

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zofistar HCT, 30 mg/12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 28,7 mg zofenopriili (30 mg kaltsiumzofenopriilina) ja 12,5 mg hüdroklorotiasiid.

INN. *Zofenoprilum, hydrochlorothiazidum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 56,20 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Pastellpunased, ümarad, kergelt kaksikkumerad 9 mm tabletid poolitusjoonega ühel küljel.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel zofenopriili monoterapia ei taga piisavat vererõhu langust.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Ravimi eraldi toimeainete (st zofenopriil ja hüdroklorotiasiid) annuste tiitrimine on soovitatav enne üleminekut fikseeritud annusega ravile.

Kui on kliiniliselt sobiv, võib kaaluda otsest üleminekut monoterapialt fikseeritud annusega kombinatsioonravile.

##### *Patsiendid, kellel ei esine vedeliku- või soolapuudust*

Tavaline annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

##### *Patsiendid, kelle esineb vedeliku- või soolapuudus*

Zofistar HCT kasutamine ei ole soovitatav.

##### *Eakad (üle 65-aastased)*

Normaalse kreatiniini kliirensiga eakatel ei ole vaja raviannuseid kohandada.

Langenud kreatiniini kliirensiga (vähem kui 45 ml/min) eakatel ei ole Zofistar HCT kasutamine soovitatav.

Kreatiniini kliirensit saab hinnata seerumi kreatiniini järgi, kasutades Cockroft-Gaulti valemit:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{vanus}) * \text{kehakaal (kg)}]}{72 * \text{seerumi Cr (mg/dl)}}$$

Selle valemi järgi saab arvutada kreatiniini kliirensi meestel. Naiste tulemuse saamiseks tuleb saadud väärtus korrutada 0,85.

#### *Lapsed*

Zofistar HCT ohutust ja efektiivsust lastel ja alla 18 aastastel noorukitel ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei ole kasutamine soovitatav.

#### *Neerukahjustus ja dialüüs*

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens > 45 ml/min) hüpertensiivsetel patsientidel võib kasutada Zofistar HCT samasugust annust üks kord ööpäevas kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 45 ml/min) patsientidel ei ole kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel on Zofistar HCT kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Hüpertensiooniga patsientidel, kes saavad iga päev dialüüsi, ei ole Zofistar HCT kasutamine soovitatav.

#### *Maksakahjustus*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, kes saavad ainult zofenopriili 30 mg annust, võib kasutada sama annustamisskeemi nagu normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Raske maksakahjustusega hüpertensiivsetele patsientidele on Zofistar HCT vastunäidustatud.

#### Manustamisviis

Zofistar HCT peab võtma üks kord ööpäevas koos toiduga või ilma.

Neelamise kergendamiseks võib tableti poolitada ja võtta pooled üksteise järel ettenähtud manustamisajal.

### **4.3 Vastunäidustused**

- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Ülitundlikkus zofenopriili või mõne teise AKE inhibiitori suhtes.
- Ülitundlikkus hüdroklorotiasiidi või mõne teise sulfoonamiidi suhtes.
- Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.
- Anamneesis angioneurootiline ödeem seoses varasema AKE inhibiitorite raviga.
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Zofistar HCT-ga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).
- Pärilik/idiopaatiline angioneurootiline ödeem.
- Raske maksakahjustus.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min).
- Kahepoolne neeruarteri stenoos või ühepoolne neeruarteri stenoos ühe toimiva neeruga patsientidel.
- Zofistar HCT samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

ZOFENOPRIIL

#### Hüpotensioon

Nagu teised AKE inhibiitorid ja diureetikumid, võib ka Zofistar HCT põhjustada tugevat vererõhu langust, eriti pärast esimese annuse võtmist, kuid sümptomaatilist hüpotensiooni esineb tüsistusteta hüpertensiivsetel patsientidel harva.

Suurema tõenäosusega tekib selline olukord patsientidel, kellel on tekkinud vedeliku- ja elektrolyütide sisalduse vähenemine ravi tagajärjel diureetikumidega, kes on piiratud soolasisaldusega dieedil, kes saavad dialüüsi, kellel esineb kõhulahtisus või oksendamine või kellel esineb raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamepuudulikkusega patsientidel kaasneva neerupuudulikkusega või ilma on täheldatud sümptomaatilist hüpotensiooni. Selle teke on tõenäolisem raskema südamepuudulikkusega patsientidel, mis kajastub lingudiureetikumide suurte annuste kasutamisenä, hüponatremiana või neerufunktsiooni kahjustusena.

Sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, eelistatult haiglas, väikeste annuste ja hoolika annuse tiitrimisega.

Kui võimalik, tuleb ravi diureetikumidega ajutiselt katkestada, kui alustatakse ravi Zofistar HCT-ga.

Samad kaalutlused kehtivad ka stenokardia või ajuveresoonkonna haigustega patsientide puhul, kellel liigne vererõhu langus võib viia müokardiinfarkti või insuldini.

Kui areneb hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavasse asendisse. Vedelikutaseme taastamine veenisiseses füsioloogilises soolalahuses manustamisega võib olla vajalik. Hüpotensiooni tekkimine algannuse manustamise järel ei välista järgnevat hoolikat annuse tiitrimist iga ravimi üksiku koostisosa suhtes, kui ravim osutus tõhusaks.

#### Renovaskulaarse hüpertensiooniga patsiendid

Raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk on suurenenud patsientidel, kellel esineb kahepoolne neeruarteri stenoos või ühe funktsioneeriva neeruga ühepoolne neeruarteri stenoos ja keda ravitakse AKE inhibiitoritega. Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks teguriks. Neerufunktsiooni langus võib ilmuda ainult kerge muutusena seerumi kreatiniinis ka nendel patsientidel, kellel esineb ühepoolne neeruarteri stenoos.

Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, väikese annusega, hoolika annuse tiitrimisega ja neerufunktsiooni jälgimisega.

#### Neerupuudulikkusega patsiendid

Ravi ajal tuleb neerufunktsiooni hoolikalt jälgida, kui seda peetakse asjakohaseks. On täheldatud neerupuudulikkuse seost AKE inhibiitoritega, peamiselt raske südamepuudulikkuse või kaasneva neeruhaigusega patsientidel, sealhulgas neeruarteri stenoos. Mõnedel patsientidel, kellel puudub eelnev neeruhaigus, on tekkinud vere urea- ja kreatiniinisalduse tõus, eriti siis, kui samal ajal manustatakse diureetikume. Vajalikuks võib osutada üksikute koostisosade annuste vähendamine. Soovituslik on tähelepanelikult jälgida neerufunktsiooni esimeste ravinädalate jooksul.

