

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOPROTEC PLUS 30/12,5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Zofenopril kalsiyum (28,7 mg zofenoprile eşdeğer) 30 mg
Hidroklorotiyazid 12,5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 56,2 mg
(sığır sütü kaynaklıdır)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde kırma çentiği bulunan pastel-kırmızı, yuvarlak, hafif bi-konveks tabletler.

Kırma çentiği, tableti eşit dozlara bölmek için değil, yutmayı kolaylaştırmak amacıyla kırılmasını sağlamak içindir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hafif-orta dereceli esansiyel hipertansiyon tedavisi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Sabit doz kombinasyonuna geçilmeden önce her bir bileşen (zofenopril ve hidroklorotiyazid) dozunun düzenlenmesi önerilir.

Klinik olarak uygunsu, monoterapiden sabit doza doğrudan geçiş yapılabilir.

Hacim veya tuz depleasyonu olmayan hastalar:

Olağan etkin doz günde bir tablettir.

Hacim veya tuz depleasyonu olduğundan kuşku edilen hastalar:

ZOPROTEC PLUS kullanımını önerilmez.

Uygulama şekli:

ZOPROTEC PLUS günde bir kez, yemeklerle birlikte veya yemeklerden ayrı olarak kullanılmalıdır.

Yutmayı kolaylaştırmak için, tabletler iki parçaya kırılabilir ve önerilen uygulama zamanında arka arkaya alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren hastalar

Hafif böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi > 45 ml/dk) hipertansif hastalarda, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarla aynı doz seviyesinde ve günde bir kez ZOPROTEC PLUS kullanılabilir.

Orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 45 ml/dk) kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.4).

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) ZOPROTEC PLUS kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Diyalize devam eden hipertansif hastalarda ZOPROTEC PLUS kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Tek başına 30 mg doz zofenoprilin yeterli olduğu hafif-orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hipertansif hastalarda, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarla aynı doz rejimi kullanılabilir.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hipertansif hastalarda ZOPROTEC PLUS kontrendikedir.

Pediyatrik popülasyon:

ZOPROTEC PLUS'ın çocuklar ve 18 yaş altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkinliği ispatlanmamıştır. Bu sebeple kullanımı önerilmez.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üzeri):

Normal kreatinin klerensine sahip yaşlılarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Kreatinin klerensi düşük olan (45 ml/dk'dan az) yaşlı hastalarda ZOPROTEC PLUS kullanımı önerilmez.

Kreatinin klerensi aşağıdaki Cockroft-Gault formülü kullanılarak serum kreatininden hesaplanabilir:

$$\text{KrKl (ml/dk)} = \frac{[(140 - \text{yaş}) \times \text{Ağırlık(kg)}]}{72 \times \text{serum Kr (mg/dL)}}$$

Yukarıdaki yöntem erkeklerdeki kreatinin klerensini verir. Kadınlar için, elde edilen değer 0.85 ile çarpılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Zofenopril ya da diğer ADE inhibitörlerine aşırı duyarlılık
- Hidroklorotiyazid ya da diğer sülfonamid türevi maddelere aşırı duyarlılık
- Yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Daha önce bir ADE inhibitörü tedavisine bağlı anjionötik ödem hikayesi

- Sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar ZOPROTEC PLUS tedavisine başlanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- Kalıtsal/idiyopatik anjionörotik ödem
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerens < 30 ml/dak.)
- Bilateral renal arter stenozu veya tek böbreklilerde unilateral renal arter stenozu
- Gebelikte kullanımı kontrendikedir
- ZOPROTEC PLUS ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1.73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZOFENOPRİL

Hipotansiyon

Diğer ADE inhibitörleri ve diüretiklerde olduğu gibi, ZOPROTEC PLUS özellikle ilk dozdan sonra kan basıncında belirgin bir düşmeye sebep olabilir. Komplike olmayan hipertansif hastalarda semptomatik hipotansiyon enderdir.

Bu durumun diüretik tedavisi, diyetle tuz kısıtlaması, diyaliz, diyare ve kusma, hacim ve elektrolit kaybına uğramış hastalarda ya da şiddetli renin bağımlı hipertansiyon hastalarında meydana gelme olasılığı fazladır (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8). Semptomatik hipotansiyon, böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği kalp yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir. Özellikle şiddetli derecede kalp yetmezliği sebebiyle yüksek dozda kıvrım diüretiği kullanan hastalarda, ya da hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Semptomatik hipotansiyon riski artan hastalarda tedaviye tercihen hastane şartlarında, yakın tıbbi gözetim altında, düşük dozlarla ve doz ayarlamasını çok dikkatli yaparak başlanmalıdır. Mümkünse, ZOPROTEC PLUS tedavisine başlandığında diüretik tedavisi geçici olarak kesilmelidir.

