

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zofenil Plus, 30 mg + 12,5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 28,7 mg zofenoprylu co odpowiada 30 mg zofenoprylu wapniowego oraz 12,5 mg hydrochlorotiazidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę powlekana zawiera 56,20 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Bładoczerwone, okrągłe, lekko obustronnie wypukłe tabletki z linią podziału na jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

Ten produkt złożony jest wskazany do stosowania przez pacjentów, u których nie można odpowiednio kontrolować ciśnienia krwi tylko przy użyciu zofenoprylu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ogólne dawkowanie

Zofenil Plus powinien być stosowany raz na dobę, z posiłkiem lub bez.

Przed rozpoczęciem podawania produktu złożonego zalecane jest indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych substancji czynnych (tj. zofenoprylu i hydrochlorotiazidu).

Jeżeli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć bezpośrednią zmianę leczenia z monoterapii na leczenie produktem złożonym o skojarzonym działaniu obu składników.

W celu ułatwienia połknięcia, tabletkę można podzielić na dwie połowy i połknąć jedną po drugiej, w wyznaczonym czasie podawania.

Dorośli (w wieku od 18 do 65 lat)

Pacjenci bez niedoborów płynów lub sodu:

Zazwyczaj skuteczna dawka to jedna tabletkę na dobę.

Pacjenci z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu:

Nie zaleca się stosowania Zofenil Plus.

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłowym klirensiem kreatyniny nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których stwierdzono obniżony klirens kreatyniny (mniejszy niż 45 ml/min) nie zaleca się stosowania Zofenil Plus.

Klirens kreatyniny można określić na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy za pomocą wzoru Cockrofta-Gaulta:

$$\text{Klirens kreatyniny [ml/min]} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała [kg]}}{\text{Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]} \times 72}$$

Uzyskany przy pomocy powyższego wzoru wynik odpowiada wartości klirensu kreatyniny u mężczyzn. W przypadku kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85.

Dzieci i młodzież (poniżej 18 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Zofenil Plus u dzieci i młodzieży, dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z niewydolnością nerek i pacjenci dializowani

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 45 ml/min) można zastosować ten sam poziom dawki Zofenil Plus raz na dobę jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 45 ml/min) nie zaleca się stosowania Zofenil Plus (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) stosowanie Zofenil Plus jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

U pacjentów dializowanych z nadciśnieniem tętniczym stosowanie Zofenil Plus nie jest zalecane.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, gdzie została osiągnięta dawka 30 mg samego zofenoprylu, można zastosować ten sam schemat dawkowania jak u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i ciężką niewydolnością wątroby stosowanie Zofenil Plus jest przeciwwskazane.

4.3 Przeciwwskazania

- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6)
- Nadwrażliwość na zofenopryl wapniowy lub inne inhibitory ACE
- Nadwrażliwość na hydrochlorotiazyd lub inne substancje będące pochodną sulfonamidu
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą
- Obrzęk naczynioruchowy związany z leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie
- Wrodzony/idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy
- Ciężka niewydolność wątroby
- Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min)
- Obustronne zwężenia tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej w przypadku jedynej czynnej nerki
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zofenil Plus z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

ZOFENOPRYL

Niedociśnienie tętnicze

Podobnie jak inne inhibitory ACE i leki moczopędne, Zofenil Plus może powodować poważne spadki ciśnienia krwi, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Objawowa hipotonia rzadko występuje u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.

Bardziej prawdopodobne jest jej wystąpienie u pacjentów odwodnionych i z niedoborem elektrolitów na skutek przyjmowania leków moczopędnych, ograniczonej podaży soli w diecie, dializoterapii, biegunki lub wymiotów, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem renino-zależnym (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Objawowa hipotonia była opisywana głównie u pacjentów z niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Prawdopodobieństwo wystąpienia hipotonii jest większe u pacjentów z ciężką niewydolnością serca związaną z leczeniem dużymi dawkami diuretyków pętlowych oraz tych, u których stwierdza się hiponatremię lub zaburzenia czynności nerek.

U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowej hipotonii leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, najlepiej w warunkach szpitalnych, od mniejszych dawek, ostrożnie dostosowując dawkowanie. Jeżeli to możliwe, na początku leczenia produktem leczniczym Zofenil Plus należy na pewien czas przerwać podawanie leków moczopędnych.

Postępowanie takie należy rozważyć także w przypadku pacjentów z dusznicą bolesną i chorobami naczyń mózgowych, u których nagły spadek ciśnienia tętniczego może stwarzać zagrożenie wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu.

W przypadku wystąpienia hipotonii należy ułożyć pacjenta poziomo na plecach. Może być konieczne podanie we wlewie dożylnym soli fizjologicznej (0,9% roztworu NaCl) w celu uzupełnienia wewnątrznaczyniowej objętości krwi. Wystąpienie hipotonii po pierwszej dawce leku nie wyklucza możliwości stopniowego, ostrożnego zwiększania dawek każdego ze składników produktu leczniczego po usunięciu wyżej wymienionych zaburzeń.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym

U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym, obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej hipotonii i niewydolności nerek. Dodatkowo ryzyko to wzrasta, gdy jednocześnie stosowane są leki moczopędne. Do upośledzenia czynności nerek z nieznacznym zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu może dojść również u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. U tych pacjentów leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłym nadzorem lekarskim, od mniejszych dawek, ostrożnie dostosowując dawkowanie oraz kontrolując czynność nerek.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Podczas leczenia należy odpowiednio często kontrolować czynność nerek według przyjętych zasad. Opisywane przypadki niewydolności nerek związane z podawaniem inhibitorów ACE występowały głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub współistniejącymi chorobami nerek, w tym także ze zwężeniem tętnicy nerkowej. U niektórych pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano współistniejących schorzeń nerek odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, zwłaszcza podczas równoczesnego podawania leków moczopędnych. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki poszczególnych składników. Zalecane jest prowadzenie ścisłego monitorowania czynności nerek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Pacjenci dializowani