#### Patsiendid, kellele tehakse dialüüsi

Patsientidel, kellele tehakse dialüüsi suure läbilaskvusega polüakrüülnitriilist membraanidega (näit AN 69) ja kellele manustatakse AKE inhibiitoreid, võivad tekkida anafülaktoidsed reaktsioonid (nagu näo turse, nahaõhetus, hüpotensioon ja düspnoe) mõne minuti jooksul pärast hemodialüüsi alustamist. On soovitatav kasutada alternatiivseid membraane või muid antihüpertensiivseid ravimeid.

Zofenopriili efektiivsust hemodialüüsi saavatel südamelihase infarktiga patsientidel ei ole uuritud. Seetõttu ei tohi seda nendel patsientidel kasutada.

#### Patsiendid, kellele tehakse LDL-afereesi

Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid ja kellele tehakse LDL-afereesi dekstraansulfaadiga, võivad tekkida anafülaktoidsed reaktsioonid. Need sarnanevad nende reaktsioonidega, mis esinevad patsientidel, kellele tehakse hemodialüüsi suure läbilaskvusega membraanidega (vt eespool). Soovituslik on nendel patsientidel kasutada teisi antihüpertensiivsete ravimite klasse.

#### Anafülaktilised reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal või pärast putukahammustusi

Harva on AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel desensibiliseeriva ravi (nt kiletiivaliste mürgiga) ajal või pärast putukahammustust tekkinud eluohtlikud anafülaktoidsed reaktsioonid. Nendel patsientidel on selliseid reaktsioone võimalik vältida ajutise AKE inhibiitorite manustamise peatamisega, kuid

sümptomid taasilmnevad, kui esineb tahtmatu ravimi taasmanustamine. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik desensibiliseeriva raviga nende patsientide puhul, kes saavad ravi AKE inhibiitoritega.

#### Neerusiirdamine

Puudub kogemus Zofistar HCT manustamisel hiljuti neerusiirdamise läbinud patsientidele. Selle kasutamine transplantaadi saajal ei ole seetõttu soovitatav.

#### Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei toimi üldjuhul antihüpertensiivsed ravimid, mis toimivad reniini-angiotensiinisüsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole zofenopriili kasutamine soovitatav.

#### Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega ravitaval patsientidel võib tekkida näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepilu ja/või kõri angioödeem, mis esineb sagedamini esimestel ravinädalatel. Harvadel juhtudel võib tekkida raske angioödeem ka pikaajalise ravi järel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega. Ravi AKE inhibiitoritega tuleb kohe lõpetada ja asendada teiste antihüpertensiivsete ravimite klassidega.

Keelt, häälepilu või kõri haarav angioödeem võib lõppeda surmaga. Esmaabi anda kohese nahaaluse 1 : 1000 adrenaliinilahuse (0,3...0,5 ml) süstimisega või aeglase 1 mg/ml adrenaliini veenisisesega manustamisega (lahustada eeskirjade järgi) (ravi ei pea piirduma ainult sellega) ning hoolika EKG ja vererõhu jälgimisega. Patsient tuleb hospitaliseerida ja jälgida vähemalt 12...24 tundi ja teda ei tohi enne täielikku paranemist haiglast välja kirjutada.

Kui tekib ainult keele turse ilma respiratoorse distressita, võib patsient vajada jälgimist, sest ravi ainult antihistamiinikumide või kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Mustanahalistel angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutajatel on suurem angioödeemi esinemise risk.

Eelnev angioödeemi esinemine, mis ei ole seotud AKE inhibiitorite kasutamisega, võib suurendada angioödeemi tekkimise riski ravi määramisel AKE inhibiitoritega (vt lõik 4.3 Vastunäidustused).

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

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

#### Köha

Ravi ajal AKE inhibiitoritega võib tekkida kuiv, mitteproduktiivne köha, mis möödub ravi lõpetamisel. AKE inhibiitoritest tingitud köha tuleb käsitleda kui köha diferentsiaaldiagnoosi osa.

#### Maksapuudulikkus

Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise kollatõvega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ja võib (mõnikord) lõppeda surmaga. Selle sündroomi tekkemehhanism ei ole selge. Patsiendid, kellel tekib ravi ajal AKE inhibiitoritega kollatõbi või märgatav maksaensüümide aktiivsuse tõus, peavad lõpetama AKE inhibiitorite võtmise ja neid tuleb tähelepanelikult jälgida.

#### Seerumi kaaliumisisaldus

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeervad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse häirega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajad), kaaliumi säästvaid diureetikume, hepariini, trimetoprimi või kotrimoksasooli, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina, ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid.

AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

#### Reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (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.

#### Kirurgia/anesteesia

AKE inhibiitorid võivad ulatuslike operatsioonide või anesteesia läbiviimise ajal põhjustada patsiendil hüpotensiooni või isegi hüpotensiivset šokki, sest võivad blokeerida angiotensiin II teket, mis järgneb kompensatoorselt reniini vabanemisele. Kui ei ole võimalik loobuda AKE inhibiitorite kasutamisest, tuleb jälgida intravaskulaarset ja plasma mahtu.

#### Aordi ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolutakistusega patsientidel tuleb AKE inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik ning nende kasutamist tuleb vältida kardiogeense šoki ja hemodünaamiliselt olulise takistuse esinemise korral.

#### Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE inhibiitorite kasutamise korral on patsientidel esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Neutropeenia tekkerisk näib olevat sõltuv annusest ja ravimi tüübist ning on sõltuv patsiendi kliinilisest seisundist. Seda on harva täheldatud tüsistusteta patsientidel, kuid võib tekkida mõningase neerukahjustuse esinemise korral, eriti kui see on seotud vaskulaarse kollageenhaigusega, nagu süsteemne erütematoosne luupus, sklerodermia ja ravi immunosuppressantide, allopurinooli, prokaiinamiidiga või nende tegurite koosmõjul. Mõnedel patsientidel tekkisid tõsised infektsioonid, mis üksikutel juhtudel ei allunud intensiivsele ravile antibiootikumidega.

