

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Fosinopril HCT Actavis 20 mg/12,5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 20 mg fosinoprila nātrija sāls (*Fosinoprilum natricum*) un 12,5 mg hidrohlortiazīda (*Hydrochlorothiazidum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību: Katra tablete satur 222,1 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Gaiši oranžas ar dažiem baltiem plankumiem, apaļas, plakanas tabletes ar diametru 9 mm, kurām vienā pusē iespiests marķējums „FH”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Esenciālas hipertensijas ārstēšana.

Fosinopril HCT Actavis ir indicēts esenciālas hipertensijas ārstēšanai pacientiem, kuriem nevar panākt atbilstošu asinsspiediena kontroli ar fosinoprila monoterapiju.

Fiksētā devu kombinācija var aizvietot arī 20 mg fosinoprila 12,5 mg hidrohlortiazīda kombināciju pacientiem, kam ir stabilizēta katras aktīvās vielas deva, lietojot tādā pašā attiecībā, kā katru līdzekli atsevišķi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Fiksētā devu kombinācija nav piemērota terapijas uzsākšanai.

Devas pielāgošanu ieteicams veikt ar katru sastāvdaļu atsevišķi. Ja tas ir klīniski piemērots, var apsvērt tiešu pāreju no monoterapijas uz fiksēto kombināciju.

Pieaugušie

Pacientiem, kuriem ir indicēta kombinēta terapija, parastā deva ir viena Fosinopril HCT Actavis tablete vienu reizi dienā.

Pacientiem sāļu un/vai šķidrums tilpuma samazināšanās gadījumā (piemēram, vemšanas/caurejas gadījumā, vienlaicīgas diurētisko līdzekļu lietošanas gadījumā) var izteikti pazemināties asinsspiediens, ko pavada sirds mazspēja vai smaga hipotensija.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss > 30 ml/min, aptuvenā kreatinīna koncentrācijas serumā ≤ 3 mg/dl vai 265 μmol/l) ieteicams lietot parasto fosinoprila/hidrohlortiazīda devu. Fosinoprila/hidrohlortiazīda lietošana tomēr nav ieteicama

pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min), jo priekšroka dodama cīlpa diurētiskajiem līdzekļiem, nevis tiazīdiem.

Pediatriskā populācija

Fosinoprila un hidrohlortiazīda kombināciju nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, jo nav pietiekamas informācijas par drošumu un efektivitāti.

Gados vecāki pacienti

Pacienti ar klīniski neizmainītu nieru un aknu darbību devas samazināšana nav nepieciešama, jo, salīdzinājumā ar gados jaunākiem indivīdiem, netika novērotas būtiskas farmakokinētisko rādītāju vai antihipertensīvā iedarbības atšķirības.

Lietošanas veids

Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Dienas deva jālieto kā vienreizēja deva no rīta, uzdzerot nelielu daudzumu šķidruma.

Terapijas ilgums

Ja nerodas blakusparādības, atkarībā no klīniskās atbildes reakcijas šo tablešu lietošanu var turpināt bez jebkāda laika ierobežojuma.

Terapijas ilgumu nosaka ārstējošais ārsts.

4.3. Kontrindikācijas

Fosinopril HCT Actavis nedrīkst lietot sekojošos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citiem AKE inhibitoriem, hidrohlortiazīdu, jebkuriem citiem tiazīdiem vai sulfonamīdiem (jāņem vērā iespējamā krusteniskā reakcija), vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Paaugstinātas jutības reakcijas visdrīzāk iespējamās pacientiem ar alerģiju vai bronhiālo astmu anamnēzē;
- angioedēma pēc iepriekšējas ārstēšanās ar AKE inhibitoru;
- iedzimta vai idiopātiska angioedēma;
- smagi nieru darbības traucējumi (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min);
- smagi aknu darbības traucējumi (prekoma/aknu koma);
- pacientiem ar anūriju;
- grūtniecības otrais un trešais trimestris (skatīt 4.4 un 4.6. apakšpunktu);
- pacientiem ar cukura diabētu vai nieru darbības traucējumiem ($GF\dot{A} < 60$ ml/min/1,73 m²) Fosinopril HCT Actavis lietošana kopā ar aliskirēnu saturošām zālēm ir kontrindicēta (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu);
- lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu. Fosinoprila nātrija sāls lietošanu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt arī 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Galvas un kakla angioedēma

Pacienti, kuri ārstēti ar AKE inhibitoriem, tajā skaitā fosinoprila nātrija sāli, ziņots par angioedēmu. Ja angioedēma skar mēli, balss spraugu vai balseni, var rasties elpceļu nosprostošanās, kas var būt letāls. Nekavējoties jāveic neatliekamā medicīniskā palīdzība. Ja pietūkums skāris seju, mutes dobuma gļotādu, lūpas un ekstremitātes, tas parasti izzūd, pārtraucot fosinoprila nātrija sāls lietošanu; dažos gadījumos var būt nepieciešama medicīniska ārstēšana. Pat gadījumos, kad pietūkums skar tikai mēli bez elpošanas traucējumiem, var būt nepieciešama ilgstoša pacienta novērošana, jo ārstēšana ar antihistamīna līdzekļiem un kortikosteroīdiem var būt nepietiekoša.

Ir ziņots par ļoti retiem nāves gadījumiem saistībā ar angioedēmu, kas saistīta ar balsenes tūsku vai mēles tūsku. Pacienti ar mēles, balss spraugas vai balsenes tūsku iespējams elpceļu nosprostošanās, it īpaši pacientiem, kuriem anamnēzē ir elpceļu ķirurģiskas operācijas. Šādos gadījumos nekavējoties

jāuzsāk neatliekamā medicīniskā palīdzība. Tas var ietvert adrenalīna ievadīšanu un/vai elpceļu caurlaidības nodrošināšanu. Pacientam jāatrodas ciešā medicīniskā uzraudzībā, līdz novēro pilnīgu un ilgstošu simptomu izzušanu.

Ir ziņots, ka melnās rases pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, angioedēma rodas biežāk nekā pacientiem ar citu ādas krāsu.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir angioedēma, nesaistīta ar AKE inhibitoru terapiju, var būt palielināts angioedēmas risks AKE inhibitoru lietošanas laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība/angioedēma

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta palielināta angioedēmas riska dēļ. Ārstēšanu ar sakubitrilu/valsartānu drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc fosinopriļa pēdējās devas lietošanas. Ārstēšanu ar fosinopriļa nātrija sāli drīkst sākt ne ātrāk kā 36 stundas pēc sakubitrila/valsartāna pēdējās devas lietošanas (skatīt 4.3. un 4.5. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas (piemēram, elpceļu vai mēles pietūkuma ar elpošanas traucējumiem vai bez tiem) risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Racekadotriļa, mTOR inhibitoru (piemēram, sirolima, everolima, temsirolima) un vildagliptīna lietošana pacientam, kurš jau lieto AKE inhibitoru, jāsāk uzmanīgi.

Anafilaktoīdas reakcijas hemodialīzes pacientiem

Pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze ar augstas caurlaidības membrānām (piemēram, AN 69), un vienlaicīgi tiek lietoti AKE inhibitori, ziņots par anafilaktoīdām reakcijām. Šādiem pacientiem jāapsver iespēja lietot cita tipa dialīzes membrānas vai citas grupas antihipertensīvos līdzekļus.

Anafilaktoīdas reakcijas zema blīvuma lipoproteīnu (ZBL) aferēzes laikā

Retos gadījumos pacientiem, kuri ZBL aferēzes laikā ar dekstrāna sulfātu saņēma AKE inhibitorus, radās dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. No šādām reakcijām var izvairīties, īslaicīgi pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu pirms katras aferēzes.

Zarnu angioedēma

Lietojot AKE inhibitorus, pacientiem ziņots par zarnu angioedēmu. Šiem pacientiem bija novērojamas sāpes vēderā (ar vai bez sliktas dūšas vai vemšanas); dažos gadījumos iepriekš nebija bijusi sejas angioedēma un C-1 esterāzes līmenis bija normas robežās. Angioedēma tika diagnosticēta ar vēdera dobuma datortomogrāfijas palīdzību vai ultraskaņas skenēšanu, vai arī ķirurģiski, un pēc AKE inhibitoru lietošanas beigām simptomi izzuda. Pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus un kuriem ir sāpes vēderā, diferenciāldiagnozē jāietver arī zarnu angioedēma.

Anafilaktoīdās reakcijas desensibilizācijas terapijas laikā

Diviem pacientiem, kuri *Hymenoptera venom* (plēvspārņu grupas insektu indi) desensibilizācijas terapijas laikā saņēma AKE inhibitoru enalaprilu, attīstījās ilgstošas, dzīvībai bīstamas anafilaktoīdas reakcijas. Dažiem pacientiem no šīm reakcijām izvairījās, uz laiku pārtraucot AKE inhibitoru lietošanu, bet tās parādījās no jauna nejaušas atkārtotas zāļu lietošanas gadījumā. Tāpēc, piesardzība jāievēro pacientiem, kuri tiek ārstēti ar AKE inhibitoriem un, kuriem tiek veikta šāda desensibilizācijas terapija.