Aynı durum, aşırı hipotansiyonun miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olayla sonuçlanabilecek angina pectoris veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Hipotansiyon gelişirse, hasta sırtüstü yatırılmalıdır. Hacmin intravenöz normal salin ile tamamlanması gerekebilir. İlk dozdan sonra hipotansiyonun oluşması, etkin müdahaleden sonra ilacın her bir bileşeni için dikkatli doz ayarlaması gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Renovasküler hipertansiyonlu hastalar

Bilateral renal arter stenozu ya da tek böbreklilerde tek böbreğe giden arterde stenozu olan hastaların ADE inhibitörleriyle tedavisi sırasında, şiddetli hipotansiyon ve böbrek yetmezliği riski artar. Diüretik tedavisi de buna yol açan bir faktör olabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda, sadece serum kreatinininde hafif değişikliklerle birlikte renal fonksiyon kaybı olabilir.

Bu hastalarda, tedaviye sıkı tıbbi gözetim altında düşük dozla, dikkatli doz düzenlemesi ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesiyle başlanmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Uygun görüldüğü sürece tedavi sırasında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. ADE inhibitörlerine bağlı böbrek yetmezliği, başlıca şiddetli kalp yetmezliği veya renal arter stenozu gibi altta yatan böbrek hastalığı bulunan hastalar için bildirilmiştir. Önceden böbrek hastalığı olmayan bazı hastalarda, özellikle eş zamanlı olarak bir diüretik de verildiğinde, kan üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış meydana gelmiştir. Her bir bileşenin dozunun azaltılması gerekebilir. Tedavinin ilk birkaç haftası boyunca böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir.

Diyalize giren hastalar

Yüksek akışlı (high-flux) poliakrilonitril membranlar (AN 69 gibi) kullanılarak diyaliz uygulanan ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, hemodiyaliz uygulamasının ilk bir iki dakikası içinde yüzde şişme, flushing, hipotansiyon ve dispne gibi anaflaktoid reaksiyonlar yaşanabilir. Bu gibi hastalarda alternatif membranlar ve alternatif bir antihipertansif ilaç kullanılması önerilir.

Hemodiyaliz uygulanan miyokard enfarktüsü hastalarda zofenoprilin etkinliği ve güvenliliği saptanmamıştır, bu sebeple bu hastalarda kullanılmamalıdır.

LDL aferezisinde olan hastalar

Dekstran sülfatla LDL aferezisi uygulanan ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, yüksek akışlı (high-flux) membranlarla hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülenlere benzer anaflaktoid reaksiyonlar yaşanabilir (yukarıya bakınız). Bu hastalarda başka bir sınıf antihipertansif ilacın kullanılması önerilir.

Desensitizasyon süresince ya da böcek ısırmasından sonra görülen anaflaktik reaksiyonlar

Nadiren, desensitizasyon sırasında (hymenoptera venom gibi) ya da böcek ısırıkları sonrasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit edici boyutta anaflaktik reaksiyonlar yaşadıkları görülmüştür. Aynı hastalarda, bu reaksiyonlardan her desensitizasyon öncesinde ADE inhibitörü tedavisini geçici olarak durdurmak suretiyle sakınılabılır, ancak ilaç dikkatsizce tekrar uygulandığı takdirde bu reaksiyonlar tekrar yaşanmıştır. Bu nedenle, bu tür desensitizasyon süreçleri uygulanan ve ADE inhibitörüyle tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek transplantasyonu

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda ZOPROTEC PLUS kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim yoktur. Bu nedenle transplant alıcılarında kullanımı önerilmez.

Primer aldosteronizm

Primer aldosteronizm hastaları genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etkili olan antihipertansif ürünlere yanıt vermeyeceklerdir. Bu nedenle zofenopril kullanımı önerilmez.

Hipersensitivite / Anjiyoödem

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla tedavinin ilk haftalarında görülmek üzere yüz, kollar-bacaklar, dudaklar, mukoz membranlar, dil, glotis ve/veya larinksde anjiyoödem oluşabilir. Bununla birlikte nadir vakalarda bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüyle uzun süre tedavi sonrasında ağır anjiyoödem gelişebilir. ADE inhibitörleriyle tedavi derhal kesilmeli ve başka bir sınıf antihipertansif ürünle değiştirilmelidir.