Kui nendel patsientidel kasutatakse zofenopriili, on soovitatav enne ravi algust, kolme esimese ravikuu jooksul iga 2 nädala tagant ning seejärel perioodiliselt hinnata valgete vereliblede arvu ja nende diferentsiaalseid tüüpe. Ravi ajal tuleb kõiki patsiente juhendada teatama igast infektsiooni sümptomist (nt kurguvalu, palavik) ja vajaduse korral tuleb läbi viia diferentsiaalne valgete vereliblede arvu määramine. Neutropeenia (neutrofiile vähem kui  $1000/\text{mm}^3$ ) esinemise või kahtluse korral tuleb ravi zofenopriili ja teiste samal ajal kasutatavate ravimitega (vt lõik 4.5) lõpetada. AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamisel sümptomid mööduvad.

#### Psoriaas

Psoriaasiga patsientidel tuleb AKE inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

#### Proteinuuria

Proteinuuria võib tekkida eeskätt patsientidel, kellel esineb neerufunktsiooni kahjustus või kes saavad suhteliselt suuri AKE inhibiitorite annuseid. Eelneva neeruhaigusega patsientidel tuleb teha valgu hindamine (ribatest esmasest hommikusest uriinist) enne ravi algust ja seejärel perioodiliselt.

#### Diabeediga patsiendid

Diabeetikutel, kes tarvitavad suukaudseid diabeedivastaseid ravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitorite manustamise esimese kuu jooksul jälgida hoolikalt vere glükoosisisaldust (vt lõik 4.5).

#### Liitium

Liitiumi ja Zofistar HCT koosmanustamine ei ole üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.5).

### Etnilised erinevused

Nagu teised angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, võib ka zofenopriil olla vähem efektiivne mustanahalistel inimestel.

Mustanahalistel patsientidel, kes kasutavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid, on suurem angioödeemi esinemise risk.

### Rasedus

AKE inhibiitorite kasutamist ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi AKE inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil raseduse ajal kasutamiseks on tõestatud. Kui rasedus on tuvastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

## HÜDROKLOTIASIID

### Neerukahjustus

Neeruhaigusega patsientidel võivad tiasiidid põhjustada asoteemiat. Halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel võivad areneda toimeaine kumulatiivsed toimed. Kui neerukahjustus progresseerub, millele viitab mittevulgulise lämmastiku taseme tõus, tuleb vajaduse korral ravi üle vaadata ja kaaluda vajadust lõpetada ravi diureetikumidega.

### Maksakahjustus

Halvenenud maksafunktsiooniga või progresseeruva maksahaigusega patsientidel tuleb tiasiide kasutada ettevaatusega, sest ka väiksed muutused vedeliku ja elektrolüütide tasakaalus võivad esile kutsuda maksakooma.

### Metaboolsed ja endokriinsed toimed

Ravi tiasiiddiureetikumidega võib halvendada glükoositaluvust. Võib tekkida vajadus insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste ravimite annuste kohandamiseks (vt lõik 4.5). Latentne *diabetes mellitus* võib ravi ajal tiasiiddiureetikumidega manifesteeruda.

Kolesterooli- ja triglütseriidide taseme tõusu on seostatud tiasiiddiureetikumide manustamisega. Mõnedel patsientidel võib ravi tiasiididega kutsuda esile hüperurikeemia ja/või podagra.

### Elektrolüütide tasakaalu häired

Nagu iga diureetikumravi saaval patsiendil, tuleb sobivate ajavahemike järel määrata seerumis elektrolüütide sisaldus.

Tiasiidid, sealhulgas hüdroklorotiasiid, võivad põhjustada vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häireid (hüpokaleemia, hüponatreemia ja hüpokloreemiline alkaloos). Vedeliku või elektrolüütide tasakaalu häire ohumärkideks on suukuivus, janu, nõrkus, letargia, unisus, rahutus, lihasvalu või -krambid, lihasväsimus, hüpotensioon, oliguuria, tahhükardia ja seedetrakti häired, nagu iiveldus või oksendamine.

Kuigi tiasiiddiureetikumide kasutamine võib põhjustada hüpokaleemiat, siis samaaegne ravi zofenopriiliga võib vähendada diureetikumide kasutamisest tingitud hüpokaleemiat. Hüpokaleemia risk on suurem maksatsirroosiga patsientidel, kiirenenud diureesiga patsientidel, patsientidel, kellel esineb elektrolüütide suukaudne ebapiisav tarvitamine, ja patsientidel, kes saavad samal ajal ravi kortikosteroidide või AKTH-ga (vt lõik 4.5).

Kuuma ilmaga võib tursetega patsientidel tekkida lahjenduslik hüponatreemia. Kloriidivaegus on tavaliselt kerge ega vaja ravi.

Tiasiidid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada perioodilist ning kergelt kaltsiumisisalduse suurenemist seerumis ka teadaolevate kaltsiumi ainevahetushäirete puudumisel. Väljendunud hüperkalteemia võib viidata varjatud hüperparatüreoidismile. Enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni kontrollimist tuleb tiasiidide manustamise lõpetada.

On näidatud, et tiasiidid suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mis võib põhjustada hüpomagneesemiat.

### Erütematoosne luupus

Tiasiidide kasutamisel on täheldatud süsteemse erütematoosse luupuse ägenemist või aktiveerumist.

### 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 soovitava 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 hüdroklorotiasiidi ravi jätkamist hoolikalt kaaluma (vt ka lõik 4.8).

### Dopingutest

Selles ravimis sisalduv hüdroklorotiasiid võib anda positiivse tulemuse dopingutestis.

### Muu

Ülitundlikkusreaktsioonid võivad tekkida nii patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allergiat või bronhiaalastmat kui ka selle puudumisel.

Tiasiiddiureetikumide kasutamisel on kirjeldatud valgustundlikkust (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal tekib valgustundlikkus, on soovitatav ravi lõpetada. Kui on näidustatud diureetikumide taaskasutamine, on soovitatav kehapiirkondi kaitsta päikese- või kunstliku UVA-kiirguse eest.

## ZOFENOPRIILI/HÜDROKLOTIASIIDI KOMBINATSIOON

Lisaks ühe toimeaine kasutamise hoiatustele tuleb jälgida järgmist.

### Rasedus

Zofistar HCT kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.6).

### Neerupuudulikkusega patsiendid

Pidades silmas zofenopriili ja hüdroklorotiasiidi kasutamise mõju neerukahjustusega patsientidele, ei tohi Zofistar HCT manustada mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsientidele (kreatiniini kliirens < 45 ml/min).