Neitropēnija/agranulocitoze

Pacientiem, kuri lietoja AKE inhibitorus, ziņots par neitropēniju/agranulocitozi, trombocitopēniju un anēmiju. Retos gadījumos neitropēnija radās pacientiem ar normālu nieru darbību bez citām komplikācijām. Agranulocitoze un kaulu smadzeņu nomākums biežāk rodas pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, it īpaši kolagēnas asinsvadu slimības, piemēram, sistēmas sarkanās vilkēdes vai sklerodermas, gadījumā. Neitropēnija un agranulocitoze ir atgriezeniska pēc AKE inhibitoru terapijas pārtraukšanas. Fosinopriļ ar īpašu piesardzību jālieto pacientiem ar kolagēna asinsvadu

slimībām, pacientiem, kuriem tiek veikta terapija ar imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem, pacientiem, kuri tiek ārstēti ar allopurinolu vai prokainamīdu, un pacientiem ar šo komplikējošo faktoru kombināciju, it īpaši, ja viņiem ir pierādījumi par jau esošu nieru mazspēju. Dažiem no šiem pacientiem attīstījās smagas infekcijas, kas, dažos gadījumos, nepadevās intensīvai ārstēšanai ar antibiotiskajiem līdzekļiem. Ja fosinoprilu lieto šādiem pacientiem, ieteicams kontrolēt balto asins šūnu skaitu un informēt pacientus, ka jāziņo par jebkuru simptomu, kas liecinātu par infekciju. Ziņots, ka arī tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi retos gadījumos izraisa agranulocitozi un kaulu smadzeņu darbības nomākumu.

Hipotensija

Retos gadījumos pacientiem ar nekomplikētu hipertensiju novērota simptomātiska hipotensija. Hipertensijas pacientiem, kuri lieto fosinoprilu nātrija sāli, hipotensija iespējama daudz biežāk, ja pacientam ir cirkulējoša šķidruma tilpuma un/vai sāļu deficīts, piemēram, ilgstošas diurētisko līdzekļu lietošanas gadījumā, lietojot diētu ar ierobežotu sāls daudzumu, dialīzes, caurejas vai vemšanas rezultātā, vai smagas renīnatarīgās hipertensijas gadījumā (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Pirms uzsākt ārstēšanu ar fosinoprilu/hidrohlortiazīdu, jākorrigē cirkulējoša šķidruma tilpuma un/vai sāļu deficīts. Pacientiem ar palielinātu simptomātiskās hipotensijas risku terapijas uzsākšana un devu pielāgošana ir rūpīgi jāuzrauga. Līdzīgi apsvērumi attiecināmi uz pacientiem ar sirds išēmisko slimību vai cerebrovaskulārām slimībām, kuriem pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās var izraisīt miokarda infarktu vai cerebrovaskulāru notikumu.

Pacientiem ar sastrēguma sirds mazspēju, kas ir vai nav saistīta ar nieru mazspēju, AKE inhibitoru lietošana var izraisīt pārmērīgu hipotensiju, kas var būt saistīta ar oligūriju, aoztēmiju un retākos gadījumos ar akūtu nieru mazspēju un nāvi. Šādiem pacientiem fosinoprilu/hidrohlortiazīda lietošana jāuzsāk ciešas medicīniskās novērošanas apstākļos. Pirmo divu terapijas nedēļu laikā un vienmēr, kad tiek palielināta deva, pacienti rūpīgi jānovēro.

Tiazīdi pastiprina citu asinsspiedienam pazeminošo zāļu iedarbību. Turklāt, pacientiem pēc simpatektomijas var būt pastiprināta tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu iedarbība.

Ja rodas hipotensija, pacients jānovieto guļus stāvoklī un nepieciešamības gadījumā jāievada 9 mg/ml (0,9 %) nātrija hlorīda šķīdumu intravenozas infūzijas veidā. Pārejoša hipotensīva reakcija nav kontrindikācija turpmāku devu lietošanai, kuras parasti var lietot bez grūtībām, tiklīdz asinsspiediens pēc cirkulējoša šķidruma tilpuma palielināšanas ir paaugstinājies.

Renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde

Ir pierādījumi, ka vienlaicīga AKE inhibitoru, angiotenzīna II receptoru blokatoru vai aliskirēna lietošana palielina hipotensijas, hiperkaliēmijas un nieru darbības traucējumu (tajā skaitā akūta nieru mazspēja) risku. Tādēļ RAAS dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, nav ieteicama (skatīt 4.5. un 5.1. apakšpunktu).

Ja dubultu blokādi izraisoša ārstēšana ir absolūti nepieciešama, to drīkst veikt vienīgi veselības aprūpes speciālista uzraudzībā un bieži un rūpīgi jākontrolē nieru darbība, elektrolītu līmenis asinīs un asinsspiediens. AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst lietot vienlaicīgi pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

Grūtniecība

AKE inhibitoru lietošanu nedrīkst uzsākt grūtniecības laikā. Ja vien ilgstoša AKE inhibitoru lietošana nav uzskatāma par nozīmīgu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, būtu jāpiemēro cita alternatīva asinsspiedienam pazeminoša terapija, kurai ir pierādīts drošuma profils grūtniecības laikā. Iestājoties grūtniecībai, nekavējoties jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un, ja iespējams, jāuzsāk alternatīva terapija (skatīt 4.3. un 4.6. apakšpunktu).

Augļa/jaundzimušā saslimstība un mirstība

Lietojot grūtniecības laikā, AKE inhibitori var izraisīt augļa bojājumus vai pat bojāeju.

Aknu mazspēja

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem iespējama paaugstināta fosinoprila koncentrācija plazmā. Retos gadījumos AKE inhibitoru lietošana bija saistīta ar sindromu, kas sākās ar holestātisku dzelti vai hepatītu un progresēja līdz zibensveida aknu nekrozei un dažkārt nāvei. Šī sindroma mehānisms nav noskaidrots. Ja pacientiem, kuri lieto AKE inhibitorus, rodas dzelte vai būtiska aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, jāpārtrauc AKE inhibitora lietošana un jāveic atbilstoša pacienta medicīniskā aprūpe.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem vai progresējošu aknu slimību fosinoprils/hidrohlorťiazīds jālieto piesardzīgi, jo pat nelielas šķidruma un elektrolītu līdzsvara izmaiņas var paātrināt aknu komas rašanos (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem var palielināties fosinoprila koncentrācija plazmā. Pētījumā ar pacientiem ar alkohola vai biliāru cirozi, samazinājās fosinoprilāta šķīstamais kopējais klīrenss organismā un plazmas AUC bija gandrīz divas reizes lielāks.

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības traucējumu gadījumā nav jāpielāgo fosinoprila nātrija sāls sākuma deva. Šādiem pacientiem regulāra kālija un kreatinīna līmeņa kontrole ir daļa no standarta medicīniskās aprūpes (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Pacientiem ar smagu nieru slimību (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min./1,73 m²) fosinoprils/hidrohlorťiazīds tomēr jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem var rasties hidrohlorťiazīda kumulatīvās iedarbības un hidrohlorťiazīda lietošanas izraisīta azotēmija. Turklāt, fosinoprilam nomācot renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmu, jutīgiem pacientiem iespējamas nieru darbības izmaiņas.

Pacientiem ar sirds mazspēju hipotensija, kas rodas pēc AKE inhibitoru terapijas uzsākšanas, var izraisīt tālāku nieru darbības pasliktināšanos. Šādā gadījumā ziņots par akūtu nieru mazspēju, kas parasti ir atgriezeniska.

Dažiem pacientiem ar bilaterālu nieru artēriju stenozi vai vienīgās nieres artērijas stenozi, lietojot AKE inhibitoru, iespējams paaugstināts urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā, kas parasti ir atgriezenisks pēc terapijas pārtraukšanas. It īpaši tas iespējams pacientiem ar nieru mazspēju. Ja pacientiem vienlaicīgi ir arī renovaskulāra hipertensija, tad pastāv palielināts smagas hipotensijas un nieru mazspējas risks. Šādiem pacientiem terapija jāuzsāk ciešā medicīniskā uzraudzībā. Tā kā diurētisko līdzekļu lietošana var būt iepriekšminēto stāvokļu veicinošs faktors, diurētisko līdzekļu lietošana ir jāpārtrauc un pirmo fosinoprila nātrijā sāls terapijas nedēļu laikā jākontrolē nieru darbība.

Dažiem hipertensijas pacientiem bez iepriekš pastāvošu nieru asinsvadu slimību paaugstinājās urīnvielas līmenis asinīs un kreatinīna līmenis serumā (parasti nedaudz un pārejoši), it īpaši gadījumos, kad fosinoprila nātrija sāli lietoja vienlaicīgi ar diurētisku līdzekli. Tas biežāk rodas pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem. Šiem pacientiem var būt nepieciešama diurētiskā līdzekļa un/vai AKE inhibitora devas samazināšana un/vai terapijas pārtraukšana.