Dil, glotis ve larinksli tutan bir anjiyoödem ölümcül olabilir. Hemen verilecek 1:1000'lik subkutan adrenalin çözeltisi (0.3–0.5 ml) ya da yavaş intravenöz adrenalin 1 mg/ml (tarif edildiği gibi seyreltilmeli), EKG ve kan basıncının sıkı takibi ve gerekirse daha fazlasından oluşan acil tedavi sağlanmalıdır. Hasta, hastaneye yatırılmalı, en az 12–24 saat takip edilmeli ve belirtiler tamamıyla kaybolana kadar taburcu edilmemelidir.

Solunum sıkıntısı olmaksızın sadece dilde şişme olduğu durumlarda bile, antihistamin ve kortikosteroidler ile tedavi yeterli olmayabilir bu nedenle hastaların takip edilmesi gerekir. ADE inhibitörleri siyah hastalarda siyah olmayan hastalara göre daha yüksek oranda anjiyoödem sebeptir.

ADE inhibitörü tedavisiyle ilgisi olmayan, anjiyoödem hikayesi olan hastalarda bir ADE inhibitörü aldıklarında anjiyoödem riski artabilir (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabileceğinden kontrendikedir. ZOPROTEC PLUS tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar ZOPROTEC PLUS tedavisine başlanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5)

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskinin artmasına sebep olabilir (örn. solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın havayollarının veya dilin şişmesi) (Bkz. Bölüm 4.5). ADE inhibitörü kullanan hastalarda rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Öksürük

ADE inhibitörleriyle tedavi süresince, tedavinin kesilmesiyle kaybolacak kuru ve üretken olmayan bir öksürük oluşabilir. ADE inhibitörüne bağlı öksürük, diferansiyel öksürük tanısı kapsamında dikkate alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılıkla başlayıp fulminan hepatik nekroza ve (bazen) ölüme giden bir sendroma yol açabilirler. Bu sendromun mekanizması anlaşılammıştır. ADE inhibitörü almakta olan hastalarda sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olduğu zaman ADE inhibitörü kesilmeli ve uygun tıbbi takip yapılmalıdır.

Serum potasyum:

ADE inhibitörleri, aldosteron salınımını inhibe ettikleri için hiperkalemiye neden olabilir. Bu etki, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda genellikle anlamlı değildir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve/veya potasyum suplemanları (tuz

katkıları dahil), potasyum tutucu diüretikler, heparin, trimetoprim veya ko-trimoksazol olarak da bilinen trimetoprim/sülfametoksazol ve özellikle aldosteron antogonistleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri alan hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve serum potasyum ile böbrek fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı:

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Cerrahi girişim/Anestezi

Kompensatuar renin salınımına sekonder olarak anjiyotensin II formasyonunu bloke edebileceğinden, ADE inhibitörleri, genel cerrahi girişimler veya anestezi sırasında hastalarda hipotansiyon veya hatta hipotansif şoka yol açabilirler. ADE inhibitörlerini kesmek mümkün değilse, intravasküler ve plazma hacimleri dikkatlice izlenmelidir.

Aortik ve mitral valf stenozu/Hipertrofik kardiyomiyopati

Mitral valf stenozu ve sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda ADE inhibitörleri dikkatli kullanılmalı ve kardiyojenik şok ve belirgin hemodinamik obstrüksiyonlarda da bunların kullanımından kaçınılmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Nötropeni riski doz ve tipe bağlı gibi görünmektedir ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Komplike olmayan hastalarda nadiren görülür ancak böbrek yetmezliği olan hastalarda özellikle de sistemik lupus eritematozus, skleroderma gibi kollajen vasküler bir hastalıkla birlikte olduğunda, immün sistemi baskılayan ajanlarla tedavi, allopurinol ya da prokainamidle tedavi veya bu komplike faktörlerin bileşimiyle birlikte görülebilir. Bu hastaların bir kısmında bazen yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir.

Bu tip hastalarda zofenopril kullanılırsa, tedaviden önce, zofenopril tedavisinin ilk 3 ayı boyunca 2 haftada bir ve ondan sonra da periyodik olarak akyuvar sayımı yapılması önerilir. Lökosit sayımının yapılması gerektiğinde, tüm hastalara tedavi süresince herhangi bir enfeksiyon belirtisi gördüklerinde (örn. boğaz ağrısı, ateş) bildirmeleri söylenmelidir. Nötropeni (nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ten az) tespit edilir ya da şüphelenilirse zofenopril ve eş zamanlı diğer ilaçlar (Bkz. Bölüm 4.5) bırakılmalıdır. Nötropeni, ADE inhibitörünün kesilmesiyle düzelir.