### Hüpokaleemia risk

AKE inhibiitorite kombineerimine tiasiiddiureetikumidega ei välista hüpokaleemia teket. Seerumi kaaliumitaset tuleb regulaarselt kontrollida.

### Galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit, glükoosi-galaktoosi imendumishäire

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

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

### ZOFENOPRIIL

#### *Ravimid, mis suurendavad angioödeemi tekkimise riski*

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

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

### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

*Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad või teised seerumi kaaliumisisaldust suurendavad ained*

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel zofenopriiliga 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 zofenopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole zofenopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

*AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või aliskireen*

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi (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 monoteraapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

*Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)*

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega võib ravi alustamisel zofenopriiliga põhjustada vedelikupuudust ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4). Hüpotensiivseid toimeid saab vähendada diureetikumravi ärajätmisega, suurendades vedeliku või soola tarbimist või alustades ravi zofenopriiliga väikeste annustega.

*Anestesioloogias kasutatavad ravimid*

AKE inhibiitorid võivad suurendada anestesioloogias kasutatavate teatavate ravimite hüpotensiivset toimet.

*Narkootilised ained/tritsüklilised antidepressandid/ antipsühhootikumid/barbituraadid*

Võib tekkida posturaalne hüpotensioon.

*Teised antihüpertensiivsed ained (nt beetablokaatorid, alfablokaatorid, kaltsiumi antagonistid)*

Võib esineda aditiivne või võimenduv hüpotensiivne toime. Ettevaatlikult tuleb kasutada nitroglütseriini ja teisi nitraate või teisi vasodilataatoreid.

*Tsimetidiin*

Hüpotensiivne toime võib suurened.

*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.

*Allopurinool, prokaiinamiid, süsteemsed kortikosteroidid, tsütostaatilised või immunosupresseerivad ravimid*

Samaaegne AKE inhibiitorite kasutamine võib suurendada ülitundlikkusreaktsioonide tekkeriski. Andmed teiste AKE inhibiitorite samaaegse kasutamise kohta näitavad leukopeenia suurenenud riski.

*Diabeedivastased ravimid*

Harva võivad AKE inhibiitorid võimendada insuliini ja suukaudsete diabeedivastaste ravimite, nagu sulfonüüluurea, vere glükoosisisaldust langetavat toimet diabeetikutel. Sellisel juhul võib olla vajalik kooskasutamisel AKE-inhibiitoritega vähendada diabeedivastaste ravimite annust.

#### *Hemodialüüs suure läbilaskvusega dialüüsimembraanidega*

Samaaegne AKE inhibiitorite kasutamine suurendab anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeriski.

#### *Sümpatomimeetikumid*

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet; patsienti tuleb hoolikalt jälgida, et kinnitada soovitud toime saavutamist.

#### *Antatsiidid*

Antatsiidid vähendavad AKE inhibiitorite biosaadavust.

#### *Toit*

Võib väheneda zofenopriili imendumise kiirus, kuid mitte imendumise ulatus.

#### *Kuld*

AKE inhibiitorite kasutamisel on sagedamini kirjeldatud nitritoidreaktsioonide (vasodilatatsiooni sümptomid, sealhulgas nahaõhetus, iiveldus, pearinglus ja hüpotensioon, mis võib olla väga raske) teket süstitavate kullapreparaatide (nt naatriumaurotiomalaat) kasutamise järel.

#### Lisateave

#### *CYP ensüümid*

Kliinilised andmed zofenopriili ja teiste CYP ensüümide poolt metaboliseeritavate ainete koostoimete kohta puuduvad. *In vitro* metaboolsed uuringud ei näita zofenopriili ja teiste CYP ensüümide poolt metaboliseeritavate toimeainete võimalikke koostoimeid.

## HÜDROKLOOROTIASIID

### Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

#### *Kolestüramiin ja kolestipoolvaigud*

Anioonsedioonivahetusvaigud võivad kahjustada hüdroklorotiasiidi imendumist. Kolestüramiini või kolestipoolvaikude üksikannused seovad hüdroklorotiasiidi ning vähendavad tema imendumist seedetraktist vastavalt 85% ja 43%.

Sulfoonamiiddiureetikume tuleb võtta vähemalt üks tund enne või 4...6 tundi pärast nende ravimite kasutamist.

#### *Kortikosteroidid, AKTH, amfoteritsiin B (parenteraalne), karbenoksoloon, stimuleerivad lahtistid*

Samaaegsel manustamisel hüdroklorotiasiidiga võib tekkida intensiivistunud elektrolüütide kaotus, eriti hüpokaleemia.

#### *Kaltsiumisoolad*

Tiasiiddiureetikumidega samaaegsel manustamisel võib tekkida seerumi suurenenud kaltsiumisisaldus vähenenud eritumise tõttu.

#### *Südameglükosiidid*

Tiasiididest tingitud hüpokaleemia või hüpomagneseemia soodustab digitaalisest tingitud südamerütmihäirete esinemist.

#### *Ravimid, mis on seotud torsade de pointes'i tekkega*

Hüpokaleemia riski tõttu tuleb olla ettevaatlik hüdroklorotiasiidi koosmanustamisel ravimitega, mis on seotud torsade de pointes'i tüüpi rütmihäiretega, nagu mõned antiarütmikumid, mõned antipsühhootikumid ja teised ravimid, mis kutsuvad esile torsade de pointes'i tekke.

#### *Katehhoolumiinid (nt adrenaliin)*

Võimalik vähenenud vastus katehhoolumiinidele, kuid puuduvad piisavad andmed samaaegse hüdroklorotiasiidi kasutamise välistamiseks.

#### *Mittedepolariseerivad skeletilihaste lõõgastid (nt tubokurariin)*

Hüdroklorotiasiidiga koosmanustamisel on võimalik suurenenud vastus lihaslõõgastitele.

#### *Amantadiin*

Tiasiidid võivad suurendada amantadiini kõrvaltoimete esinemist.

#### *Podagra ravimid (probenetsiid, sulfiinpürasoon, allopurinool)*

Urikosuuriliste ravimite annuse kohandamine võib olla vajalik, sest hüdroklorotiasiid võib suurendada kusihappe sisaldust seerumis. Vajalikuks võib osutada probenetsiidi või sulfiinpürasooni annuse suurendamine. Tiasiiddiureetikumide koosmanustamine võib suurendada allopurinooli suhtes tekkivate ülitundlikkusreaktsioonide esinemist.