Elektrolītu līdzsvara traucējumi

Kā jebkuram pacientam, kurš lieto diurētiskos līdzekļus, periodiski ar atbilstošu intervālu būtu jānosaka elektrolītu daudzums serumā. Tiazīdi, tajā skaitā hidrohlorťiazīds, var izraisīt šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumus (hipokaliēmiju, hiponatriēmiju un hipohlorēmisku alkalozu). Pacienti regulāri jānovēro, vai nerodas šķidruma vai elektrolītu līdzsvara traucējumu klīniskās pazīmes vai simptomi, piemēram, sausums mutē, slāpes, vājums, letarģija, miegainība, nemiers, muskuļu sāpes vai krampji, muskuļu nespēks, hipotensija, oligūrija, tahikardija un kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, piemēram, slikta dūša vai vemšana. Lai gan tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana var izraisīt hipokaliēmiju, it īpaši vienlaicīgi ar pastiprinātu diurēzi vai smagu cirozi, vienlaicīga terapija ar fosinoprilu var samazināt diurētisko līdzekļu izraisīto hipokaliēmiju. Hipokaliēmijas risks ir lielāks pacientiem ar cirozi, pacientiem ar pastiprinātu diurēzi un pacientiem, kuri nav pietiekami uzņēmuši elektrolītus iekšķīgi, kā arī pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kortikosteroīdus vai AKTH (skatīt 4.5. apakšpunktu). Karstā laikā pacientiem ar tūsku var veidoties atšķaidīšanas hiponatriēmija. Hlorīda deficīts galvenokārt ir viegls un parasti ārstēšana nav nepieciešama. Kopējā

fosinoprila/hidrohloriazīda iedarbība var paaugstināt, samazināt vai neizmainīt kālija koncentrāciju serumā. Tiazīdi var samazināt kalcija izdalīšanos ar urīnu un tādēļ var izraisīt īslaicīgu un nenozīmīgu kalcija līmeņa paaugstināšanos serumā bez zināmiem kalcija metabolisma traucējumiem. Dažiem pacientiem, kuri ilgstoši lietoja tiazīdus, novēroja epitēlijķermenīšu patoloģiskas izmaiņas ar hiperkalcēmiju un hipofosfatēmiju. Nav novērotas parastās hiperparatireozes komplikācijas, piemēram, nierakmeņi, kaulu rezorbcija un peptiskās čūlas. Pirms epitēlijķermenīšu darbības izmeklēšanas jāpārtrauc tiazīdu lietošana. Pierādīts, ka tiazīdu lietošana pastiprina magnija izdalīšanos ar urīnu, kā rezultātā iespējama hipomagnēmija.

Vielmaiņas traucējumi

Dažiem pacientiem, kuri lieto tiazīdus, iespējama hiperurikēmija un var rasties akūta podagras lēkme. Cukura diabēta pacientiem var mainīties jutība pret insulīna devām un tiazīdu lietošanas laikā var izpausties latents cukura diabēts. Holesterīna un triglicerīdu līmeņa palielināšanās saistīta ar tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošanu.

Klepus

AKE inhibitoru, tajā skaitā fosinoprila, lietošanas laikā tiek ziņots par klepu. Raksturīgi, ka klepus ir neproduktīvs, pastāvīgs un izzūd pēc terapijas pārtraukšanas. AKE inhibitoru izraisītais klepus ir jāiekļauj klepus diferenciāldiagnozē.

Ķirurģija/anestēzija

Pacientiem, kuriem veic operāciju vai anestēzijas laikā lieto zāles, kas izraisa hipotensiju, fosinoprils var bloķēt angiotenzīna II veidošanos, kas ir sekundāri kompensatorai renīna atbrīvošanai. Ja rodas hipotensija, domājams, šī mehānisma rezultātā, tad to var koriģēt, palielinot cirkulējoša šķidrums tilpumu.

Sistēmas sarkanā vilkēde

Ir ziņots, ka tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi izraisa sistēmas sarkanās vilkēdes paasinājumu vai aktivāciju.

Aortas atveres un mitrālā vārstuļa stenoze/hipertrofiska kardiomiopātija

Tāpat kā citi angiotenzīna konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, fosinoprila nātrija sāls piesardzīgi jālieto pacientiem ar mitrālā vārstuļa stenozi un kreisā kambara izplūdes trakta obstrukciju, piemēram, aortas atveres stenozi vai hipertrofisku kardiomiopātiju.

Pediatriskā populācija

Nav pierādīts drošums un efektivitāte bērniem.

Lietošana gados vecākiem cilvēkiem

No pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos lietoja fosinoprilu/hidrohloriazīdu, 20 % bija 65 – 75 gadus veci. Kopumā netika novērotas efektivitātes vai drošuma atšķirības starp šiem un gados jaunākiem pacientiem, tomēr nevar izslēgt palielinātu jutību dažiem gados vecākiem indivīdiem.

Pacienti pēc nieru transplantācijas

Tā kā nav pieredzes par fosinoprila lietošanu pacientiem, kuriem nesen veikta nieru transplantācija, šai pacientu grupai fosinoprilu nav ieteicams lietot.

Rase

Līdzīgi kā lietojot citus AKE inhibitorus, fosinoprila nātrija sāls var būt mazāk efektīva asinsspiediena pazemināšanā melnās rases pacientiem nekā citas rases pacientiem, iespējams, sakarā ar zema renīna līmeņa augstāku izplatību melnās rases hipertensijas pārstāvjiem.

Kālija līmenis serumā

AKE inhibitori var izraisīt hiperkaliēmiju, jo tie nomāc aldosterona izdalīšanos. Ietekme pacientiem ar normālu nieru darbību parasti nav nozīmīga. Taču pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un/vai

pacienti, kuri lieto kāliju saturošus uztura bagātinātājus (tai skaitā sāls aizvietotājus), kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, trimetoprimu vai kotrimoksazolu, kas pazīstams arī kā trimetoprim/sulfametoksazols, un īpaši aldosterona antagonistus vai angiotenzīna receptoru blokatorus, var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi un angiotenzīna receptoru blokatori pacientiem, kuri saņem AKE inhibitorus, jālieto piesardzīgi un jākontrolē arī kālija līmenis serumā un nieru darbība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacienti ar cukura diabētu

Cukura diabēta pacientiem, kuri tiek ārstēti ar perorāliem pret diabēta līdzekļiem vai insulīnu, pirmajā AKE inhibitoru lietošanas mēnesī rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Nemelanomas ādas vēzis

Divos epidemioloģiskos pētījumos, pamatojoties uz Dānijas Nacionālo vēža reģistru, novēroja paaugstinātu nemelanomas ādas vēža [bazālo šūnu karcinomas un plakanšūnu karcinomas] risku, palielinoties hidrohlortiazīda kumulatīvajai devai. Hidrohlortiazīda fotosensibilizējošā ietekme varētu darboties kā iespējamais nemelanomas ādas vēža rašanās mehānisms.

Pacientiem, kuri lieto hidrohlortiazīdu, ir jāsniedz informācija par nemelanomas ādas vēža risku, jāiesaka regulāri pārbaudīt, vai nav radušies jauni ādas bojājumi, un nekavējoties ziņot par visiem aizdomīgajiem ādas bojājumiem. Lai mazinātu ādas vēža risku, pacientiem ir jāiesaka iespējamie profilaktiskie pasākumi, piemēram, saules gaismas un UV staru iedarbības ierobežošana un atbilstoša aizsardzība iedarbības gadījumā. Aizdomīgi ādas bojājumi ir nekavējoties jāpārbauda, potenciāli ietverot biopsijas materiāla histoloģisku izmeklēšanu. Iespējams, ir arī jāpārskata hidrohlortiazīda lietošana pacientiem, kuri agrāk slimojuši ar nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.8. apakšpunktu).

Akūta respiratorā toksicitāte

Ļoti retos gadījumos pēc hidrohlortiazīda lietošanas ziņots par akūtu respiratoro toksicitāti, tostarpojājums un hipotensija. Ja ir aizdomas par ARDS diagnozi, fosinopriļa lietošana jāpārtrauc un jāveic atbilstoša ārstēšana akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS). Plaušu tūska parasti attīstās dažu minūšu līdz stundu laikā pēc hidrohlortiazīda lietošanas. Simptomu rašanās brīdī ir aizdusa, drudzis, plaušu b. Hidrohlortiazīdu nedrīkst lietot pacienti, kuriem iepriekš ir bijis ARDS pēc hidrohlortiazīda lietošanas.

Ietekme uz vielmaiņu un endokrīno sistēmu

Tiazīdu lietošana var samazināt glikozes panesamību. Var būt nepieciešama insulīna un perorālo hipoglikēmisko līdzekļu devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tiazīdu lietošanas laikā var izpausties latents cukura diabēts.

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana ir saistīta ar holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos. Noteiktiem pacientiem tiazīdu lietošana var izraisīt hiperurikēmiju un/vai podagru.