Sedef hastalığı

ADE inhibitörleri sedef hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Proteinüri

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan ya da nispeten yüksek dozda ADE inhibitörü kullanmakta olan hastalarda proteinüri oluşabilir. Önceden böbrek hastalığı olan hastalarda tedaviden önce ve daha sonra da periyodik olarak idrarda protein hesaplaması (sabah ilk idrarda dip-stick ile) yapılmalıdır.

Diyabetik hastalar

Bir ADE inhibitörüyle tedavinin ilk ayı boyunca, daha önceden oral antidiyabetik ürünler ya da insülinle tedavi edilmiş olan diyabetik hastalarda glisemi düzeyleri yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum

Lityum ve ZOPROTEC PLUS kombinasyonu genellikle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Etnik farklılıklar

Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, zofenopril siyah ırkta kan basıncını düşürmede, siyah olmayanlara göre daha az etkili olabilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri siyah hastalarda siyah olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme sebep olur.

Gebelik

Gebelik sırasında ADE inhibitörlerinin kullanımı başlatılmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin devamı gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımında kanıtlanmış bir güvenlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve eğer uygun ise alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

HİDROKLOROTİYAZİD

Böbrek bozukluğu

Böbrek hastalığı olan hastalarda tiyazidler azotemiye arttırabilir. Bu etkin maddenin kümülatif etkileri böbrek fonksiyonları bozulmuş kişilerde gelişebilir. Protein dışı azottaki artıştan anlaşılacağı üzere progresif böbrek yetmezliği belirgin hale gelirse, diüretik tedavisinin kesilmesi de dikkate alınarak tedavinin yeni baştan dikkatlice değerlendirilmesi gerekir.

Karaciğer bozukluğu

Sıvı ve elektrolit dengesindeki küçük değişiklikler hepatic komayı hızlandırabileceğinden, karaciğer fonksiyonları bozulmuş ya da ilerleyici karaciğer hastalığı olan hastalarda tiyazidler dikkatli kullanılmalıdır.

Metabolik ve endokrin etkiler

Tiyazid tedavisi glukoz toleransını bozabilir. İnsülin ya da oral hipoglisemik ajanların dozunun ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.5). Tiyazid tedavisi süresince maskelenmiş diyabet belirgin hale gelebilir.

Kolesterol ve trigliserid düzeylerindeki artışlar tiyazid diüretik tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Bazı hastalarda tiyazid tedavisi hiperürisemi ve/veya gutu hızlandırabilir.

Elektrolit dengesizliği

Diüretikle tedavi edilen her hastada olduğu gibi, uygun aralıklarla periyodik olarak serum elektrolitlerinin tayini yapılmalıdır.

Hidroklorotiyazid gibi tiyazidler sıvı ya da elektrolit dengesizliğine (hipokalemi, hiponatremi ve hipokloremik alkaloz) yol açabilirler. Sıvı ya da elektrolit dengesizliği uyarısını veren belirtiler ağız kuruluğu, susuzluk hissi, güçsüzlük, letarji, uyuşukluk, yorgunluk, kas ağrıları ya da krampları, kas yorgunluğu, hipotansiyon, oligüri, taşikardi ve bulantı ile kusma gibi gastrointestinal rahatsızlıklardır.

Tiyazid diüretiklerinin kullanımıyla hipokalemi gelişebilmekle birlikte, zofenopril ile birlikte uygulanan tedavi, diüretiğe bağlı hipokalemiyi azaltabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda, sık diürez yaşayan hastalarda, oral elektrolit alımı yetersiz olan hastalarda ve aynı anda kortikosteroidler ya da ACTH ile tedavi gören hastalarda hipokalemi riski en fazladır (Bkz. Bölüm 4.5).

Ödemli hastalarda sıcak havalarda dilüsyonel hiponatremi görülebilir. Klorür eksikliği genellikle hafiftir ve tedavi gerektirmez.

Tiazidler üriner kalsiyum atılımını azaltabilirler ve bilinen kalsiyum metabolizması bozukluğu olmadığı halde serum kalsiyumunda aralıklı ve hafif yükselmeye neden olabilirler. Belirgin hiperkalsemi gizli hiperparatiroidizmin belirtisi olabilir. Paratiroid fonksiyonuyla ilgili testler yapılmadan önce tiyazidler kesilmelidir.