#### Lisateave

Koostoimed laboratoorses analüüsis: tiasiidide toime tõttu kaltsiumi metabolismile võivad tiasiidid segada kõrvalkilpnäärme funktsiooni määramist.

### ZOFENOPRIILI/HÜDROKLOOROTIASIIDI KOMBINATSIOON

Lisaks koostoimetele, mis on seotud üksikute koostisosade kasutamisega, tuleb jälgida järgmist.

#### Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

#### *Liitium*

Tiasiiddiureetikumide samaaegne kasutamine võib suurendada liitiumi toksilisuse riski ja võimendada juba esinevat liitiumi toksilisuse riski koosmanustamisel AKE inhibiitoritega.

Seetõttu ei ole Zofistar HCT kasutamine koos liitiumiga soovitatav, kuid koosmanustamise vajalikkuse korral tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumitaset.

#### *Kliiniline biokeemia*

Tiasiidid võivad langetada seerumi PBI (*Protein Bound Iodine*, valguga seotud jood) taset kilpnäärme häire sümptomiteta.

#### Samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik

#### *Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sealhulgas atsetüülsalitsüülhape $\geq 3$ g ööpäevas)*

Mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) manustamine võib vähendada AKE inhibiitorite ja diureetikumide antihüpertensiivset toimet. On kirjeldatud, et MSPVA-del ja AKE inhibiitoritel on aditiivne toime seerumi kaaliumitaseme tõusule, samas võib neerufunktsioon halveneda. Need toimed on põhimõtteliselt pöörduvad ja tekivad eelkõige neerufunktsiooni häirega patsientidel. Harva võib tekkida äge neerupuudulikkus, eriti patsientidel, kellel on neerufunktsioon häiritud, nagu eakad või dehüdratsiooniga patsiendid.

#### *Alkohol*

Alkohol suurendab AKE inhibiitorite ja hüdroklorotiasiidi hüpotensiivset toimet.

#### *Trimetoprim*

AKE inhibiitorite ja tiasiidide koosmanustamine trimetoprimiga suurendab hüperkaleemia riski.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

#### *Zofenopriil ja hüdroklorotiasiid*

Arvestades selle preparaadi üksikute koostisosade toimeid rasedusele, ei ole Zofistar HCT kasutamine raseduse esimese trimestri ajal soovitatav (vt lõik 4.4). Zofistar HCT kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Zofenopriil*

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimese trimestri ajal ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid AKE inhibiitorite kasutamise teratogeensuse riskist raseduse esimesel trimestril ei ole veenvad, kuid ei saa välistada vähest riski suurenemist. Kui ravi AKE inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille ohutusprofiil rasedusele on tõestatud. Kui rasedus on tuvastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja alustada alternatiivse raviga.

Ravi AKE inhibiitoritega raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal põhjustab inimese fetotoksilisust (halvenenud neerufunktsioon, lootevee vähesus, kolju luustumise pidurdumine) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui raseduse teisest trimestrist alates on kasutatud AKE inhibiitoreid, on soovitatav loote neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringuga. Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### *Hüdroklorotiasiid*

Andmed hüdroklorotiasiidi kasutamise kohta raseduse, eriti esimese trimestri ajal, on piiratud. Loomkatsete andmed on piiratud.

Hüdroklorotiasiid läbib platsentat. Hüdroklorotiasiidi farmakoloogilise toime põhjal võib tema kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal häirida loote-platsenta perfusiooni ning võib lootel ja vastsündinul põhjustada selliseid toimeid, nagu ikterus, elektrolüütide tasakaalu häired ja trombotsütopeenia.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedusega kaasnevate tursete, hüpertensiooni või preeklampsia korral, sest see võib põhjustada plasma mahu vähenemist ja platsenta hüpoperfusiooni, kuid samas ei toimi piisavalt soodsalt ema haigusseisundile.

Hüdroklorotiasiidi ei tohi kasutada rasedatel naistel essentsiaalse hüpertensiooni korral, välja arvatud juhul, kui muu ravi ei ole kohaldatav.

#### Imetamine

Kuna puudub teave Zofistar HCT kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole Zofistar HCT kasutamine soovitatav ja eelistada tuleb alternatiivseid ravimeid, millel on paremini tõestatud ohutusprofiil rinnaga toitmise ajal, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegselt sündinud last.

#### *Hüdroklorotiasiid*

Hüdroklorotiasiid eritub väikeses koguses rinnapiima. Suurtes annustes tiasiidid, põhjustades suurenenud diureesi, võivad piimaproduktiooni vähendada. Zofistar HCT kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav. Kui Zofistar HCT-d kasutatakse imetamise ajal, tuleb annuseid hoida nii väikestena kui võimalik.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Autojuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb meeles pidada, et vahel võib tekkida unisus, pearinglus või väsimus.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kontrollitud kliinilistes uuringutes 597 patsiendil, kes said randomiseeritult zofenopriili ja hüdroklorotiasiidi, ei leitud ainult sellele kombinatsioonile iseloomulikke kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on ainult sellised, mida on eelnevalt kirjeldatud kaltsiumzofenopriili või hüdroklorotiasiidi eraldi kasutamisel. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei näidanud seost patsientide sooga vanusega.

### Tabel loetletud kõrvaltoimetega

Alljärgnev tabel näitab kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimeid, mis on vähemalt tõenäoliselt-võimalikult seotud zofenopriili/hüdroklorotiasiidi 30 mg/12,5 mg kasutamisega. Need on loetletud organsüsteemide kaupa ja järjestatud esinemissageduse alusel, kasutades järgnevat jaotust: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon	Aeg-ajalt
	Bronhiit	Aeg-ajalt
	Farüngiit	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkolesteroleemia	Aeg-ajalt
	Hüperglükeemia	Aeg-ajalt
	Hüperlipideemia	Aeg-ajalt
	Hüpokaleemia	Aeg-ajalt
	Hüperkaleemia	Aeg-ajalt
	Hüperurikeemia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
	Unisus	Aeg-ajalt
	Sünkoop	Aeg-ajalt
	Hüpertooniam	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt
Südame häired	Stenokardia	Aeg-ajalt
	Kodade virvendus	Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt	Aeg-ajalt
	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Aeg-ajalt
	Hüpotensioon	Aeg-ajalt
	Hüpertensioon	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kõha	Sage
	Düspnoe	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Iiveldus	Aeg-ajalt
	Düspepsia	Aeg-ajalt
	Gastriit	Aeg-ajalt
	Gingiviit	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt
	Kõhuvalu	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Angioödeem	Aeg-ajalt

	Psoriaas	Aeg-ajalt
	Akne	Aeg-ajalt
	Nahakuivus	Aeg-ajalt
	Pruuritus	Aeg-ajalt
	Urtikaaria	Aeg-ajalt
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Polüuuria	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Aeg-ajalt
	Gripilaadne haigus	Aeg-ajalt
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektsioonihäired	Aeg-ajalt
Uuringud	Kreatiniini suurenemine	Aeg-ajalt
	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides	Aeg-ajalt

#### Lisateave üksikute koostisosade kohta

Monoteraapiana manustatavate üksikute koostisosade kõrvaltoimed võivad ilmned ka ravil ajal Zofistar HCT-ga.