Dzīslenes izsvīdums, akūta miopija un sekundāra slēgta kakta glaukoma

Sulfonamīdi vai to atvasinājumi var izraisīt idiosinkrātisku reakciju, kas savukārt var izraisīt dzīslenes izsvīdumu ar redzes lauka defektu, pārejošu miopiju un akūtu slēgta kakta glaukomu. Simptomi ir akūta redzes asuma samazināšanās vai acu sāpes, turklāt parasti tie parādās vairākas stundas līdz nedēļas pēc zāļu lietošanas sākuma. Akūta slēgta kakta glaukoma, kas netiek ārstēta, var izraisīt paliekošu redzes zudumu. Pirmais terapeitiskais pasākums ir pēc iespējas drīzāka zāļu lietošanas pārtraukšana. Ja joprojām nav iespējams kontrolēt intraokulāro spiedienu, var būt jāapsver nepieciešamība nekavējoties lietot zāles vai veikt operāciju. Akūtas slēgta kakta glaukomas attīstības riska faktori var būt sulfonamīdu vai penicilīnu izraisīta alerģija anamnēzē.

Citi

Pacientiem ar vai bez alerģijas vai bronhiālās astmas anamnēzē var rasties paaugstinātas jutības reakcijas.

Fosinoprila nātrija sāls/hidrohlortiazīds*Hipokaliēmijas risks*

Kombinēta AKE inhibitora un tiazīdu grupas diurētiskā līdzekļa lietošana neizslēdz hipokaliēmijas rašanos. Jāveic regulāra kālija līmeņa kontrole serumā.

Palīgvielas*Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidiFosinoprila nātrija sāls*Diurētiskie līdzekļi*

Ja pacientiem, kuri lieto fosinoprila nātrija sāli, terapijā pievieno diurētisko līdzekli, antihipertensīvā iedarbība parasti pastiprinās.

Pacientiem, kuri jau lieto diurētiskos līdzekļus, un īpaši pacienti, kuri diurētisko terapiju uzsākuši nesen, atsevišķos gadījumos iespējama pārmērīga asinsspiediena pazemināšanās, kad terapijā pievieno fosinoprila nātrija sāli. Iespējamo fosinoprila nātrija sāls radīto simptomātisko hipotensiju var samazināt, pārtraucot diurētiskā līdzekļa lietošanu pirms fosinoprila nātrija sāls terapijas uzsākšanas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji

Lai gan kālija līmenis serumā parasti saglabājas normas robežās, dažiem ar fosinoprila nātrija sāli ārstētiem pacientiem var rasties hiperkaliēmija. Kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietotāji var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā. Piesardzība jāievēro arī tad, ja fosinoprila nātrija sāli lieto vienlaicīgi ar citiem līdzekļiem, kas paaugstina kālija līmeni serumā, piemēram, trimetoprimu un kotrimoksazolu (trimetoprimu/sulfametoksazolu), jo zināms, ka trimetoprimis darbojas līdzīgi kā kāliju aizturoši diurētiskie līdzekļi, piemēram, amilorīds. Tādēļ fosinoprila nātrija sāls kombinēšana ar iepriekš minētajām zālēm nav ieteicama. Ja indicēta vienlaicīga lietošana, šīs zāles jālieto piesardzīgi un bieži jākontrolē kālija līmenis serumā.

Ciklosporīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar ciklosporīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Heparīns

Lietojot AKE inhibitorus vienlaicīgi ar heparīnu, var rasties hiperkaliēmija. Ieteicams kontrolēt kālija līmeni serumā.

Kotrimoksazols (trimetoprimis/sulfametoksazols)

Pacientiem, kuri vienlaicīgi lieto kotrimoksazolu (trimetoprimu+sulfametoksazolu) var būt paaugstināts hiperkaliēmijas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Zāles, kas pastiprina angioedēmas risku

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar sakubitrilu/valsartānu ir kontrindicēta, jo tā palielina angioedēmas risku (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

AKE inhibitoru lietošana vienlaicīgi ar racekadotrilu, mTOR inhibitoriem (piemēram, sirolimu, everolimu, temsirolimu) un vildagliptīnu var palielināt angioedēmas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litijs

Vienlaicīgas AKE inhibitoru un litija lietošanas laikā tika ziņots par atgriezenisku litija līmeņa paaugstināšanos serumā un toksicitāti. Nav ieteicams vienlaicīgi lietot fosinoprilā nātrija sāli un litiju, bet, ja šī kombinācija izrādās nepieciešama, jāveic rūpīga litija līmeņa kontrole serumā.

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NPL), tajā skaitā acetilsalicilskābe ≥ 3 g/dienā

Ilgstoša NPL lietošana var samazināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību. NPL un AKE inhibitoriem piemīt papildinoša iedarbību uz kālija līmeņa paaugstināšanos serumā, kā rezultātā iespējama nieru darbības pasliktināšanās. Šī iedarbība parasti ir atgriezeniska. Retos gadījumos var rasties akūta nieru mazspēja, it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, piemēram, gados vecākiem vai dehidratētiem pacientiem.

Citi antihipertensīvie līdzekļi

Kombinējot ar citiem antihipertensīvajiem līdzekļiem, piemēram, bēta-blokatoriem, metildopu, kalcija kanālu antagonistiem un diurētiskajiem līdzekļiem, var pastiprināties antihipertensīvā iedarbība. Vienlaicīga lietošana ar gliceriltrinitrātu un citiem nitrātiem, vai citiem vazodilatatoriem, var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu.

Tricikliskie antidepressanti/antipsihotiskie līdzekļi/anestēzijas līdzekļi

Noteiktu anestēzijas līdzekļu, triciklisko antidepressantu un antipsihotisko līdzekļu vienlaicīga lietošana ar AKE inhibitoriem var vēl vairāk pazemināt asinsspiedienu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Simptomimētiskie līdzekļi

Simptomimētiskie līdzekļi var pavājināt AKE inhibitoru antihipertensīvo iedarbību.

Pret diabēta līdzekļi

Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka vienlaicīga AKE inhibitoru un pret diabēta līdzekļu (insulīna, perorālo hipoglikēmisko līdzekļu) lietošana var izraisīt pastiprinošu ietekmi uz glikozes līmeņa pazemināšanos asinīs ar hipoglikēmijas risku. Šis fenomens, šķiet, ir vairāk sastopams kombinētas terapijas pirmajās nedēļās un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Acetilsalicilskābe, trombolītiskie līdzekļi, bēta blokatori, nitrāti

Fosinoprilā nātrija sāli var lietot vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi (kardioloģiskās devās), trombolītiskiem līdzekļiem, bēta blokatoriem un/vai nitrātiem.

Imūnsistēmu nomācoši līdzekļi, citostatiskie līdzekļi, sistēmiskie kortikosteroīdi vai prokainamīds, allopurinols

Jāizvairās no vienlaicīgas fosinoprilā nātrija sāls lietošanas ar imūnsistēmu nomācošiem līdzekļiem un/vai zālēm, kas izraisa leukopēniju.

Alkohols

Alkohols pastiprina fosinoprilā nātrija sāls asinsspiedienu pazeminošo iedarbību.

Antacīdie līdzekļi

Antacīdie līdzekļi (piemēram, alumīnija hidroksīds, magnija hidroksīds, simetikons) var traucēt fosinoprilā nātrija sāls uzsūkšanos un tādēļ starp abu zāļu lietošanu jāievēro vismaz 2 stundu starplaiks.

Citas zāles

Ar olbaltumvielām nesaistītā fosinoprila biopieejamība nemainās, ordinējot fosinoprilu vienlaicīgi ar acetilsalicilskābi, hlortalidonu, cimetidīnu, digoksīnu, metoklopramīdu, nifedipīnu, propranololu, propantelīnu vai varfarīnu.

Laboratoriskās mijiedarbības

Fosinoprila nātrijs sāls var izraisīt kļūdaini zemu digoksīna līmeni serumā, nosakot to ar aktivētās ogles absorbcijas metodi (Kit RIA Digi-Tab® digoksīna noteikšanai). Tā vietā var izmantot citus komplektus, kam pamatā ir ar antivielām pārklāta stobriņu metode. Dažas dienas pirms epitēlijķermenīšu testu veikšanas ieteicams pārtraukt fosinoprila nātrijs sāls lietošanu.

Hidrohlortiazīds

Alkohols, barbiturāti un narkotiskie analgētiskie līdzekļi

Var pastiprināties ortostatiskā hipotensija.

Amfotericīns B (parenterāli), karbenoksolons, kortikosteroīdi, kortikotropīns (AKTH) vai stimulējošie caurejas līdzekļi

Hidrohlortiazīds var pastiprināt elektrolītu līdzsvara traucējumus, it īpaši hipokaliēmiju.