Tiyazidlerin magnezyumun üriner atılımını arttırdığı gösterilmiştir, bu da hipomagnezemi ile sonuçlanabilir.

Lupus eritematozus

Tiyazid kullanımıyla sistemik lupus eritematozusun alevlenmesi ya da aktivasyonu bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri

Danimarka Ulusal Kanser Kayıtlarına dayanarak yapılan iki epidemiyolojik çalışmada; artan kümülatif hidroklorotiyazid maruziyeti ile melanom dışı cilt kanseri [bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom] riskinde artış gözlenmiştir. Hidroklorotiyazidin fotosensitivite yapıcı etkisi melanom dışı cilt kanserinde olası bir mekanizma olarak rol oynayabilir.

Hidroklorotiyazid alan hastalar melanom dışı cilt kanseri riski hakkında bilgilendirilmeli ve yeni lezyonlar için ciltlerini düzenli olarak kontrol etmeleri ve şüpheli deri lezyonlarını derhal bildirmeleri önerilmelidir. Hastalara deri kanseri riskini minimum düzeye indirmek üzere güneş ışığı ve UV ışını maruziyetini sınırlandırmaları ve maruziyet durumunda yeterli koruma uygulamaları tavsiye edilmelidir. Şüpheli deri lezyonları, histolojik biyopsi incelemeleri de dahil edilerek acil olarak incelenmelidir. Melanom dışı deri kanseri

öyküsü olan hastalarda hidroklorotiyazid kullanımının dikkatli bir şekilde tekrar gözden geçirilmesi de gerekebilir. (ayrıca Bkz. Bölüm 4.8).

Anti-doping testi

Bu ilaçta bulunan hidroklorotiyazid bir anti-doping testinde pozitif analitik sonuç oluşturabilir.

Diğer

Alerji ya da bronşiyal astım öyküsü olan veya olmayan hastalarda duyarlılık reaksiyonları görülebilir.

Tiyazid diüretikleri ile fotosensitivite reaksiyon vakaları rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonları meydana gelirse, tedavinin kesilmesi önerilir. Eğer diüretiğin yeniden uygulanmasının lüzumlu olduğu kararı verilirse, güneşe ya da suni UVA'ya maruz kalan bölgelerin korunması önerilir.

ZOFENOPRİL/HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU

Her bir bileşenle ilgili uyarılara ek olarak aşağıdakiler de gözlenmelidir:

Gebelik

ZOPROTEC PLUS kullanımı gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.6)

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda zofenopril ve hidroklorotiyazidin etkileri düşünülürse, orta - şiddetli derecede böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 45 ml/dk) hastalara ZOPROTEC PLUS uygulanmamalıdır.

Hipokalemi riski

Bir ADE inhibitörü ile bir tiyazid diüretiğin kombinasyonu hipokalemi oluşma olasılığını ortadan kaldırmaz. Serum potasyumunun düzenli takibi yapılmalıdır.

Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu

Bu ürün laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZOFENOPRİL

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar:

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artıracığından kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskinin artmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyen kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum suplemanları, potasyum içeren tuz katkıları veya serum potasyumunu artıran diğer ajanlar: Serum potasyum genellikle normal sınırlar

içerisinde kalmasına rağmen, zofenopril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren ya da amilorid gibi), potasyum suplemanları, ya da potasyum içeren tuz katkıları serum potasyumunda belirgin artışa yol açabilirler. Trimetropimin, amilorid gibi potasyum tutucu diüretik benzeri davrandığı bilindiğinden, Zofenopril, trimetoprim ve ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyumu artıran diğer ajanları ile birlikte uygulanması durumunda ayrıca dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, zofenoprilin yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyonu tavsiye edilmez. Eş zamanlı kullanım endike ise, dikkatle ve serum potasyumu sık sık izlenerek kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya aliskiren: Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RAAS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Diüretikler (tiyazid ya da kıvrım diüretikleri): Zofenopril ile tedaviye başlanırken yüksek doz diüretiklerle önceden yapılan tedavi hacim kaybı ve hipotansiyon riski ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Hipotansif etkiler diüretiğin kesilmesiyle, hacim veya tuz alımının artırılmasıyla ya da tedaviye düşük dozda zofenopril ile başlanarak azaltılabilir.

Anestetik farmasötik ürünler: ADE inhibitörleri bazı anestetik farmasötik ürünlerin hipotansif etkilerini arttırabilirler.