#### ZOFENOPRIIL

Kõige sagedamad AKE inhibiitorite kõrvaltoimed, mis ilmsid zofenopriiliga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes olid järgmised:

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
	Oksendamine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage
	Asteenia	Aeg-ajalt

Järgnevaid kõrvaltoimeid on seostatud raviga AKE inhibiitoritega.

#### ***Vere ja lümfisüsteemi häired***

Mõnel patsiendil võivad tekkida agranulotsütoos ja pantsütopeenia.

On näidatud hemolüütilise aneemia esinemist glükoos-6-fosfaatdehüdrogenaasi defitsiidiga patsientidel.

### ***Endokriinsüsteemi häired***

Teadmata: antidiureetilise hormooni sekretsiooni häired.

### ***Ainevahetus- ja toitumishäired***

Väga harv: hüpoplükeemia.

### ***Psühhiaatrilised häired***

Harv: depressioon, meeleolu muutused, unehäired, segasusseisundid.

### ***Närvisüsteemi häired***

Aeg-ajalt: paresteesia, maitsetundlikkuse häired, tasakaaluhäired.

### ***Silma kahjustused***

Harv: ähmane nägemine.

### ***Kõrva ja labürindi kahjustused***

Harv: tinnitus.

### ***Südame häired***

Seoses hüpotensiooni tekkimisega on AKE inhibiitorite kasutamisel kirjeldatud tahhükardia, palpitatsioonide, rütmihäirete, stenokardia, müokardiinfarkti üksikjuhte.

### ***Vaskulaarsed häired***

Pärast ravi alustamist või annuse suurendamist on tekkinud raske hüpotensioon. Need tekivad eriti teatud riskirühmades (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“). Seoses hüpotensiooniga tekivad sellised sümptomid, nagu pearinglus, nõrkustunne, nägemishäired, harva ka teadvushäired (sünkoop).

Harva tekib nahaõhetus.

### ***Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired***

Harva on teatatud düspnoest, sinusiidist, riniidist, glossiidist, bronhiidist ja bronhospasmist. AKE inhibiitoreid on seostatud väikeses patsientide rühmas angioneurootilise ödeemi algusega näos ja orofarüంగాalsetes kudedes. Üksikjuhtudel on ülemisi hingamisteid hõlmav angioneurootiline ödeem põhjustanud surmaga lõppeva hingamisteede obstruktsiooni.

### ***Seedetrakti häired***

Aeg-ajalt võib tekkida kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus ja suukuivus.

AKE inhibiitoritega on seostatud pankreatiidi ja iileuse üksikjuhte.

Väga harva tekib peensoole angioödeem.

### ***Maksa ja sapiteede häired***

AKE inhibiitoritega on seostatud kolestaatilise kollatõve ja hepatiidi üksikjuhte.

### ***Naha ja nahaaluskoe kahjustused***

Aeg-ajalt võivad tekkida allergilised ja ülitundlikkusreaktsioonid, nagu kihelus, urtikaaria, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, psoriaasilaadne punetus, alopeetsia.

Sellega võib kaasneda palavik, müalgia, artralgia, eosinofiilia ja/või ANA-tiitri tõus.

Harva tekib liighigistamine.

### ***Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused***

Aeg-ajalt võib tekkida müalgia.

### ***Neerude ja kuseteede häired***

Võib tekkida või süveneda neerupuudulikkus. On näidatud ägeda neerupuudulikkuse teket (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“).

Harva tekivad urineerimishäired.

### ***Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired***

Harv: erektsioonihäired.

### ***Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid***

Väga harv: perifeerne turse ja rinnavalgu.

### ***Uuringud***

Tekkida võivad ravimi kasutamise lõpetamisel pöörduv vere urea- ja kreatiniinitaseme tõus, eriti neerupuudulikkuse, raske südamepuudulikkuse ja renovaskulaarse hüpertensiooni esinemisel.

Mõnel patsiendil on täheldatud hemoglobiini-, hematokriti, trombotsüütide ja valgeliblede taseme langust.

On näidatud ka seerumi maksaensüümide ja bilirubiinitaseme tõusu.

## **HÜDROKLOROTIASIID**

Järgnevad kõrvaltoimed esinevad ainult hüdroklorotiasiidi kasutamisel.

### ***Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)***

Esinemissagedus „teadmata“: Mitte-melanoomne nahavähk (basaalrakk-kartsinoom ja lamerakk-kartsinoom).

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).

### ***Vere ja lümfisüsteemi häired***

Leukopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia, luuüdi kahjustus.

### ***Immuunsüsteemi häired***

Anafülaktiline reaktsioon.

### ***Ainevahetus- ja toitumishäired***

Anoreksia, dehüdratsioon, podagra, suhkurtõbi, metaboolne alkaloos, hüperurikeemia, elektrolüütide tasakaalu häired (sealhulgas hüponatreemia, hüpokaleemia, hüpomagneseemia, hüpokloreemia, hüperkaltseemia), hüperglükeemia, hüpermülaseemia.

### ***Psühhiaatrilised häired***

Apaatia, segasusseisund, depressioon, närvilisus, rahutus, unehäired.

### ***Närvisüsteemi häired***

Krambid, teadvuse hägustumine, kooma, peavalu, pearinglus, paresteesia, parees.

### ***Silma kahjustused***

Ksantopsia, hägune nägemine, müopia (süvenemine), vähenenud pisaravool.

### ***Kõrva ja labürindi kahjustused***

Peapööritus.

### ***Südame häired***

Rütmihäired, palpitatsioonid.

### ***Vaskulaarsed häired***

Ortostaatiline hüpotensioon, tromboos, embolism, šokk.

### ***Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired***

Pneumoniit, interstitsiaalne kopsuhaigus, kopsuturse.