Cukura līmeni asinīs pazeminošie līdzekļi (iekšķīgi lietojami līdzekļi un insulīns)

Tiazīdi var palielināt glikozes līmeni asinīs: tāpēc var būt nepieciešama pret diabēta zāļu devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kalcija sāļi un D vitamīns

Lietojot vienlaicīgi ar tiazīdu grupas diurētiskajiem līdzekļiem, paaugstinās kalcija līmenis serumā sakarā ar samazinātu tā izdalīšanos. Ja jānozīmē kalcijs, jākontrolē kalcija līmenis serumā un tā deva atbilstoši jākorrigē.

Karbamazepīns

Pacientiem, kuri vienlaikus saņem karbamazepīnu un hidrohlortiazīdu, var rasties simptomātiska hiponatriēmija. Vienlaicīgas lietošanas laikā jākontrolē elektrolītu līmeņi. Ja iespējams, jālieto citas grupas diurētiskie līdzekļi.

Sirds glikozīdi

Tiazīdu izraisītās hipokaliēmijas dēļ, palielinās sirds glikozīdu intoksikācijas risks.

Holestiramīns un holestipols

Tiek aizkavēta vai samazināta hidrohlortiazīda uzsūkšanās. Tāpēc sulfonamīdu grupas diurētiskie līdzekļi jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 4 – 6 stundas pēc šo zāļu lietošanas.

Presorī amīni (piemēram, epinefrīns)

Iespējama samazināta reakcija pret vazopresoriem, bet ne tādā pakāpē, lai tos nevarētu lietot.

Citostatiskie līdzekļi (piemēram, ciklofosfamīds, fluoruracils, metotreksāts)

Hidrohlortiazīds izraisa samazinātu šo citotoksisko vielu izdalīšanos caur nierēm, kā rezultātā pastiprinās kaulu smadzeņu toksicitāte (it īpaši granulocitopēnija).

Pretpodagras līdzekļi (piemēram, allopurinols, brenzbromarons)

Var būt nepieciešams pielāgot pretpodagras zāļu devu, jo hidrohlortiazīds var paaugstināt urīnskābes līmeni asinīs. Var būt nepieciešama probenecīda vai sulfīnpirazona devas palielināšana.

Zāles, kas izraisa torsades de pointes

Hipokaliēmijas riska dēļ, piesardzība jāievēro, lietojot hidrohlortiazīdu vienlaicīgi ar zālēm, kas var izraisīt torsades de pointes, piemēram, daži antiaritmiskie līdzekļi, daži antipsihotiskie līdzekļi un citas zāles, kas izraisa torsades de pointes.

Lietošana operāciju laikā

Hidrohlortiazīds var pastiprināt nedepolarizējošo muskuļu relaksantu, ievadnarkozes un narkozes līdzekļu, lieto operāciju laikā (piemēram, tubokurārīna hlorīda un gallamīna trietodīna) iedarbību; var būt nepieciešama devas pielāgošana. Ja iespējams, pirms operācijas jākontrolē un jākorrigē šķidrumu un elektrolītu līdzsvara traucējumi. Veicot operāciju, piesardzība jāievēro pacientiem, kuri lieto fosinoprilu/hidrohlortiazīdu un vazopresoros līdzekļus (piemēram, norepinefrīnu). Ievadnarkozes un narkozes līdzekļi jālieto mazākā devā, un, ja iespējams, vienu nedēļu pirms operācijas jāpārtrauc hidrohlortiazīda lietošana.

Bioķīmiskie izmeklējumi

Hidrohlortiazīds var ietekmēt bentiromīda testu. Tiazīdi var samazināt olbaltumvielu saistītā joda (*PBI* – *Protein Bound Iodine*) līmeni serumā bez vairogdziedzera darbības traucējumu pazīmēm.

Citi diurētiskie līdzekļi un asinsspiedienu pazeminošas zāles

Fosinopril HCT Actavis tiazīdu komponente var pastiprināt citu asinsspiedienu pazeminošo zāļu, it īpaši ganglioblokatoru vai perifēro adrenoreceptoru blokatoru iedarbību. Hidrohlortiazīds var mijiedarboties ar diazoksīdu; jānovēro glikozes līmenis asinīs, urīnskābes līmenis serumā un asinsspiediens.

Klīniskie dati liecina, ka renīna-angiotenzīna-aldosterona sistēmas (RAAS) dubulta blokāde, lietojot kombinācijā AKE inhibitorus, angiotenzīna II receptoru blokatorus vai aliskirēnu, ir saistīta ar palielinātu tādu nevēlamo blakusparādību kā hipotensija, hiperkaliēmija un nieru darbības traucējumi (tajā skaitā akūta nieru mazspēja) risku, salīdzinot ar vienu zāļu, kas ietekmē RAAS, lietošanu (skatīt 4.3., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Fosinoprila nātrija sāls/hidrohlortiazīds*Kāliju saudzējoši diurētiskie līdzekļi un kāliju saturoši uztura bagātinātāji*

AKE inhibitori samazina diurētisko līdzekļu izraisīto kālija zudumu. Kāliju saudzējošie diurētiskie līdzekļi (piemēram, spironolaktons, triamterēns vai amilorīds), kāliju saturoši uztura bagātinātāji vai kāliju saturoši sāls aizvietoņi var būtiski paaugstināt kālija līmeni serumā, it īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ja indicēta vienlaicīga to lietošana pierādītas hipokaliēmijas gadījumā, jāievēro piesardzība, regulāri kontrolējot kālija līmeni serumā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Litījs

Vienlaicīgas litija un AKE inhibitoru lietošanas gadījumā ziņots par atgriezenisku litija seruma koncentrācijas paaugstināšanos un toksicitāti. Vienlaicīga tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu lietošana var palielināt jau tā paaugstināto litija toksicitātes risku, ko izraisa AKE inhibitori. Šā iemesla dēļ nav ieteicams lietot fosinoprila nātrija sāli un hidrohlortiazīdu vienlaicīgi ar litiju, bet, ja šī kombinācija izrādās nepieciešama, jāveic rūpīga litija līmeņa kontrole serumā.

Endogēnās prostaglandīnu sintēzes inhibitori (NPL, COX-2 inhibitori)

Dažiem pacientiem šīs zāles var pavājināt diurētisko līdzekļu iedarbību. Turklāt, ziņots, ka indometacīns pavācina citu AKE inhibitoru asinsspiedienu pazeminošo iedarbību, it īpaši zema renīna līmeņa hipertensijas gadījumā. Citiem nesteroīdajiem pretiekaisuma līdzekļiem (piemēram, acetilsalicilskābei) un selektīvajiem COX-2 inhibitoriem var būt līdzīga iedarbība. Gados vecākiem pacientiem ar dehidratāciju (tostarp pacientiem, kuri lieto diurētiskos līdzekļus) vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vienlaicīga AKE inhibitoru un NPL (tostarp selektīvo COX-2 inhibitoru) lietošana var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos, iespējams, arī akūtu nieru mazspēju. Parasti šī iedarbība ir atgriezeniska. Vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir regulāri jākontrolē nieru darbība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūtiGrūtniecība

AKE inhibitori

AKE inhibitoru lietošana grūtniecības pirmajā trimestrī nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). AKE inhibitoru lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pierādījumi attiecībā uz teratogenitātes risku pēc AKE inhibitoru iedarbības grūtniecības pirmajā trimestrī nav noslēdzoši; tomēr nav iespējams izslēgt nelielu palielinātu risku. Ja vien ilgstoša AKE inhibitoru lietošana nav uzskatāma par nozīmīgu, pacientēm, kuras plāno grūtniecību, būtu jāpiemēro cita alternatīva asinsspiedienu pazeminoša terapija, ar pierādītu drošuma profilu grūtniecības laikā. Iestājoties grūtniecībai, nekavējoties jāpārtrauc AKE inhibitoru lietošana un, ja iespējams, jāuzsāk alternatīva terapija. Zināms, ka AKE inhibitoru iedarbība otrajā un trešajā grūtniecības trimestrī izraisa cilvēku fetotoksicitāti (nieru darbības traucējumi, oligohidramnijs, galvaskausa pārkaulošanās aizkavēšanās) un neonatālu toksicitāti (nieru mazspēja, hipotensija, hiperkaliēmija) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Ja AKE inhibitoru iedarbībai paciente pakļauta no otrā grūtniecības trimestra, ieteicams sonogrāfiski kontrolēt nieru darbību un galvaskausa pārkaulošanos. Jaundzimušie, kuru mātes lietojušas AKE inhibitorus, rūpīgi jānovēro attiecībā uz hipotensiju (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Hidrohlortiazīds

Pieejama ierobežota pieredze par hidrohlortiazīdu lietošanu grūtniecības laikā, it īpaši pirmā trimestra laikā. Pētījumi ar dzīvniekiem ir nepietiekami. Hidrohlortiazīds šķērso placentu. Pamatojoties uz hidrohlortiazīda darbības farmakoloģisko mehānismu, tā lietošana grūtniecības otrajā un trešajā trimestrī var ietekmēt feto-placentāro perfūziju un auglim un jaundzimušajam izraisīt tādas traucējumus, kā dzelte, elektrolītu līdzsvara traucējumi un trombocitopēnija. Sakarā ar plazmas tilpuma samazināšanās un placentāras hipoperfūzijas risku bez labvēlīgas ietekmes uz slimības gaitu, hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtniecības tūskas, grūtniecības hipertensijas vai preeklampsijas gadījumos. Hidrohlortiazīdu nevajadzētu lietot grūtniecēm esenciālas hipertensijas ārstēšanā, izņemot atsevišķus gadījumus, kad nevar piemērot citu terapiju.