Narkotikler/Trisiklik antidepresanlar/Antipsikotikler/Barbitüratlar: Postüral hipotansiyon gelişebilir.

Diğer antihipertansif maddeler (ör. beta blokörler, alfa blokörler, kalsiyum antagonistleri): İlave hipotansif etki ya da hipotansif etkide güçlenme olabilir. Nitrogliserin veya diğer nitratlarla ya da diğer vazodilatörlerle tedavide dikkatli olunmalıdır.

Simetidin: Hipotansif etki riskini arttırabilir.

Siklosporin: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri siklosporin ile birlikte kullanıldığında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyumun izlenmesi tavsiye edilir.

Heparin: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri heparin ile birlikte kullanıldığında hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyumun izlenmesi tavsiye edilir.

Allopurinol, prokainamid, sistemik kortikosteroidler, sitostatik ya da immünosüpresif ajanlar: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında aşırı duyarlılık

reaksiyonları riskinde artış olur. Diğer ADE inhibitörlerinden elde edilen veriler eş zamanlı kullanım durumunda lökopeni riskinde artışı göstermektedir.

Antidiyabetikler: Nadiren ADE inhibitörleri diyabetiklerde, insülin ve sülfonilüreler gibi oral antidiyabetiklerin glukoz düşürücü etkilerini güçlendirebilmektedirler. Böyle durumlarda ADE inhibitörleriyle tedavi süresince, antidiyabetiğin dozunu azaltmak gerekli olabilir.

Yüksek akışlı diyaliz membranlarıyla hemodiyaliz: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri kullanıldığında anafilaktoid reaksiyonların riskinde artış olur.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilirler; arzu edilen etkinin sağlandığını kesinleştirmek için hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Antasitler: ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltırlar.

Yiyecekler: Zofenopril emiliminin miktarını değil ama hızını azaltabilirler.

Altın: Enjektabl altın (örneğin sodyum orotiyomalat) uygulamasını takiben nitritoid reaksiyonları (kızarma, bulantı, sersemlik gibi vasodilatasyon semptomları ve çok şiddetli olabilen hipotansiyon) ADE inhibitörü tedavisi alan hastalarda daha sık rapor edilmiştir.

İlave bilgiler

CYP enzimleri: Zofenoprilin, CYP enzimleriyle metabolize olan diğer etkin maddelerle etkileşimine ait doğrudan klinik veri mevcut değildir. Bununla birlikte, zofenopril ile yapılan *in vitro* metabolik çalışmalar, zofenoprilin CYP enzimleriyle metabolize olan aktif maddelerle potansiyel etkileşimi olmadığını göstermiştir.

HİDROKLOROTİYAZİD

Aşağıdakilerle eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirir:

Kolestiramin ve kolestipol reçineleri: Hidroklorotiyazid emilimi anyonik değişim reçineleri varlığında bozular. Gerek kolestiramin gerekse kolestipol reçinelerinin tek dozları hidroklorotiyazidi bağlar ve gastrointestinal kanaldan emilimini sırasıyla %85 ve %43 azaltır.

Sülfonamid diüretikler bu ilaçlardan en az bir saat önce ya da dört ila altı saat sonra alınmalıdır.

Kortikosteroidler, ACTH, amfoterisin B (parenteral), karbenoksolon, stimülan laksatifler: Hidroklorotiyazid ile birlikte uygulandığında elektrolit kaybı şiddetlenebilir, özellikle hipokalemi olabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleriyle birlikte uygulandığında azalmış atılımı bağlı olarak serum kalsiyum düzeyleri artabilir.

Kardiyak glikozidler: Tiyazide bağlı hipokalemi veya hipomagnezemi, digitale bağlı kardiyak aritmiye neden olur.

Torsade de pointes ile ilişkili ilaçlar: Hipokalemi riski nedeniyle, hidroklorotiyazid, bazı antiaritmikler, bazı antipsikotikler gibi torsade de pointes ile ilişkili ilaçlar ve torsade de pointes oluşturduğu bilinen diğer ilaçlar ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Pressör aminler (örn. adrenalin): Pressör aminlere olasılıkla azalmış, ancak hidroklorotiyazidle birlikte kullanımını engellemeye yeterli olmayan yanıt söz konusudur.

Kas gevşeticiler, non-depolarizanlar (ör. tubokürarin): Hidroklorotiazid ile birlikte kullanıldığında kas gevşeticilere yanıt olasılığı artar.