### ***Seedetrakti häired***

Suukuivus, iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu, paralüütiline iileus, kõhupuhitus, süljenäärme põletik, pankreatiit.

### ***Maksa ja sapiteede häired***

Kolestaatiline kollatõbi, koletsüstiit.

### ***Naha ja nahaaluskoe kahjustused***

Kihelus, purpur, urtikaaria, valgustundlikkusreaktsioonid, lööve, erütematoosse luupuse nahavorm, nekrootiline vaskuliit, toksiline epidermise nekrolüüs.

### ***Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused***

Lihasspasmid, müalgia.

### ***Neerude ja kuseteede häired***

Neerukahjustus, äge neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, glükosuuria.

### ***Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired***

Erektsioonihäire.

### ***Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid***

Asteenia, pürektsia, nõrkus, janu.

### ***Uuringud***

Muutused elektrokardiogrammis, vere kolesterooli- ja triglütseriidide taseme tõus.

### **Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine**

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise sümptomid on raske hüpotensioon, šokk, stuupor, bradükardia, elektrolüütide taseme häired ja neerupuudulikkus.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Pärast üleannuse võtmist tuleb patsiente hoolikalt jälgida, soovitatavalt intensiivravis. Sageli tuleb jälgida elektrolüütide ja kreatiniinitaset seerumis. Ravimeetmed sõltuvad sümptomite iseloomust ja raskusest. Kui manustamine on hiljutine, võib teha maoloputust, manustada adsorbente ja naatriumsulfaati, et vähendada imendumist. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient asetada šokiasendisse ja kaaluda vedeliku mahu suurendajate ja/või angiotensiin II kasutamist. Bradükardiat või ulatuslikke vagaalseid reaktsioone tuleb ravida atropiini manustamisega. Võib kaaluda südamestimulaatori kasutamist. AKE inhibiitoreid saab vereringest eemaldada hemodialüüsiga. Vältida tuleb suure läbilaskvusega polüakrüülnitriilist membraanide kasutamist.

Hüdroklorotiasiidi üleannustamisega kaasneb elektrolüütide vähenemine (hüpokaleemia, hüpokloreemia) ja dehüdratsioon, mis tuleneb ülemäärasest diureesist. Üleannustamise kõige tavalisemad sümptomid on iiveldus ja unisus. Hüpokaleemia võib põhjustada lihasspasmide teket ja/või süvendada südame rütmihäireid, mis on seotud samaaegse digitaalsete glükosiidide või teatud antiarütmiliste ravimite kasutamisega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja diureetikumid  
ATC-kood: C09BA15

## ZOFENOPRIILI/HÜDROKLOROTIASIIDI KOMBINATSIOON

Zofistar HCT on fikseeritud annusega ravim, mis sisaldab zofenopriili, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit, ja tiasiiddiureetikumi hüdroklorotiasiidi. Mõlemal koostisosal on üksteist täiendavad toimemehhanismid ja neil on aditiivne antihüpertensiivne toime.

Zofenopriil on sulfhüdrüül AKE inhibiitor, mis on võimeline blokeerima ensüümi, mis konverteerib angiotensiin I vasokonstriktorseks peptiidiks angiotensiin II-ks, see viib vasopressoorse aktiivsuse vähenemise ja vähenenud aldosterooni sekretsioonini. Viimati nimetatud vähenemine võib põhjustada seerumi kaaliumitaseme tõusu koos naatriumi- ja vedelikukaoga. Angiotensiin II negatiivse tagasiside katkestamine reniini sekretsioonile põhjustab plasma reniini aktiivsuse suurenemist. Zofenopriili vererõhku langetavaks mehhanismiks loetakse peamiselt reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi mahasurumist. AKE on identne kininaas II, s.o ensüümiga, mis lammutab bradükiniini. See omakorda on tugev vasodilatatoorne peptiid, millel on oluline osa AKE inhibiitorite ravitoimes.

Hüdroklorotiasiid on diureetikum ja antihüpertensiivne aine. See mõjutab elektrolüütide tagasiimendumise mehhanismi distaalsetes neerutoruketes. Hüdroklorotiasiid suurendab naatriumi ja kloriidi eritumist ekvivalentsetes hulkades. Natriureesiga võib kaasned a kaaliumi ja bikarbonaatide mõningane kadu. Eeldatavasti takistab zofenopriili samaaegne manustamine reniini-angiotensiini-aldosteroonisüsteemi blokeerimise kaudu diureetikumide kasutamisest tingitud kaaliumikadu. Hüdroklorotiasiididega algab diurees 2 tunniga, saavutab maksimumi ligikaudu 4 tunniga ja kestab ligikaudu 6...12 tundi.

### Muu teave

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *Tel*misartan *Al*one 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 südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna 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 südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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.

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 basaalarakk-kartsinoomi juhtu ja 8629 lamerakk-kartsinoomi juhtu, mis olid sobitatud vastavalt 1 430 833 ja 172 462 kontroll-isikuga. Hüdroklorotiasiidi suure kasutatud koguanne (kumulatiivne annus  $\geq 50\,000$  mg) kohandatud šansside suhe basaalarakk-kartsinoomi tekkeks oli 1,29 (95% usaldusvahemik: 1,23...1,35) ja lamerakk-kartsinoomi tekkeks oli 3,98 (95% usaldusvahemik: 3,68...4,31). Nii basaalarakk-kartsinoomi 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).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Zofenopriili ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei oma toimet või omab vähest toimet mõlema toimeaine biosaadavusele. Kombineeritud tablett on bioekvivalentne samal ajal eraldi manustatavate üksikute koostisosadega.

### ZOFENOPRIIL

Zofenopriil on eelravim, samas aktiivne inhibiitor on sulfhüdrüülne ühend zofenopriilaat, mis saadakse tioestri hüdrolüüsil.

#### Imendumine

Suukaudse manustamise korral imendub zofenopriil kiiresti ja täielikult ning muutub peaaegu täielikult zofenopriilaadiks, mis saavutab veres maksimumtaseme 1,5 tunniga pärast zofenopriili suukaudset manustamist. Üksikannuse kineetika on lineaarne annusevahemikus 10...80 mg zofenopriili ja kuhjumist ei toimu 15...60 mg zofenopriili manustamisel 3 nädala jooksul. Toidu leidumine seedetraktis vähendab imendumise kiirust, kuid mitte ulatust. Zofenopriilaadi AUC on nii tühja kui ka täis kõhuga peaaegu identne.