Barošana ar krūti*Fosinopila nātrija sāls*

Tā kā pieejama ļoti ierobežota informācija par fosinopila nātrija sāls lietošanu mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, Fosinopril HCT Actavis lietošana šajā laikā nav ieteicama un priekšroka dodama alternatīvai terapijai ar labāku vispāratzītu drošuma raksturojumu zīdīšanas laikā, it īpaši, barojot ar krūti jaundzimušo vai priekšlaicīgi dzimušu zīdaiņi.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds nelielā daudzumā izdalās mātes pienā. Tiazīdu lietošana lielās devās izraisa intensīvu diurēzi, kas var nomākt piena veidošanos. Hidrohlortiazīda lietošana nav ieteicama mātēm, kuras baro bērnu ar krūti. Lietojot hidrohlortiazīdu mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, devai jābūt pēc iespējas mazākai.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Zemāk minētās nevēlamās blakusparādības novērotas fosinopila nātrija sāls vai citu AKE inhibitoru, vai hidrohlortiazīda lietošanas gadījumā.

Zemāk uzskaitīto nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums ir definēts sekojoši:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$);
 reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$);
 ļoti reti ($< 1/10\ 000$);
 nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēma	Sastopamības biežums	Blakusparādība
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Bieži	Augšējo elpceļu infekcija
	Retāk	Rinīts
	Reti	Sialadenīts
	Nav zināmi	Faringīts
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	Nav zināmi	Nemelanomas ādas vēzis (bazālo šūnu karcinoma un plakanšūnu karcinoma)
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Pārejoša hemoglobīna līmeņa samazināšanās, hemotokrīta līmeņa samazināšanās
	Reti	Eozinofīlija, kaulu smadzeņu nomākums
	Nav zināmi	Limfadenopātija, leukopēnija, neitropēnija, agranulocitoze, trombocitopēnija, anēmija (tajā skaitā aplastiska anēmija un hemolītiska anēmija)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	Ļoti bieži	Hiperglikēmija, glikozūrija, hiperurikēmija, elektrolītu līdzsvara traucējumi (tajā skaitā hiponatriēmija un hipokaliēmija), palielināts holesterīna un triglicerīdu līmenis
	Retāk	Anoreksija, hiperkaliēmija
	Nav zināmi	Podagra, hipohlorēmiska alkaloze, metaboliska alkaloze
<i>Psihiskie traucējumi</i>	Retāk	Apjukums
	Reti	Nemiers, miega traucējumi
	Nav zināmi	Depresija, dzimumtieksmes traucējumi
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Bieži	Galvassāpes, reibonis
	Retāk	Garšas sajūtu traucējumi, trīce
	Reti	Disfāzija, atmiņas traucējumi, dezorientācija
	Nav zināmi	Miegainība, parestēzija, hipoestēzija, ģībonis, cerebrovaskulārs notikums
<i>Acu bojājumi</i>	Nav zināmi	Redzes traucējumi, ksantopsija, pārejoša neskaidra redze, dzīslenes izvīdums, akūta miopija, akūta slēgta kakta glaukoma
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>	Retāk	Ausu sāpes
	Nav zināmi	Tinnīts, vertigo
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Bieži	Tahikardija, sirdsklauves
	Retāk	Sirds apstāšanās, sirds vadīšanas traucējumi
	Nav zināmi	Aritmija, stenokardija, miokarda infarkts
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Hipertensija, šoks, pārejoša išēmija
	Reti	Asiņošana, perifēro asinsvadu slimība
	Nav zināmi	Hipotensija, ortostatiska hipotensija, mijklibošana, nekrotizējošs vaskulīts, pietvīkums, ģībonis
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Bieži	Klepus
	Retāk	Elpas trūkums, traheobronhīts, sinusīts
	Reti	Asiņošana no deguna, laringīts/aizsmakums, pneimonija
	Ļoti reti	Akūts respiratorā distresa sindroms (ARDS) (skatīt 4.4.apakšpunktu)

	Nav zināmi	Aizlikts deguns, deguna blakusdobumu nosprostojušs, respirators distress (tai skaitā pneimonīts un plaušu tūska), bronhospazmas
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>	Bieži	Aizcietējums, kuņģa kairinājums
	Retāk	Sausums mutē, meteorisms
	Reti	Mutes dobuma gļotādas bojājumi, mēles pietūkums, vēdera uzpūšanās, disfāģija
	Ļoti reti	Zarnu angioedēma, (sub) ileuss
	Nav zināmi	Slikta dūša, vemšana, caureja, sāpes vēderā, dispepsija, gastrīts, ezofagīts, pankreatīts, disgeizija
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Ļoti reti	Aknu mazspēja
	Nav zināmi	Hepatīts, holestātiska dzelte
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Bieži	Dermafīts
	Retāk	Hiperhidroze
	Reti	Sistēmas sarkanai vilkēdei līdzīgas ādas reakcijas, sistēmas sarkanās vilkēdes reaktivēšanās, anafilaktiskas reakcijas, toksiska epidermas nekrolīze
	Nav zināmi	Angioedēma, izsitumi, Stīvensa-Džonsona sindroms, purpura, nieze, nātrene, fotosensibilizācijas reakcijas, simptomu komplekss*
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Bieži	Muskuļu un skeleta sāpes
	Reti	Artrīts
	Nav zināmi	Mialģija, muskuļu krampji, artralģija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Retāk	Intersticiāls nefrīts, proteīnūrija
	Reti	Nieru darbības traucējumi, priekšdziedzera darbības traucējumi
	Ļoti reti	Akūta nieru mazspēja
	Nav zināmi	Pollakiūrija, dizūrija, nieru mazspēja
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Nav zināmi	Seksuāla disfunkcija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Bieži	Nogurums, vājums
	Retāk	Drudzis, perifēra tūska, pēkšņa nāve, sāpes krūškurvī
	Reti	Vienas ekstremitātes vājums
	Nav zināmi	Tūska, sāpes aiz krūšu kaula, astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	Bieži	Atgriezeniska vielu, kas parasti izdalās ar urīnu (kreatinīns, urīnviela), līmeņu paaugstināšanās
	Retāk	Ķermeņa masas palielināšanās
	Reti	Nedaudz palielināta hemoglobīna koncentrācija, hiponatriēmija
	Nav zināmi	Izmainīti aknu funkcionālo analīžu rezultāti (palielināts transamināžu līmenis, palielināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs un palielināts bilirubīna līmenis asinīs), elektrolīta līmeņa izmaiņas asinīs, urīnskābes līmeņa izmaiņas asinīs, glikozes līmeņa izmaiņas asinīs, magnija līmeņa izmaiņas asinīs, holesterīna līmeņa izmaiņas asinīs, triglicerīdu līmeņa izmaiņas asinīs, kalcija līmeņa izmaiņas asinīs

* Ir saņemti ziņojumi par simptomu kompleksu, kas ietver vienu vai vairākus sekojošus simptomus: drudzis, vaskulīts, mialģija, artralģija/artrīts, pozitīvs antinukleāro antivielu (ANA) tests, palielināts sarkano asins šūnu nogulsnešanās ātrums (*Elevated sedimentation rate* – ESR), eozinofīlija un leukopēnija, izsitumi, fotosensibilizācijas vai citas dermatoloģiskas izpausmes.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi (skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Fosinoprila/hidrohlortiazīda nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums klīniskajos pētījumos neatšķīrās starp gados vecākiem pacientiem (no 65 gadu vecuma) un jaunākiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. PārdozēšanaSimptomi

Atkarībā no pārdozēšanas pakāpes var rasties šādi simptomi: smaga hipotensija, bradikardija, asinsrites šoks, elektrolītu līdzsvara traucējumi, nieru mazspēja, noturīga diurēze, apziņas nomākums (tajā skaitā koma), krampji, parēze, sirds aritmijas, paralītisks ileuss.

Terapija

Nav pieejama specifiska informācija par fosinoprila/hidrohlortiazīda pārdozēšanas ārstēšanu; ārstēšanai jābūt simptomātiskai un atbalstošai.

