatud šansside suhe basaalkartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalkartsinoomi kui ka lamerakk-kartsinoomi tekke korral täheldati selget seost ravimi kumulatiivse kasutatud annusega. Teises uuringus täheldati võimalikku seost huulevähi (lamerakk-kartsinoom) ja hüdroklorotiasiidiga kokkupuute vahel: 633 huulevähi juhtu sobitati üldpopulatsiooni 63 067 kontroll-isikuga. Uuringus tuvastati kumulatiivsest annusest sõltuv seos hüdroklorotiasiidi kasutamise ja huulevähi vahel kohandatud šansside suhtega 2,1 (95% usaldusvahemik: 1,7...2,6), suuremate kumulatiivsete annuste kasutamisel (~ 25 000 mg) šansside suhtega 3,9 (3,0...4,9) ja suurimate kumulatiivsete annustega (~ 100 000 mg) šansside suhtega 7,7 (5,7...10,5) (vt ka lõik 4.4).

Fosinopriilnaatrium/hüdroklorotiasiid

Praeguseks ajaks puuduvad uuringud, mis analüüsiksid Fosinopril HCT Actavis'e (fosinopriili ja hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsioon) kasutamise seotud kardiovaskulaarset haigestumist ja surevust. Epidemioloogilistes uuringutes on näidatud, et kardiovaskulaarne haigestumine ja surevus langevad hüdroklorotiasiidi pikaajalise raviga.

Fosinopril HCT Actavis'el on nii antihüpertensiivne kui diureetiline toime. Fosinopriili ja hüdroklorotiasiidi võib hüpertensiooni raviks kasutada eraldi või kombineerituna. Kliiniliste uuringute andmetel on fosinopriili ja hüdroklorotiasiidi kombinatsiooni vererõhku langetav toime aditiivne. Vererõhu maksimaalne langus saabub 2...6 tundi pärast kombinatsiooni võtmist ning antihüpertensiivne toime säilib 24 tundi. Fosinopriil võib vähendada hüdroklorotiasiidi poolt põhjustatud kaaliumikadu.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Fosinopriilnaatrium

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub fosinopriil ligikaudu 30...40% ulatuses Fosinopriili imendumist ei mõjuta seedetraktis olev toit, kuigi imendumise kiirus võib olla vähenenud. Fosinopriilaadi kiire ja ulatuslik imendumine leiab aset seedetrakti limaskestas ja maksas. C_{max} saabumise aeg ei sõltu annusest, saabub ligikaudu 3...6 tunni pärast ning angiotensiin I pressoorne vastuse maksimum kestab 3...6 tundi pärast manustamist. Pärast korduvat või ühekordset annust on farmakokineetilised parameetrid (C_{max} , AUC) otseses proportsionaalses sõltuvuses võetud fosinopriili annusega.

Jaotumine

Fosinopriil 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 fosinopriilina, 15...20% fosinopriil glükuroniidina (inaktiivne) ja ülejäänud (~5%) 4-hüdroksümetaboliidina (aktiivne).

Eritumine

Pärast intravenooset manustamist elimineerub fosinopriil peaaegu võrdsetes kogustes nii maksa kui ka neerude kaudu. Normaalse neeru- ja maksafunktsiooniga hüpertensiivsetel patsientidel, kes said korduvalt fosinopriili, oli fosinopriil poolväärtusaeg keskmiselt 11,5 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) fosinopriil totalne kliirens peaaegu pool sellest, mida täheldatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Kuna vähenenud neerufunktsiooni kompenseerib suurenenud hepatobiliaarne eliminatsioon, ei ole fosinopriil kliirens sõltuv neerupuudulikkuse staadiumist. Erineva raskusastmega, k.a terminaalstaadiumis neerupuudulikkusega (kreatiini kliirens < 10 ml/min) patsientidel on täheldatud kerget AUC väärtuste tõusu (vähem kui kahekordne tõus võrreldes normaalsega).

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

Hüdroklorotiasiid

Biosaadavus

Pärast suukaudset manustamist imendub hüdroklorotiasiid seedetraktist ligikaudu 80%. Süsteemne biosaadavus on $71 \pm 15\%$.

Jaotumine

Hüdroklorotiasiid seonduvus plasmavalkudega on 65%; suhteline jaotusruumala on 0,5...1,1 l/kg.

Biotransformatsioon

Tervetel isikutel eritub hüdroklorotiasiid enam kui 95% ulatuses muutumatul kujul neerude kaudu.

Eritumine

Normaalse neerufunktsiooni korral on eliminatsiooni poolväärtusaeg 2,5 tundi. Kontsentratsiooni maksimumid plasmas tekivad 2...5 tunni pärast. Neerufunktsiooni häire puhul on see pikem ning terminaalne neerupuudulikkusega haigetel kuni ligikaudu 20 tundi.

Diureetiline toime ilmneb 1...2 tunniga. Diureetiline toime kestab sõltuvalt annusest 1...12 tundi, antihüpertensiivne toime püsib kuni 24 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Loomuuringute tulemused on näidanud, et angiotensiini-konverteeriva ensüümi inhibiitorid omavad kahjulikku toimet loote arengu hilisstaadiumis, mille tulemuseks on loote surevus ja kaasasündinud

väärarengud, eriti kolju piirkonnas. Teatatud on ka fetotoksilisusest, emakasisesest kasvupeetusest ja avatud arterioosjuhast. Arenguhälbed on eeldatavasti osaliselt seotud AKE inhibiitorite otsese toimega loote reniin-angiotensiin-süsteemile ja osaliselt isheemiast, mis tuleneb emal tekkivast hüpotensioonist, platsentaarse vereringe vähenemisest ja loote hapniku/toitainetega varustatuse häiretest (vt lõik 4.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid (E 171)
Kollane raudoksiid (E 172)
Punane raudoksiid (E 172)
Eelželatiniseerituditärklis (maisi)
Kroskarmelloosnaatrium
Glütserooldibehenaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al blister
Pakendi suurused: 10, 14, 20, 30, 50, 60 ja 100 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

545607

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.04.2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021