Pacjenci poddawani dializom przy użyciu wysokoprzepływowych błon dializacyjnych z poliakrylonitrylu (np. AN 69), którzy otrzymują inhibitory ACE zagrożeni są większym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych, takich jak obrzęki twarzy, zaczerwienienie, hipotonia i duszność występujące w ciągu kilku minut od rozpoczęcia hemodializy. U tych pacjentów zaleca się stosowanie innych typów dializatorów lub innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania produktu leczniczego Zofenil Plus w zawale serca u pacjentów poddawanych hemodializom nie zostały do chwili obecnej ustalone, dlatego też nie powinien być podawany w tej grupie pacjentów.

Pacjenci poddawani LDL aferezie

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani zabiegom LDL aferezy z siarczanem dekstranu mogą występować reakcje anafilaktoidalne podobne do spotykanych u pacjentów hemodializowanych przy użyciu wysokoprzepływowch błon dializacyjnych (patrz powyżej). U tych pacjentów zalecane jest stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy terapeutycznej.

Reakcje anafilaktyczne występujące podczas odczulania lub po ukąszeniach owadów

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) lub po ukąszeniach przez owady rzadko opisywano zagrażające życiu reakcje anafilaktoidalne. U tych samych pacjentów wystąpieniu tego typu reakcji należy zapobiegać przerywając czasowo podawanie inhibitora ACE, jednak po nieumyślnym podaniu produktu leczniczego reakcje te mogą pojawić się ponownie. Dlatego też u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani procedurze odczulenia należy zachować ostrożność.

Przeszczep nerki

Brak jest doświadczenia na temat podawania produktu leczniczego Zofenil Plus u pacjentów po przeszczepieniu nerki. Dlatego nie zaleca się jego stosowania u osób po przeszczepach.

Pierwotny hiperaldosteronizm

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z zasady nie reagują na podawanie leków przeciwnadciśnieniowych działających na drodze hamowania układu renina-angiotensyna. Z tego względu podawanie produktu leczniczego Zofenil Plus w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Obrzęk naczynioruchowy

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE jest największe w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Jednak w rzadkich przypadkach może rozwinąć się ciężki obrzęk naczynioruchowy po długotrwałym leczeniu inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i wdrożyć leczenie lekami należącymi do innej grupy terapeutycznej leków przeciwnadciśnieniowych.

Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni lub krtani może być przyczyną zgonu. W przypadku wystąpienia obrzęku o takiej lokalizacji należy bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie obejmujące między innymi (jednak nie ograniczające się do): podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny w rozcieńczeniu 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml) lub wolne podanie adrenaliny dożylnie 1 mg/ml (którą należy rozcieńczyć wg instrukcji) oraz ściśle monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego krwi. Pacjent powinien przebywać w szpitalu do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż 12-24 godziny.

Nawet w takich przypadkach, gdy obrzęk obejmuje wyłącznie język, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami może nie być wystarczające.

Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę powoduje bardziej nasilony obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej w stosunku do pacjentów rasy białej.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE są bardziej narażeni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3 „Przeciwwskazania”).

Kaszel

Podczas leczenia inhibitorami ACE może wystąpić suchy kaszel, bez odkształcania wydzieliny, który ustępuje po przerwaniu leczenia. Inhibitor ACE wywołujący kaszel powinien być traktowany jako częściowa diagnostyka różnicowa kaszlu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczk cholestatycznej i postępuje do piorunującej martwicy wątroby a (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeśli podczas podawania inhibitorów ACE wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

Hiperkaliemia

Podczas leczenia inhibitorami ACE może wystąpić hiperkaliemia. Efekt ten jest zwykle osłabiony przez działanie tiazydowych leków moczopędnych powodujących utratę potasu. Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą lub przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas oraz inne produkty powodujące zwiększenie stężenia potasu we krwi (np. heparynę). Jeżeli jednak podawanie wymienionych powyżej leków uważa się za zasadne, zaleca się regularne oznaczenie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne

Podczas rozległych operacji i znieczulenia inhibitory ACE mogą powodować spadki ciśnienia tętniczego, a nawet być przyczyną wystąpienia wstrząsu, gdyż mogą blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny.

Jeśli nie jest możliwe odstawienie inhibitorów ACE, należy prowadzić dokładne monitorowanie stanu wypełnienia łóżyska naczyniowego i objętości osocza krwi.

Zwężenie zastawki aortalnej lub mitralnej/kardiomiopatia przerostowa

Należy zachować ostrożność podczas podawania inhibitorów ACE pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i z utrudnionym odpływem krwi z lewej komory i należy ich unikać w przypadku hemodynamicznie istotnego zwężenia.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, trombocytopenii i niedokrwistości. Ryzyko wystąpienia neutropenii wydaje się być zależne od dawki, rodzaju stosowanego produktu leczniczego i stanu ogólnego pacjenta. Rzadko spotykane jest u pacjentów bez innych obciążeń, może natomiast wystąpić u chorych z upośledzeniem czynności nerek różnego stopnia, zwłaszcza związanym z chorobami tkanki łącznej naczyń (kolagenozami), takim jak np. toczeń rumieniowaty układowy, sklerodermia oraz leczonych lekami immunosupresyjnymi, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, bądź w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników. U niektórych pacjentów wystąpiły poważne zakażenia, które w kilku przypadkach były oporne na intensywną antybiotykoterapię.