Amantadin: Tiyazid, amantadinin neden olacağı istenmeyen etkilerin riskini arttırabilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar (probenesid, sülfonpirazon, allopürinol): Hidroklorotiyazid, serum ürik asit düzeyini yükseltebileceğinden ürikozürük ilaçların doz ayarlaması gerekli olabilir. Probenesid ya da sülfonpirazonunda doz artırımını gerekli olabilir. Tiyazid diüretiklerinin birlikte uygulanması allopürinole karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarını arttırabilir.

İlave bilgiler

Laboratuvar test etkileşimleri: Kalsiyum metabolizması üzerine olan etkilerinden dolayı, tiyazidler paratiroid işlevi ile ilgili testlerle etkileşebilirler.

ZOFENOPRİL/HİDROKLOTİYAZİD KOMBİNASYONU

Her bir bileşenle ilgili etkileşimlere ek olarak aşağıdakiler gözlenmelidir:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyen kombinasyonlar:

Lityum: Tiyazid diüretiklerinin eş zamanlı kullanımı lityum toksisitesi riskini arttırabilir ve ADE inhibitörleriyle zaten artmış olan lityum toksisitesi riski daha da artabilir.

Bu nedenle, ZOPROTEC PLUS lityum ile birlikte önerilmez ve eğer kombinasyon mutlaka gerekliyse serum lityum düzeylerinin dikkatlice takibi yapılmalıdır.

Klinik kimya: Tiyazid herhangi bir tiroid rahatsızlığı belirtisi göstermeksizin serum PBI (proteine bağlı iyot) düzeylerini azaltabilir.

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (ASA \geq 3 g/gün dahil): Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ADE inhibitörleri ve diüretiklerin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Ayrıca NSAİİ'ler ve ADE inhibitörlerinin, böbrek fonksiyonunu azaltabilirken, serum potasyumundaki artış üzerinde ek bir etki yaptıkları belirtilmiştir. Bu etkiler prensip olarak geri dönüşlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda ortaya çıkarlar. Nadiren, özellikle yaşlılar ve dehidrate olanlar gibi anormal böbrek fonksiyonları olan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Alkol: ADE inhibitörü ve hidroklorotiyazidin hipotansif etkisini arttırır.

Trimetoprim: ADE inhibitörleri ve hidroklorotiyazid ile birlikte trimetoprimumun uygulanması hiperkalemi riskini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelikte kontrendike olmakla birlikte,

Gebelik kategorisi: Tüm trimesterler için D'dir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik planlandığı veya meydana geldiğinde, ADE inhibitörleri derhal kesilmeli ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar etkin doğum kontrol yöntemi kullandığından emin olmalıdır.

Gebelik dönemi

Zofenopril ve hidroklorotiyazid

Bu kombinasyon üründeki ayrı ayrı bileşenlerin gebelik üzerindeki etkileri göz önünde bulundurularak, ZOPROTEC PLUS'ın gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Zofenopril

ADE inhibitörü tedavisi devamının gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımda kanıtlanmış bir güvenilirlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde ADE inhibitörleriyle tedavinin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonu yetmezliği, oligohidramnios ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörleri alan bebekler hipotansiyon açısından yakın takibe alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Hidroklorotiyazid

Gebelik süresince, özellikle ilk trimester döneminde hidroklorotiyazid kullanımı için sınırlı deneyim vardır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması temelinde ikinci ve üçüncü trimester döneminde kullanımı fetüs-plasenta perfüzyonunu

tehlikeye atabilir ve fetüs ve yeni doğan üzerinde sarılık, elektrolit dengesinin bozulması ve trombositopeni gibi etkilere yol açabilir.

Hidroklorotiyazid, plazma hacmi azalması ve plasental hipoperfüzyon riski sebebiyle gebelik ödemi, gebelik hipertansiyonu veya preeklampsi için hastalığın gidişatı üzerinde faydalı bir etki olmaksızın kullanılmamalıdır.

Hidroklorotiyazid başka bir tedavinin kullanılmadığı nadir durumlar haricinde hamile kadınlarda esansiyel hipertansiyon için kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirme süresince ZOPROTEC PLUS kullanımı ile ilgili bilgi bulunmadığından, ZOPROTEC PLUS önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da preterm bebek emziriliyorsa güvenilirlik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Hidroklorotiyazid

Hidroklorotiyazid küçük miktarlarda insan sütüne geçer. Tiyazidler yoğun diürece neden oldukları yüksek dozlarda süt üretimini durdurabilir. Emzirme döneminde ZOPROTEC PLUS kullanımı önerilmemektedir. Eğer ZOPROTEC PLUS emzirme döneminde kullanılırsa, doz mümkün olduğu kadar düşük tutulmalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