Pārdozēšanas gadījumā ieteicamā terapija ir fizioloģiskā šķīduma ievadīšana intravenozas infūzijas veidā. Pēc pārdozēšanas pacienti ir rūpīgi jānovēro, vēlams intensīvās aprūpes nodaļā. Periodiski jānosaka elektrolītu un kreatinīna līmenis serumā. Ieteicami pasākumi ir vemšanas izraisīšana un/vai kuņģa skalošana, dehidratācijas, elektrolītu līdzsvara traucējumu un hipotensijas koriģēšana, izmantojot apstiprinātās procedūras. Ja pārdozēšana notikusi nesen, jāveic pasākumi zāļu uzsūkšanās novēršanai, piemēram, kuņģa skalošana, adsorbentu un nātrija sulfāta lietošana 30 minūšu laikā pēc zāļu lietošanas, un izvadīšanas paātrināšanai. Hipotensijas gadījumā pacients jānogulda šoka pozīcijā un nekavējoties jāuzsāk sāļu un šķidruma aizstājterapija. Jāapsver terapija ar angiotenzīnu II. Bradikardiju vai izteiktas vagālas reakcijas jāārstē, ievadot atropīnu. Jāapsver elektrokardiostimulatora pielietošana. Fosinoprilu nevar izvadīt no organisma ar dialīzes palīdzību. Nav noteikts hidrohlortiazīda daudzums, ko var uzvadīt ar hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: AKE inhibitori un diurētiski līdzekļi.

ATĶ kods: C09BA09

Fosinopril HCT Actavis ir angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitora (fosinoprila nātrija sāls) un diurētiskā līdzekļa (hidrohlortiazīds) kombinācija.

*Fosinoprila nātrija sāls*Darbības mehānisms

Fosinoprila nātrija sāls ir ilgstošas darbības AKE inhibitora fosinoprilāta estera priekšzāles. Pēc iekšķīgas lietošanas fosinoprilas ātri un pilnībā metabolizējas par aktīvo fosinoprilātu. Fosinoprila nātrija sāls satur fosfinisko grupu, kas spējīga specifiski saistīties pie angiotenzīna konvertējošā enzīma peptidildipeptidāzes aktīvās vietas, neļaujot dekaeptīdam angiotenzīnam I pārvērsties par

oktapeptīdu angiotenzīnu II. Tā rezultātā samazinātais angiotenzīna II līmenis izraisa vazokonstrikcijas samazināšanos un aldosterona sekrēcijas samazināšanos, kas var izraisīt nelielu kālija līmeņa palielināšanos serumā, un nātrija un šķidrums izvadīšanu. Parasti nav novērojamas izmaiņas nieru asins plūsmas un glomerulārās filtrācijas ātrumā. AKE inhibitori arī novērš spēcīgā vazodepresora bradikinīna sadalīšanos, nodrošinot antihipertensīvo iedarbību; fosinoprila nātrija sālim piemīt terapeitiska iedarbību hipertensijas pacientiem ar zemu renīna līmeni.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Divos lielos randomizētos, kontrolētos klīniskajos pētījumos ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial* – notiekošais pētījums par telmisartāna monoterapijas vai kombinācijas ar ramiprilu ietekmi uz vispārējiem mērķa kritērijiem) un VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes* – pētījums par nefropātijas gados vecākiem pacientiem ar diabētu) tika pētīta AKE inhibitoru lietošana kombinācijā ar angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

ONTARGET pētījumā piedalījās pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds - asinsvadu sistēmas vai cerebrovaskulāra slimība, vai 2. tipa cukura diabēts ar pierādījumiem par mērķorgāna bojājumu. VA NEPHRON-D pētījumā piedalījās pacienti ar 2. tipa cukura diabētu un diabētisku nefropātiju. Šajos pētījumos nenovēroja nozīmīgu un labvēlīgu ietekmi uz nieru un/vai sirds-asinsvadu sistēmas iznākumiem un mirstību, turpretim novēroja palielinātu hiperkaliēmijas, akūtu nieru bojājumu un/vai hipotensijas rašanās risku, salīdzinot ar monoterapiju. Ņemot vērā šo zāļu līdzīgās farmakodinamiskās īpašības, šie rezultāti attiecināmi arī uz citiem AKE inhibitoriem un angiotenzīna II receptoru blokatoriem.

Tādēļ AKE inhibitorus un angiotenzīna II receptoru blokatorus nedrīkst vienlaicīgi lietot pacientiem ar diabētisku nefropātiju.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints* - aliskirēna pētījums pacientiem ar 2. tipa diabētu, izmantojot sirds - asinsvadu un nieru slimības mērķa kritērijus) bija pētījums, kurā tika pētīts ieguvums no aliskirēna pievienošanas papildus standarta ārstēšanai ar AKE inhibitoru vai angiotenzīna II receptoru blokatoru pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un hronisku nieru slimību, sirds - asinsvadu sistēmas slimību vai abām šīm slimībām kopā. Pētījums tika priekšlaicīgi pārtraukts palielināta nevēlamu iznākumu riska dēļ. Aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, skaitliski biežāk novēroja gan kardiovaskulāras nāves, gan insulta gadījumus, un aliskirēna grupā, salīdzinot ar placebo grupu, biežāk ziņoja par nevēlamām blakusparādībām un interesējošām nopietnām nevēlamām blakusparādībām (hiperkaliēmiju, hipotensiju un nieru darbības traucējumiem).

Farmakodinamiskā iedarbība

Fosinoprila nātrija sāls lietošana pacientiem ar hipertensiju izraisa asinsspiediena pazemināšanos gan stāvus, gan guļus stāvoklī bez būtiskas sirdsdarbības paātrināšanās. Hipertensijas gadījumā fosinoprila nātrija sāls pazemina asinsspiedienu vienas stundas laikā pēc tā lietošanas, maksimālā iedarbība novērojama pēc 3 – 6 stundām. Lietojot parasto dienas devu, antihipertensīvā darbība saglabājas 24 stundas. Dažiem pacientiem, kuri lieto mazākas devas, terapijas beigu posmā iedarbība var būt samazināta. Ortostatiskais efekts un tahikardija ir reti novērojama, bet iespējama pacientiem ar sāļu deficītu vai hipovolēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažiem pacientiem ir nepieciešamas 3 – 4 nedēļas, lai sasniegtu optimālu asinsspiediena pazemināšanos. Fosinoprila nātrija sālim un tiazīdu grupas diurētiskiem līdzekļiem ir papildinoša iedarbība.

Hidrohlortiazīds

Hidrohlortiazīds ir benzotiadiazīns. Tiazīdi darbojas tieši uz nierēm, pastiprinot nātrija hlorīda un ar to saistītā ūdens izdalīšanos. To galvenā iedarbības vieta, kas ir klīniski nozīmīga, ir distālo kanāliņu sākuma daļa. Tur tie nomāc elektriski neitrālā Na – Cl transportu gaišo šūnu membrānā. Palielinās kālija un magnija izdalīšanās, bet samazinās kalcija izdalīšanās. Hidrohlortiazīds izraisa nelielu bikarbonātu izdalīšanos, bet hlorīda izdalīšanās pārsniedz nātrija izdalīšanos. Hidrohlortiazīda lietošanas laikā var veidoties metaboliska acidoze. Līdzīgi citām organiskajām skābēm, hidrohlortiazīds aktīvi izdalās proksimālajos nieru kanāliņos. Diurētiskā iedarbība paliek nemainīga

gan metaboliskas acidozes, gan metaboliskas alkalozes gadījumā.

Tiazīdu grupas diurētisko līdzekļu, arī hidrohlortiazīda, antihipertensīvās darbības mehānisms nav zināms. Hidrohlortiazīds palielina renīna aktivitāti plazmā un pastiprina aldosterona sekrēciju. Iespējamie hidrohlortiazīda antihipertensīvās darbības mehānismi varētu būt nātrija līdzsvara izmaiņas, ekstracelulārā ūdens un plazmas tilpuma samazināšanās, nieru asinsvadu pretestības izmaiņas, kā arī samazināta atbildes reakcija pret noradrenalīnu un angiotenzīnu II.

Hidrohlortiazīda izraisītā elektrolītu un ūdens izdalīšanās sākas pēc 2 stundām, maksimālo iedarbību sasniedzot pēc 3 – 6 stundām un iedarbība saglabājas 6 – 12 stundas. Antihipertensīvā iedarbība sākas pēc 3 – 4 dienām un var saglabāties pat līdz vienai nedēļai pēc terapijas pārtraukšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nemelanomas ādas vēzis: pamatojoties uz pieejamajiem epidemioloģisko pētījumu datiem, novēroja no kumulatīvās devas atkarīgu saistību starp hidrohlortiazīdu un nemelanomas ādas vēzi. Vienā pētījumā bija iekļauta populācija, kuru veidoja 71 533 bazālo šūnu karcinomas gadījumi un 8629 plakanšūnu karcinomas gadījumi ar saskaņotiem attiecīgi 1 430 833 un 172 462 populācijas kontroles gadījumiem. Hidrohlortiazīda lielu devu lietošana (kumulatīvā deva $\geq 50\,000$ mg) bija saistīta ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju (*OR – odds ratio*) 1,29 (95% TI: 1,23–1,35) bazālo šūnu karcinomas gadījumā un 3,98 (95% TI: 3,68–4,31) plakanšūnu karcinomas gadījumā. Gan bazālo šūnu, gan plakanšūnu karcinomas gadījumā novēroja skaidru saistību starp kumulatīvo devu un atbildes reakciju. Citā pētījumā atklāja iespējamu saistību starp lūpas vēzi (plakanšūnu karcinomu) un hidrohlortiazīda iedarbību: 633 lūpas vēža gadījumi tika saskaņoti ar 63 067 populācijas kontrolēm, izmantojot riskam pakļautās populācijas izlases stratēģiju. Tika pierādīta kumulatīvās devas un atbildes reakcijas saistība ar koriģēto izredžu attiecības rādītāju 2,1 (95% TI: 1,7–2,6), kas palielinājās līdz 3,9 (3,0–4,9) lielu devu ($\sim 25\,000$ mg) gadījumā un līdz 7,7 (5,7–10,5) vislielākās kumulatīvās devas ($\sim 100\,000$ mg) gadījumā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Fosinoprila nātrija sāls/hidrohlortiazīds