W przypadku stosowania zofenoprylu w tej grupie pacjentów, należy przeprowadzać badanie oznaczenia krwinek białych i innych parametrów krwi przed rozpoczęciem terapii, następnie co 2 tygodnie w trakcie 3-miesięcznego leczenia zofenoprylem, a następnie okresowo. Podczas trwania leczenia należy poinformować wszystkich pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka) oraz wykonali oznaczenie wzoru odsetkowego krwinek białych. W przypadku wykrycia lub podejrzenia neutropenii (liczba neutrofili mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$) należy przerwać

jednocześnie przyjmowanie zofenoprylu i innych produktów (patrz punkt 4.5). Zmiany te mają charakter odwracalny i ustępują po przerwaniu podawania inhibitorów ACE.

Łuszczyca

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą.

Białkomocz

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz w przypadku stosowania relatywnie dużych dawek inhibitorów ACE.

U pacjentów z wcześniej występującymi chorobami nerek należy wykonać badanie stężenia białka w moczu (test w pierwszym moczu porannym) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo.

Leki przeciwcukrzycowe

Należy ściśle kontrolować stężenie glukozy/poziom glikemii u pacjentów z cukrzycą leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

Zwykle skojarzenie litu i Zofenil Plus nie jest zalecane (patrz punkt 4.5).

Rasa

Podobnie do innych inhibitorów enzymu konwertazy angiotensyny, zofenopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego krwi u osób rasy czarnej niż u innych ras. Inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u innych ras.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

HYDROCHLOROTIAZYD

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z chorobami nerek tiazydowe leki moczopędne mogą nasilać azotemię. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek mogą wystąpić skutki kumulacji tej substancji czynnej. W przypadku wystąpienia postępującego zaburzenia czynności nerek, na co wskazuje rosnące stężenie azotu pozabiałkowego we krwi, konieczne jest rozważenie celowości stosowania dalszego leczenia, należy rozważyć odstawienie leku moczopędnego.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub postępującą chorobą wątroby tiazydowe leki moczopędne należy stosować ostrożnie, gdyż niewielkie zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej mogą wywołać śpiączkę wątrobową.

Metabolizm i układ hormonalny

Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać tolerancję glukozy. W takim przypadku konieczna może być modyfikacja dawki insuliny lub doustnych leków hipoglikemizujących (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia tiazydowymi lekami moczopędnymi może dojść do ujawnienia cukrzycy utajonej. W trakcie stosowania tiazydowych leków moczopędnych obserwowano zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów we krwi. U niektórych pacjentów tiazydowe leki moczopędne mogą prowadzić do wystąpienia hiperurykemii i (lub) dny moczanowej.

Zaburzenia elektrolitowe

Tak jak w przypadku każdego pacjenta leczonego lekami moczopędnymi, w odpowiednich odstępach czasu należy okresowo kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi.

Tiazydowe leki moczopędne, w tym hydrochlorotiazyd, mogą powodować zaburzenia gospodarki wodnej lub elektrolitowej (hipokaliemię, hiponatremię i zasadowicę hipochloremiczną). Do objawów ostrzegających zaburzeń wodnych lub elektrolitowych należą suchość w ustach, pragnienie, osłabienie, letarg, senność, niepokój, ból lub kurcze mięśni, zmęczenie mięśni, niedociśnienie tętnicze, skąpomocz, tachykardia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, takie jak nudności lub wymioty.

Chociaż stosowanie tiazydowych leków moczopędnych może prowadzić do wystąpienia hipokaliemii, jednoczesne podawanie zofenoprylu może zmniejszyć hipokaliemię wywołaną lekiem moczopędnym. Ryzyko wystąpienia hipokaliemii jest największe u pacjentów z marskością wątroby, u pacjentów, u których występuje szybka diureza i u pacjentów, którzy przyjmują doustnie nieodpowiednią ilość elektrolitów lub są leczeni jednocześnie glikokortykosteroidami lub hormonem adrenokortykotropowym (ACTH) (patrz punkt 4.5).

Hiponatremia z rozcieńczenia może wystąpić u pacjentów z obrzękami podczas upalnej pogody. W takich przypadkach niedobór jonów chlorkowych jest zazwyczaj łagodny i nie wymaga leczenia.

Tiazydowe leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, co może spowodować przejściowe i niewielkie zwiększenie stężenia wapnia w surowicy, przy braku innych, znanych zaburzeń metabolizmu wapnia. Znaczna hiperkalcemia może być objawem utajonej nadczynności przytarczyc. Tiazydowe leki moczopędne powinny zostać odstawione przed przeprowadzeniem badań czynnościowych przytarczyc. Wykazano, że tiazydowe leki moczopędne zwiększają wydalanie magnezu z moczem, co może doprowadzić do hipomagnezмии.

Toczeń rumieniowaty układowy

Istnieją doniesienia o zaostrzeniu lub uaktywnieniu toczenia rumieniowatego układowego w trakcie stosowania tiazydowych leków moczopędnych.

Testy antydopingowe

Hydrochlorotiazyd, substancja czynna tego produktu leczniczego może dawać dodatni wynik testu antydopingowego.

Inne

Reakcje nadwrażliwości na hydrochlorotiazyd mogą wystąpić u pacjentów z lub bez alergii czy astmy oskrzelowej w wywiadzie.

W związku ze stosowaniem tiazydowych leków moczopędnych opisywano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia, zaleca się odstawienie produktu leczniczego. Jeśli ponowne rozpoczęcie podawania produktu będzie konieczne, zaleca się osłanianie ciała przed światłem słonecznym lub sztucznym promieniowaniem UVA.