#### Jaotumine

Ligikaudu 88% tsirkuleerivast radioaktiivsusest, mõõdetuna *ex vivo* pärast radioaktiivselt märgistatud zofenopriili annuse manustamist, on seotud plasmavalkudega. Püsikontsentratsiooni jaotusruumala on 96 liitrit.

#### Biotransformatsioon

Pärast radioaktiivselt märgistatud zofenopriili annuse manustamist tuvastati inimese uriinist kaheksa metaboliiti, mis moodustavad 76% uriini radioaktiivsusest. Peamine metaboliit on zofenopriilaat (22%), mis metaboliseeritakse erinevate radade kaudu, sealhulgas konjugeerimine glükuroniididega (17%), tsüklite moodustamine ja konjugeerimine glükuroniididega (13%), konjugeerimine tsüsteiiniga (9%) ja tioolrühma S-metüülimine (8%).

#### Eritumine

Intravenoosselt manustatud radioaktiivselt märgistatud zofenopriilaat eritub uriiniga (76%) ja roojaga (16%), samas kui suu kaudu manustatud radioaktiivselt märgistatud zofenopriilist on 69% radioaktiivsusest tuvastatav uriinis ja 26% roojas. See viitab kahesugusele eritumisviisile (neerud ja maks). Pärast suukaudset zofenopriili manustamist on zofenopriilaadi poolestusaeg 5,5 tundi ja totaalne kliirens 1300 ml/min.

#### Farmakokineetika erirühmades

##### *Farmakokineetika eakatel*

Normaalse neerufunktsiooni korral ei ole eakatel annuse kohandamine vajalik.

##### *Farmakokineetika neerufunktsiooni häirete korral*

Radioaktiivselt märgistatud zofenopriili suukaudse manustamise järel ja põhinedes zofenopriilaadisisalduse mõõtmise peamiste farmakokineetiliste parameetrite võrdlemisel, on kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens > 45 ja < 90 ml/min) zofenopriili eritumine kehast samaväärne nagu tervetel isikutel (kreatiniini kliirens > 90 ml/min).

Keskmise kuni raske neerukahjustusega patsientidel (7...44 ml/min) on eritumiskiirus vähenenud ligikaudu 50% normaalsest.

Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel, kellele tehakse hemo- ja peritoneaaldialüüsi, on eritumiskiirus vähenenud ligikaudu 25% normaalsest.

#### *Farmakokineetika maksafunktsiooni häirete korral*

Kerge kuni keskmise maksafunktsiooni häiretega patsientidel, kellele manustati üksikannus radioaktiivselt märgistatud zofenopriili, on  $C_{\max}$ -i ja  $T_{\max}$ -i väärtused sarnased tervetel isikutel esinevate väärtustega. Kuid AUC väärtused tsirroosiga patsientidel olid kaks korda suuremad kui tervetel isikutel, mis näitab, et zofenopriili algannus kerge kuni keskmise maksafunktsiooni häiretega patsientidel peab olema pool sellest, mis on normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Puuduvad farmakokineetilised andmed zofenopriili ja zofenopriilaadi kohta raske maksafunktsiooniga patsientidel, seetõttu on zofenopriil neil vastunäidustatud.

## HÜDROKLOROTIASIID

### Imendumine

Suukaudse manustamise järel imendub hüdroklorotiasiid hästi (65...75%). Plasmakontsentratsioonid on manustatud annusest lineaarses sõltuvuses. Hüdroklorotiasiidi imendumine sõltub seedetrakti läbimise ajast ja suureneb, kui seedetrakti läbimise aeg on pikenenud, näiteks koos toiduga manustamisega. Kui plasmakontsentratsiooni on jälgitud vähemalt 24 tundi, varieerub plasma poolestusaeg 5,6 ja 14,8 tunni vahel ning maksimaalne plasmakontsentratsioon oli jälgitav 1 ja 5 tunni vahel pärast manustamist.

### Jaotumine

Tiasiidid jaotuvad laialdaselt kehavedelikes ja on suures ulatuses (92%) seotud vereplasma valkudega, eriti albumiiniga, kõige tugevamalt on seotud asendus derivaatide molekulid. Selle tulemuseks on madalam renaalne kliirens kui varasematel ühenditel ja pikem toimeaeg. Seost hüdroklorotiasiidi plasmakontsentratsiooni ja vererõhu languse ulatuse vahel ei ole näidatud.

### Eritumine

Hüdroklorotiasiid eritub peamiselt neerude kaudu. Enamus tiasiididest eritub neerude kaudu muutumatul kujul ja enam kui 95% hüdroklorotiasiidist ilmub uriini muutumatul kujul 3...6 tundi pärast suukaudset manustamist. Neeruhaigusega patsientidel on hüdroklorotiasiidi plasmakontsentratsioon suurenenud ja eritumise poolestusaeg pikenenud. Hüdroklorotiasiid läbib platsentaarbarjääri, kuid ei läbi hematoentsefaalbarjääri.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Zofenopriili/hüdroklorotiasiidi fikseeritud kombinatsioon ei ole inimestel kasutamisel ohtlik, põhinedes ägeda toksilisuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse uuringutele.

Kombineeritud preparaadi toksilisust reproduktiivsusele on uuritud rottidel ja küülikutel ning zofenopriil ja hüdroklorotiasiid ei ole teratogeensed. Tiinetel rottidel ja küülikutel suurendas kombineeritud preparaat siiski oluliselt toksilisust emasloomale, mis oli põhjustatud zofenopriilist.

Zofenopriili/hüdroklorotiasiidi kombineeritud preparaadiga ei ole läbi viidud kantserogeensuse uuringuid.

Zofenopriiliga läbi viidud kantserogeensuse uuringud hiirtel ja rottidel ei näidanud kantserogeenset toimet.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos  
Laktoosmonohüdraat  
Maisitärklis  
Hüpromelloos  
Veevaba kolloidne ränidioksiid  
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

*Opadry Pink 02B24436:*

Hüpromelloos  
Titaandioksiid (E 171)  
Makrogool 400  
Punane raudoksiid (E 172)  
Makrogool 6000

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVDC kattega PVC/alumiinium blisterpakend.

14, 28, 30, 50, 56, 90 või 100 õhukese polümeerikattega tabletti pakendis

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.  
1, Avenue de la Gare  
L-1611 Luxembourg  
Luksemburg

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

816413

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 07.06.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.04.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

veebruar 2020