Līdz šim nav pētījumu, kas analizētu kardiovaskulāro saslimstību un mirstību, lietojot Fosinopril HCT Actavis (fosinoprila un hidrohlortiazīda fiksētā kombinācija). Epidemioloģiskie pētījumi liecina, ka ilgstošas hidrohlortiazīda lietošanas gadījumā kardiovaskulārā saslimstība un mirstība samazinās. Fosinopril HCT Actavis piemīt gan antihipertensīva, gan diurētiska iedarbība. Hipertensijas ārstēšanai var lietot fosinoprilu un hidrohlortiazīdu monoterapijā vai kombinācijā. Klīniskajos pētījumos fosinoprila un hidrohlortiazīda antihipertensīvā iedarbība bija sinerģiska. Simptomātiska posturāla hipotensija ir reta, bet tā var rasties pacientiem ar sāļu un šķidruma izsīkumu. Pēkšņa fosinoprila/hidrohlortiazīda lietošanas pārtraukšana neizraisīja “atsitiena” hipertensiju. Maksimālā asinsspiediena pazemināšanās tika sasniegta 2 – 6 stundas pēc kombinētas zāļu lietošanas, bet antihipertensīvā iedarbība saglabājās ilgāk par 24 stundām. Fosinoprils var samazināt hidrohlortiazīda izraisīto kālija zudumu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Fosinoprila nātrija sāls

Uzsūkšanās

Iekšķīgas lietošanas gadījumā fosinoprila uzsūkšanās vidēji ir 30 % līdz 40 %. Fosinoprila uzsūkšanos neietekmē ēdiena klātbūtne kuņģa-zarnu traktā, lai gan uzsūkšanās ātrums var būt nedaudz lēnāks. Kuņģa-zarnu trakta gļotādā un aknās notiek ātra un pilnīga tā hidrolīze par aktīvo fosinoprilātu. Laiks, kas nepieciešams C_{max} sasniegšanai, ir atkarīgs no devas. Tas tiek sasniegts vidēji trīs stundās un saskan ar maksimālo angiotenzīna I presorās atbildes reakcijas nomākumu 3 līdz 6 stundas pēc zāļu lietošanas. Pēc atkārtotas vai vienreizējas devas lietošanas farmakokinētiskie rādītāji (C_{max} , AUC) ir tieši proporcionāli lietotajai fosinoprila devai.

Izkliede

Fosinoprilāts izteikti saistās ar olbaltumvielām (> 95 %), tam ir relatīvi mazs izkliedes tilpums un nenožīmīga saistīšanās ar asinīs esošajām šūnām.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka fosinoprilāts nešķērso hematoencefālo barjeru, bet fosinoprilāts brīvi šķērso placentāro barjeru, un tā koncentrācija tur ir līdzīga kā mātes asinīs.

Biotransformācija

Vienu stundu pēc iekšķīgas fosinopрила nātrija sāls lietošanas plazmā neizmainītā veidā paliek mazāk nekā 1 % fosinopрила; 75 % ir kā aktīvais fosinoprilāts, 15 - 20 % fosinoprilāta glikuronīda veidā (neaktīvs) un atlikušais daudzums (~ 5 %) ir fosinoprilāta 4-hidroksi metabolīta veidā (aktīvs).

Eliminācija

Pēc intravenozas ievadīšanas fosinoprilāts izdalās gan caur aknām, gan nierēm. Hipertensijas pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību, kuri saņēma atkārtotas fosinopрила devas, efektīvais fosinoprilāta akumulācijas $T_{1/2}$ vidēji bija 11,5 stundas. Fosinopрила eliminācija notiek caur aknām un caur nierēm. Fosinoprilāts labi nepakļaujas dialīzei. Fosinoprilāta hemodialīzes un peritoneālās dialīzes klīrenss attiecīgi ir vidēji 2% un 7% no urīnvielas klīrensa.

Īpašās pacientu grupas

Pacientiem ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 80 ml/min) fosinoprilāta kopējais organisma klīrenss ir aptuveni puse no tā, kāds ir novērots pacientiem ar normālu nieru darbību, bet netika novērotas būtiskas uzsūkšanās, biopieejamības un saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām izmaiņas. Fosinoprilāta klīrenss nav atkarīgs no nieru mazspējas smaguma pakāpes; samazinātā eliminācija caur nierēm tiek kompensēta, palielinoties eliminācijai caur aknām un žulti. Pacientiem ar smagu nieru mazspēju, tajā skaitā terminālu nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 10 ml/min), novēroja nedaudz palielinātu AUC (mazāk par dubultotu normālo vērtību).

Pacientiem ar aknu mazspēju (alkoholisma vai biliāras cirozes izraisītu) fosinopрила nātrija sāls hidrolīze nav būtiski samazināta, lai gan var būt samazināts hidrolīzes ātrums; kopējais fosinoprilāta klīrenss ir gandrīz puse no klīrensa, kāds novērots pacientiem ar normālu aknu darbību.

Vecākiem vīriešiem (65 līdz 74 gadi veciem) ar klīniski normālu nieru un aknu darbību nebija ievērojamu fosinoprilāta farmakokinētikas atšķirību, salīdzinot ar jaunākiem (20 – 35 gadus veciem) indivīdiem.

Hidrohlortiazīds

Uzsūkšanās

Iekšķīgas lietošanas gadījumā no kuņģa-zarnu trakta uzsūcas apmēram 50-80 % hidrohlortiazīda. Hidrohlortiazīda uzsūkšanos palielina vielas, kas samazina kuņģa – zarnu trakta peristaltiku. Maksimālā hidrohlortiazīda koncentrācija plazmā ir novērojama 1-2,5 stundas pēc tā iekšķīgas lietošanas.

Biopieejamība

Sistēmiskā pieejamība ir $71 \pm 15 \%$.

Izkliede

Plazmas olbaltumvielu saistīšanās ar hidrohlortiazīdu ir 65 %; relatīvais izkliedes tilpums ir 0,5 – 1,1 l/kg.

Biotransformācija un izdalīšanās

Veseliem indivīdiem vairāk nekā 95 % hidrohlortiazīda neizmainītā veidā izdalās caur nierēm.

Eliminācija

Normālas nieru darbības gadījumā eliminācijas pusperiods ir 2,5 stundas. Maksimālā koncentrācija plazmā parasti tiek sasniegta pēc 2 – 5 stundām. Tas ir pagarināts nieru darbības traucējumu gadījumā,

un pacientiem ar terminālu nieru mazspēju tas ir apmēram 20 stundas.

Diurētiskā iedarbība parādās 1 – 2 stundu laikā. Diurētiskā iedarbība saglabājas 10 - 12 stundas atkarībā no devas, antihipertensīvā iedarbība saglabājas līdz pat 24 stundām.

Vecākajā grupā laukums zem plazmas koncentrācijas – laika līknes (AUC) palielinājās pēc atkārtotu hidrohlortiazīda devu lietošanas, kas korelē ar iepriekš publicētiem datiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un iespējamu kancerogenitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierādīts, ka angiotenzīnu konvertējošā enzīma inhibitoriem ir nevēlama blakusiedarbība vēlīnajā augļa attīstības stadijā, kas izraisīja augļa mirstību un iedzimtas, it īpaši galvaskausa, patoloģijas. Ziņots arī par fetotoksicitāti, intrauterīnās augšanas aizkavēšanos un atvērtu *ductus arteriosus*. Uzska, ka šīs attīstības patoloģijas daļēji nosaka tiešā AKE inhibitoru iedarbība uz augļa renīna-angiotenzīna sistēmu un daļēji išēmija, ko izraisījusi hipotensija mātei, kā arī samazinātā augļa-placentas asinsrite un samazinātā skābekļa/barības vielu piegāde auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Laktozes monohidrāts
 Titāna dioksīds (E171)
 Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
 Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
 Preželatinizēta ciete (kukurūzas)
 Kroskarmelozes nātrija sāls
 Glicerīna dibehenāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Al/Al blisteri.
 Iepakojumi: 10, 14, 20, 30, 50, 60 un 100 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

07-0082

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2007. gada 14. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2014. gada 5. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

08/2023