SKOJARZENIE ZOFENOPRYLU I HYDROCHLOROTIAZYDU

Poza ostrzeżeniami związanymi z poszczególnymi substancjami czynnymi, należy zwrócić uwagę na następujące ostrzeżenia:

Ciąża

Zofenil Plus nie jest zalecany w trakcie pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z niewydolnością nerek

Biorąc pod uwagę wpływ zofenoprylu i hydrochlorotiazydu na pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, nie zaleca się podawania Zofenil Plus u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 45 ml/min).

Ryzyko hipokaliemii

Skojarzenie inhibitorów ACE z tiazydowymi lekami moczopędnymi nie wyklucza wystąpienia hipokaliemii. Należy wykonywać regularną kontrolę stężenia potasu.

Nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy
Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

ZOFENOPRYL

Nie zaleca się jednoczesnego podawania

Leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu: Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu związaną z działaniem leków moczopędnych. Leki moczopędne oszczędzające potas takie jak spironolakton, triamteren czy amilorid, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą być przyczyną znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane ze względu na występowanie hipokaliemii, leki te należy stosować ostrożnie i regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy oraz wykonywać EKG (patrz punkt 4.4).

Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II lub aliskiren:

Dane badania kliniczne wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne podawanie wymaga zachowania ostrożności

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub pętlowe): Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może prowadzić do zmniejszenia objętości płynów wewnątrzustrojowych i powodować ryzyko niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia zofenoprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli lub przez rozpoczęcie leczenia od małej dawki zofenoprylu.

Leki stosowane do znieczulenia: Inhibitory ACE mogą nasilać obniżenie ciśnienia krwi związane z działaniem niektórych leków stosowanych do znieczulenia.

Środki narkotyczne/Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/Leki przeciwpsychotyczne/ Barbiturany: Może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, antagoniści kanału wapniowego): Może wystąpić nasilenie działania hipotensyjnego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania z nitrogliceryną i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia.

Cymetydyna: Może zwiększać ryzyko działania hipotensyjnego.

Cyklosporyna: Jednoczesne podawanie cyklosporyny z inhibitorami ACE powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia niewydolności nerek.

Allopuryinol, prokainamid, leki cytostatyczne i immunosupresyjne: Podczas podawania jednocześnie z inhibitorami ACE wzrasta ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Dane dotyczące innych inhibitorów ACE wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia leukopenii podczas ich jednoczesnego stosowania.

Leki przeciwcukrzycowe: U osób chorych na cukrzycę inhibitory ACE rzadko mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych jak sulfonilomocznik. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki leków przeciwcukrzycowych podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami ACE.

Hemodializa z wykorzystaniem wysokoprzepływowych błon dializacyjnych: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych.

Sympatykomimetyki: Mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE; pacjenci powinni być ściśle monitorowani, aby potwierdzić, że pożądaný efekt został osiągnięty.

Leki zubożniające treść żołądkową: Zmniejszają biodostępność inhibitorów ACE.

Pokarm: Może spowolniać, ale nie zmienia stopnia wchłaniania zofenoprylu wapniowego.

Leki zawierające sole złota: Reakcje przypominające objawy takie jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń, w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie, które może być bardzo ciężkie) zostały odnotowane częściej u pacjentów po podaniu leków zawierających sole złota (np. aurotiojabłczan sodu) we wstrzyknięciach oraz inhibitorów ACE.

Dodatkowe informacje

Enzymy CYP: Brak danych klinicznych dotyczących bezpośrednich interakcji zofenoprylu z innymi lekami metabolizowanymi przy współudziale enzymów CYP. Natomiast wyniki przeprowadzonych badań metabolicznych *in vitro* wykazały brak istotnych interakcji zofenoprylu z lekami metabolizowanymi z udziałem enzymów CYP.

HYDROCHLOROTIAZYD

Jednoczesne podawanie wymaga zachowania ostrożności

Żywiec - cholestyramina i kolestypol: W obecności żywic jonowymiennych wchłanianie hydrochlorotiazydu jest zaburzone. Pojedyncze dawki cholestyraminy lub żywic kolestypolowych wiążą hydrochlorotiazyd i zmniejszają jego wchłanianie z przewodu pokarmowego nawet do 85% i 43%, odpowiednio.

Sulfonamidowe leki moczopędne należy przyjmować co najmniej 1 godzinę przed lub 4 do 6 godzin po zażyciu tych leków.

Glikokortykosteroidy, kortykotropina (ACTH), amfoterycyna B (podawana pozajelitowo), karbenoksolon, leki przeczyszczające pobudzające perystaltykę: Podczas jednoczesnego podawania z hydrochlorotiazydem mogą wystąpić nasilone zaburzenia elektrolitowe, szczególnie hipokaliemia.

Sole wapnia: Podczas jednoczesnego podawania z tiazydowymi lekami moczopędnymi może wystąpić zwiększone stężenie wapnia w surowicy z powodu zmniejszonego wydalania wapnia.

Glikozydy nasercowe: Hipokaliemia lub hipomagnezemia spowodowana tiazydowymi lekami moczopędnymi sprzyja powstawaniu arytmii serca, wywołanej glikozydami naparstnicy.

Leki powodujące występowanie częstoskurczu typu „torsades de pointes”: Ze względu na ryzyko wystąpienia hipokaliemii należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania hydrochlorotiazydu i leków mogących powodować częstoskurcz typu „torsades de pointes”, np. niektórych leków przeciwaritmicznych, niektórych leków przeciwpsychotycznych i innych leków, o których wiadomo, że wywołują częstoskurcz typu „torsades de pointes”.

Aminy presyjne (np. noradrenalina): Możliwe osłabienie odpowiedzi na aminy presyjne, ale nie wystarczające do wykluczenia ich stosowania z hydrochlorotiazydem.

Niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie szkieletowe (np. tubokuraryna): Podczas stosowania z hydrochlorotiazydem działanie niedepolaryzujących leków zwiotczających mięśnie szkieletowe może być nasilone.

Amantadyna: Tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych przez amantadynę.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu dny (probenecyd, sulfinpirazon i allopuryinol): Może okazać się konieczne dostosowanie dawki leków zwiększających wydalanie kwasu moczowego z moczem, ponieważ hydrochlorotiazyd może zwiększyć stężenie kwasu moczowego w surowicy. Może okazać się konieczne zwiększenie dawki probenecydu lub sulfinpirazonu. Jednoczesne podawanie tiazydowych leków moczopędnych może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopuryinol.

Dodatkowe informacje

Interakcje badań laboratoryjnych: Tiazydowe leki moczopędne mogą zaburzać badania czynności przytarczyc ze względu na ich wpływ na metabolizm wapnia.

SKOJARZENIE ZOFENOPRYLU I HYDROCHLOROTIAZYDU

Poza interakcjami związanymi z poszczególnymi substancjami czynnymi, należy zwrócić uwagę na następujące interakcje:

Nie zaleca się jednoczesnego podawania

Lit: Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać ryzyko wystąpienia działań toksycznych litu i nasilać już zwiększone przez inhibitory ACE ryzyko działań toksycznych litu.

Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Zofenil Plus z litem. Jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

Badania kliniczne: Tiazydy mogą zmniejszać stężenie PBI (jod związany z białkami) w surowicy, bez objawów zaburzeń czynności tarczycy.

Jednoczesne podawanie wymaga zachowania ostrożności

Niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g na dobę): Stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może zmniejszać działanie hipotensyjne inhibitorów ACE oraz tiazydowych leków moczopędnych.

Dodatkowo, opisano, że NLPZ i inhibitory ACE wywierają addytywne działanie powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Takie skutki są zazwyczaj odwracalne i występują zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub osoby odwodnione.

Alkohol: Alkohol nasila działanie hipotensyjne inhibitorów ACE i hydrochlorotiazydu.

Trimetoprim: Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i tiazydowych leków moczopędnych z trimetoprimem zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkalcemii.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie podczas ciąży

Zofenopryl i Hydrochlorotiazyd

Ze względu na wpływ poszczególnych składników produktu złożonego na ciążę, nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zofenil Plus w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4).

Przyjmowanie produktu leczniczego Zofenil Plus jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zofenopryl

Nie zaleca się stosowania antagonistów inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia). (Patrz punkt 5.3). Jeśli wystąpiło narażenie na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Hydrochlorotiazyd

Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania hydrochlorotiazydu podczas ciąży, szczególnie podczas pierwszego trymestru. Badania na zwierzętach są niewystarczające.

Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko. Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania hydrochlorotiazydu, jego stosowanie podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży może zaburzać płodowo-łożyskowy przepływ krwi oraz może powodować u płodu i noworodka objawy, takie jak żółtaczka, zaburzenia równowagi elektrolitowej i małopłytkowość.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu obrzęków ciążowych, nadciśnienia ciążowego lub stanu przedrzucawkowego, ze względu na ryzyko zmniejszenia objętości osocza i hipoperfuzji łożyska bez korzystnego wpływu na przebieg choroby.

Hydrochlorotiazydu nie należy stosować w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u kobiet w ciąży, z wyjątkiem rzadko występujących sytuacji, gdy inne leczenie nie może być stosowane.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Zofenil Plus podczas karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania i zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

Hydrochlorotiazyd

Hydrochlorotiazyd przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Tiazydowe leki moczopędne w dużych dawkach powodują intensywną diurezę, mogą hamować wydzielanie mleka. Stosowanie produktu Zofenil Plus podczas karmienia piersią nie jest wskazane. Jeśli Zofenil Plus jest stosowany podczas karmienia piersią, dawka powinna być możliwie najmniejsza.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Zofenil Plus na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia senności, zawrotów głowy i uczucia nadmiernego zmęczenia.

4.8 Działania niepożądane

W kontrolowanych badaniach klinicznych, w których wzięło udział zrandomizowanych 597 pacjentów leczonych zofenoprylem + hydrochlorotiazydem, nie zaobserwowano żadnych specyficznych działań niepożądanych na ten produkt złożony. Działania niepożądane zostały ograniczone do tych, które odnotowano wcześniej podczas przyjmowania zofenoprylu wapniowego lub hydrochlorotiazydu. Częstość występowania działań niepożądanych nie wykazała korelacji z płcią czy wiekiem pacjentów.

Tabela zamieszczona poniżej zawiera wszystkie działania niepożądane, które stwierdzono podczas badań klinicznych, co najmniej możliwie-prawdopodobnie związanych z leczeniem zofenoprylem/hydrochlorothiazidem 30/12,5. Sklasyfikowano je w zależności od układu i uszeregowano w zależności od częstości występowania przyjmując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $\leq 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $\leq 1/1000$); bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często:	Zakażenia, zapalenie oskrzeli, ból gardła
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Niezbyt często:	Hipercholesterolemia, hiperglikemia, hiperlipidemia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hiperurykemia
Zaburzenia psychiczne	
Niezbyt często:	Bezsennność
Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, ból głowy
Niezbyt często:	Senność, omdlenia, wzmożone napięcie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Dusznicza bolesna, migotanie przedsionków, zawał serca, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często:	Nagle zaczerwienienie, niedociśnienie, nadciśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Kaszel
Niezbyt często:	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	Nudności, niestrawność, zapalenie żołądka, zapalenie dziąseł, suchość w jamie ustnej, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często:	Obrzęk naczynioruchowy, łuszczyca, trądzik, suchość skóry, świąd, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często:	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Niezbyt często:	Wielomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często:	Oslabienie, choroba grypopodobna, obrzęk obwodowy
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często:	Zaburzenia erekcji
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często:	Zwiększenie stężenia kreatyniny, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych

Dodatkowe informacje dla poszczególnych substancji:

Podczas leczenia Zofenil Plus mogą wystąpić znane działania niepożądane występujące dla poszczególnych substancji czynnych w monoterapii:

Zofenopryl

Najczęściej występujące działania niepożądane, typowe dla inhibitorów ACE, które wystąpiły podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych zofenoprylem są następujące:

Zaburzenia układu nerwowego	
Często:	Zawroty głowy, ból głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często:	Nudności/wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka
<i>Rzadko:</i>	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Niezbyt często:</i>	Kurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często:</i>	Zmęczenie
<i>Niezbyt często:</i>	Oslabienie

Następujące działania niepożądane zostały zaobserwowane w związku z leczeniem inhibitorami ACE:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U kilku pacjentów może wystąpić agranulocytoza i pancytopenia.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Zaburzenia endokrynologiczne

Częstość nieznana, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko, depresja, zmiana nastroju, zaburzenia snu, stan splątania.

Zaburzenia układu nerwowego

Niekiedy parestezje, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi.

Zaburzenia oka

Rzadko, niewyraźne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko, szumy uszne.

Zaburzenia serca

Po podaniu inhibitorów ACE opisywano pojedyncze przypadki przyspieszenia czynności serca - tachykardii, uczucia kołatania serca, zaburzeń rytmu, dławicy piersiowej, zawałów mięśnia sercowego, w połączeniu z niedociśnieniem.

Zaburzenia naczyniowe

Ciężka hipotonia, występująca po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawek leku. Występuje zwłaszcza u pacjentów należących do określonych grup ryzyka (patrz Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Mogą ponadto wystąpić takie objawy jak zawroty głowy, uczucie nadmiernego osłabienia, zaburzenia widzenia, którym rzadko mogą towarzyszyć zaburzenia świadomości (omdlenia). Rzadko występuje nagłe zaczerwienienie.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W rzadkich przypadkach, leki te mogą powodować wystąpienie duszności, zapalenia zatok, nieżyt nosa, zapalenie języka, zapalenie oskrzeli oraz skurcz oskrzeli. Opisywano związek między podawaniem inhibitorów ACE a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego, który u niewielkiej liczby pacjentów obejmował twarz i tkanki jamy ustnej i gardła. W pojedynczych przypadkach obrzęk naczynioruchowy występujący w obrębie górnych dróg oddechowych był przyczyną zgonu na skutek niedrożności dróg oddechowych.

Zaburzenia żołądka i jelit

Sporadycznie mogą występować bóle brzucha, biegunka, zaparcia i suchość w ustach.

Opisywano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki i niedrożności jelit związanych z podawaniem inhibitorów ACE.

Bardzo rzadko obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczk cholestatycznej i zapalenia wątroby, związanych z podawaniem inhibitorów ACE.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Sporadycznie mogą wystąpić reakcje alergiczne i objawy nadwrażliwości takie jak świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella), wykwity łuszczycopodobne, łysienie.

Objawom tym mogą towarzyszyć gorączka, bóle mięśni, bóle stawów, eozynofilia i (lub) zwiększenie miana przeciwciał przeciwdrożdżycowych.

Rzadko występuje nadmierna potliwość.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Sporadycznie mogą występować bóle mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Może wystąpić lub nasilić się niewydolność nerek. Opisywano przypadki wystąpienia ostrej niewydolności nerek (patrz Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Rzadko występują zaburzenia oddawania moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko, zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko obrzęki obwodowe i ból w klatce piersiowej.

Badania diagnostyczne

Może wystąpić odwracalne po odstawieniu produktu zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w przypadku współistnienia niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca i nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.

U nielicznych pacjentów opisano obniżenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby płytek krwi i leukocytów.

Ponadto odnotowano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny w surowicy.

Hydrochlorotiazyd

W trakcie stosowania hydrochlorotiazydu w monoterapii odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna, niewydolność szpiku kostnego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Jadłowstręt, odwodnienie, dna, cukrzyca, zasadowica metaboliczna, hiperurykemia, zaburzenia elektrolitowe (w tym hiponatremia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hipochloremia, hiperkalcemia), hiperglikemia, hiperamylazemia.

Zaburzenia psychiczne

Apatia, stany splątania, depresja, nerwowość, niepokój, zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego

Drgawki, zaburzenia świadomości, śpiączka, ból głowy, zawroty głowy, parestezje, porażenie.

Zaburzenia oka

Widzenie na żółto, nieostre widzenie, krótkowzroczność (nasilenie), zmniejszone wydzielanie łez.

Zaburzenia ucha i błędnika

Zawroty głowy.

Zaburzenia serca

Zaburzenia rytmu serca, kołatanie.

Zaburzenia naczyniowe

Hipotonia ortostatyczna, zakrzepica, zatorowość, wstrząs.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zapalenie płuc, śródmiąższowe choroby płuc, obrzęk płuc.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Suchość w ustach, nudności, wymioty, dyskomfort w okolicy żołądka, biegunka, zaparcia, ból brzucha, niedrożność porażenna, wzdęcia, zapalenie ślinianek, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Żółtaczka cholestatyczna, zapalenie pęcherzyka żółciowego.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Świąd, plamica, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, wysypka, skórny toczень rumieniowaty, martwicze zapalenie naczyń, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Kurcze mięśni, ból mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, glukozuria.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Zaburzenia wzwodu.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Astenia, gorączka, uczucie zmęczenia, nasilone pragnienie.

Badania diagnostyczne

Zmiany w elektrokardiogramie, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są: głęboka hipotonia, wstrząs, omdlenie, zwolnienie czynności serca, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej i niewydolność nerek.

Leczenie jest objawowe i podtrzymujące. Pacjenta, u którego doszło do przedawkowania leku, należy poddać ścisłej obserwacji szpitalnej, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej terapii. Zaleca się częste monitorowanie stężenia elektrolitów i kreatyniny w osoczu. Sposoby leczenia należy dostosować do rodzaju i nasilenia objawów. Jeżeli pacjent trafił do szpitala w krótkim okresie po przedawkowaniu można zastosować metody mające na celu ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego, takie jak: płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących i siarczanu sodu. W razie wystąpienia obniżenia ciśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z uniesionymi nogami, zwiększyć objętość krwi krążącej oraz/lub rozważyć leczenie angiotensyną II. Bradykardię i inne objawy nadmiernego pobudzenia nerwu błędnego należy leczyć podawaniem atropiny. W razie konieczności należy zastosować elektrostymulację serca. Inhibitory ACE są eliminowane z ustroju podczas hemodializy. Należy jednak unikać stosowania wysokoprzepływowych błon dializacyjnych z poliakrylonitrylu.

Przedawkowanie hydrochlorotiazydu wiąże się ze zmniejszeniem stężenia elektrolitów (hipokaliemia, hipochloremia) oraz odwodnieniem wynikającymi z nadmiernej diurezy. Najczęstszymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi przedawkowania są nudności i senność. Hipokaliemia może powodować skurcze mięśni i (lub) nasilać zaburzenia rytmu serca związane z jednoczesnym podawaniem glikozydów naparstnicy lub niektórych leków przeciwaritmicznych.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny i diuretyki

Kod ATC: C09BA15

Zofenopryl i hydrochlorotiazyd jako tabletki złożone

Zofenil Plus jest produktem złożonym zawierającym zofenopryl, inhibitor enzymu konwertazy angiotensyny oraz hydrochlorotiazyd, tiazydowy lek moczopędny. Obie substancje mają uzupełniające sposoby działania i wywierają addycyjne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Zofenopryl jest sulfhydrylowym inhibitorem ACE, który jest zdolny do hamowania aktywności enzymu katalizującego przemianę angiotensyny I do zwężającego naczynia peptydu angiotensyny II, co prowadzi do zmniejszenia aktywności wazopresyjnej (działania kurczącego mięśniówkę naczyń krwionośnych) i do zahamowania wydzielania aldosteronu. Drugie z wymienionych działań może powodować zwiększenie stężenia potasu w surowicy, przy jednoczesnej utracie sodu i wody. Przerwanie ujemnego sprzężenia zwrotnego angiotensyny II na wydzielanie reniny powoduje zwiększenie aktywności reninowej osocza. Mechanizm działania zofenoprylu obniżający ciśnienie tętnicze to w głównej mierze efekt zahamowania czynności układu renina – angiotensyna – aldosteron. Inhibitor ACE jest identyczny z kinazą II, enzymem, który powoduje rozkład bradykininy, która jest silnym wazodylatacyjnie peptydem, który wydaje się odgrywać rolę w działaniu terapeutycznym inhibitorów ACE.

Hydrochlorotiazyd jest tiazydowym lekiem moczopędnym, który wpływa na wchłanianie zwrotne elektrolitów w kanalikach nerkowych krętych dalszych. Hydrochlorotiazyd zwiększa wydalanie sodu i chlorków w moczu w przybliżeniu w podobnych ilościach. Zwiększonemu wydalaniu sodu z moczem może towarzyszyć utrata potasu i wodorowęglanów. Prawdopodobnie poprzez blokadę układu renina – angiotensyna – aldosteron jednoczesne podawanie zofenoprylu zapobiega utracie potasu powodowanej przez tiazydowe leki moczopędne. W przypadku stosowania hydrochlorotiazydu,

działanie moczopędne rozpoczyna się po 2 godzinach, a maksymalny efekt zostaje osiągnięty po około 4 godzinach; działanie utrzymuje się przez 6-12 godzin.

Inne informacje

Dwa duże randomizowane, kontrolowane badania kliniczne ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMran Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) badały jednocześnie zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz/lub z chorobą układu sercowo-naczyniowego.

Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Równoczesne podawanie zofenoprylu i hydrochlorotiazydu ma niewielki wpływ lub nie wpływa na dostępność biologiczną żadnej z tych czynnych substancji. Produkt złożony w postaci tabletki jest biorównoważny równoczesnemu podaniu oddzielnych składników produktu.

ZOFENOPRYL

Zofenopryl jest prekursorem leku, aktywnym inhibitorem jest wolna pochodna sulfhydrylowa, zofenoprylat, powstająca w wyniku hydrolizy tioestrowej.

Wchłanianie

Zofenopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie, po czym niemal w całości ulega konwersji do zofenoprylatu, który osiąga najwyższe stężenie we krwi po 1,5 godziny od doustnego podania zofenoprylu. Właściwości farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki od 10 do 80 mg zofenoprylu wapniowego mają charakter liniowy. Przy podaży od 15 do 60 mg zofenoprylu wapniowego przez okres 3 tygodni nie stwierdzono objawów świadczących o kumulacji leku. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym zmniejsza szybkość, ale nie wpływa na stopień wchłaniania, pole pod krzywą jest niemal identyczne w przypadku przyjmowania leku na czczo i po posiłku.

Dystrybucja

W pomiarach *ex vivo* wykonanych po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie zofenoprylu wapniowego stwierdzono, że około 88% krążącego izotopu radioaktywnego uległo związaniu z białkami osocza, a całkowita objętość dystrybucji dla stanu ustalonego wynosi 96 litrów.

Metabolizm

Po podaniu u ludzi znakowanego radioaktywnie zofenoprylu wapniowego zidentyfikowano w moczu osiem metabolitów, odpowiadających za 76% aktywności promieniotwórczej wydalanej w moczu. Głównym metabolitem jest zofenoprylat (22%), który ulega następnie dalszym przemianom na różnych szlakach metabolicznych, między innymi ulega sprzężeniu z glukuronidem (17%), cyklizacji i sprzężeniu z glukuronidem (13%), sprzężeniu z cysteiną (9%) oraz S-metylacji grupy tiolowej (8%).

Eliminacja

Znakowany radioaktywnie zofenoprylat podany dożylnie ulega wydaleniu z moczem (76%) i w kale (16%), natomiast po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie zofenoprylu wapniowego z moczem zostało wydalone 69%, a w kale 26% izotopów radioaktywnych, co wskazuje na podwójną drogę eliminacji leku (przez nerki i wątrobę). Okres półtrwania zofenoprylatu wynosi 5,5 godziny, a klirens całkowity po podaniu doustnym zofenoprylu wapniowego wynosi 1300 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku podeszłym z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki leku.

Właściwości farmakokinetyczne w zaburzeniach czynności nerek

Na podstawie porównania podstawowych właściwości farmakokinetycznych zofenoprylatu po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie zofenoprylu wapniowego, stwierdzono, że u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 90 ml/min) prędkość eliminacji zofenoprylu jest taka sama jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min).

U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (od 7 do 44 ml/min), współczynnik eliminacji ulega zmniejszeniu do 50% wartości prawidłowych.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych hemodializami lub dializami otrzewnowymi szybkość eliminacji leku wynosi 25% wartości prawidłowych.

Właściwości farmakokinetyczne w zaburzeniach czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby, po podaniu pojedynczej dawki znakowanego radioaktywnie zofenoprylu wapniowego wartości C_{max} i T_{max} dla zofenoprylatu były podobne do stwierdzanych u osób zdrowych. Jednak u osób z marskością wątroby wartości pola pod krzywą około dwukrotnie przewyższały wartości występujące u osób zdrowych. Z tego względu należy przyjąć, że w przypadku pacjentów z łagodną i umiarkowaną niewydolnością wątroby dawkę początkową produktu leczniczego Zofenil Plus należy zmniejszyć o połowę w stosunku do dawek podawanych osobom z prawidłową czynnością wątroby.

Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych dla zofenoprylatu i zofenoprylu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Z tego powodu podawanie zofenoprylu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

HYDROCHLOROTIAZYD

Wchłanianie

Po podaniu doustnym hydrochlorotiazyd wchłania się dobrze (65 do 75%). Stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu jest liniowo zależne od podanej dawki. Wchłanianie hydrochlorotiazydu zależy od czasu pasaży jelitowego: rośnie gdy pasaż jelitowy jest wolny, na przykład gdy lek zostanie podany w trakcie posiłku. Gdy stężenie leku w osoczu oznaczano przez co najmniej 24 godziny, stwierdzono, że okres półtrwania hydrochlorotiazydu w osoczu wahał się w zakresie od 5,6 do 14,8 godzin, natomiast maksymalne stężenie w osoczu obserwowano między 1. a 5. godziną po podaniu leku.

Dystrybucja

Tiazydy są szeroko dystrybuowane w płynach ustrojowych i dobrze wiążą się z białkami osocza (92 %), szczególnie z albuminą, podstawione cząsteczki są najbardziej związane. Powoduje to zmniejszenie klirensu nerkowego niż poprzednie związki i przedłuża okres działania. Nie wykazano związku pomiędzy stężeniem hydrochlorotiazydu w osoczu, a stopniem zmniejszenia ciśnienia tętniczego.

Eliminacja

Hydrochlorotiazyd jest wydalany głównie przez nerki. W ciągu 3-6 godzin po doustnym podaniu hydrochlorotiazydu, ponad 95% podanej dawki hydrochlorotiazydu pojawia się w postaci niezmienionej w moczu. U pacjentów z chorobami nerek stężenie hydrochlorotiazydu w osoczu jest podwyższone a okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Hydrochlorotiazyd przenika przez łożysko, ale nie przenika przez barierę krew – mózg.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Skojarzenie zofenoprylu i hydrochlorotiazydu nie ujawniło żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka dotyczącego badań ostrej toksyczności, toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności.

Badania nad toksycznym wpływem skojarzenia zofenoprylu i hydrochlorotiazydu na zdolności rozrodcze u szczurów i królików nie wykazały działania teratogennego. Jednak, w czasie ciąży u szczurów i królików skojarzenie zofenoprylu i hydrochlorotiazydu znacznie zwiększało toksyczność dla matek wywołaną przez sam zofenopryl.

Badania dotyczące rakotwórczości ze skojarzeniem zofenoprylu i hydrochlorotiazydu nie zostały przeprowadzone.

Badania dotyczące rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach z samym zofenoprylem nie ujawniły działania rakotwórczego.

Dane niekliniczne z hydrochlorotiazydem wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Pink 02B24436 o składzie:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowania zawierające 14, 28, 30, 50, 56, 90 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luksemburg

8 NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 21280

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

24.06.2013

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.11.2014