ZOPROTEC PLUS'ın üreme yeteneği/fertilite üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkilerle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç ya da makineleri kullanırken duruma göre uyuklama, baş dönmesi ya da yorgunluk görülebileceği hatırlanmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Zofenopril ve hidroklorotiyazid almak üzere randomize edilmiş 597 hastayı içine alan kontrollü klinik çalışmalarda, bu kombinasyon ürününden beklenmeyen bir advers etki gözlenmemiştir. Advers reaksiyonlar daha önceden zofenopril kalsiyum ve hidroklorotiyazid için bildirilenlerle sınırlı kalmıştır. İstenmeyen etkilerin sıklığı hastaların yaş ve cinsiyetiyle herhangi bir korelasyon göstermemiştir.

Aşağıdaki tabloda klinik çalışmalarda bildirilmiş olan, zofenopril/hidroklorotiyazid 30/12.5 tedavisiyle en azından belki-muhtemelen ilişkili olan tüm advers reaksiyonlar gösterilmiştir. Vücut sistemine göre sıralanmışlardır ve görülme sıklıkları şu kurala göre gruplandırılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle saptanamıyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Enfeksiyon, bronşit, farenjit

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperlipemi, hipokalemi, hiperkalemi, hiperürisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Yaygın olmayan: Somnolans, senkop, hipertoni

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Anjina pektoris, atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü, palpasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Yüzde kızarma, hipotansiyon, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Bulantı, dispepsi, gastrit, jinjivit, ağız kuruluğu, abdominal ağrı

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, psoriasis, akne, cilt kuruluğu, pruritus, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, soğuk algınlığı benzeri hastalık, periferik ödem

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kreatinin artışı, anormal karaciğer fonksiyon testleri

Ayrı ayrı bileşenler hakkında ek bilgi:

Monoterapi olarak verilen her bir bileşenle oluştuğu bilinen advers etkiler, ZOPROTEC PLUS tedavisi boyunca oluşabilir.

Zofenopril

Zofenopril ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalarda en yaygın görülen tipik ADE inhibitörü yan etkileri aşağıdadır:

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Döküntü

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni.

ACE inhibitörleri tedaviiyle ilişkili aşağıdaki advers reaksiyonlar gözlenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Az sayıda hastada, agranüloz ve pansitopeni meydana gelebilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi bildirilmiştir.

Endokrin hastalıkları:

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, ruh hali değişiklikleri, uyku, konfüzyonel durum.

Sinir sistemi hastalıkları

Nadiren parestezi, tat duyusunda değişiklikler, denge bozukluğu

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

ADE inhibitörleri için, hipotansiyonla bağlantılı olarak taşikardi, palpitasyon, aritmi, angina pectoris, miyokard infarktüsü vakaları bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Tedaviye başlanmasından ya da artırılmasından sonra ağır hipotansiyon görülmüştür. Bu özellikle belirli risk gruplarında olur (Bkz. Bölüm 4.4). Hipotansiyona bağlı olarak baş dönmesi, güçsüzlük hissi, görme bozukluğu gibi semptomlar nadiren bilinç kaybı (senkop) ile birlikte görülebilir.

Seyrek: Yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, sinüzit, rinit, glossit, bronşit ve bronkospazm bildirilmiştir. ADE inhibitörleri küçük sayıda hastada yüz ve orofarengeal dokuları kapsayan anjiyonötik ödem ile ilişkilendirilmiştir. Münferit vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonötik ödem, ölümcül hava yolu obstrüksiyonlarına neden olmuştur.

Gastrointestinal hastalıklar

Nadiren abdominal ağrı, diyare, konstipasyon ve ağız kuruluğu görülebilir. ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak pankreatit ve ileus vakaları tanımlanmıştır.

Çok seyrek olarak ince bağırsak anjiyoödem

Hepato-bilier hastalıklar

ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak kolestatik sarılık ve hepatit vakaları tanımlanmıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Nadiren pruritus, ürtiker, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz, sedef benzeri bulgular, alopesi gibi alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Bu duruma ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı, eozinofili ve/veya artmış ANA titreleri eşlik edebilir.

Seyrek: Terlemede artış görülür.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Nadiren kas ağrısı görülebilir.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Böbrek yetmezliği oluşabilir ya da şiddetlenebilir. Akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Seyrek: Miksiyon bozuklukları görülür.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Eretil fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Periferel ödem ve göğüs ağrısı

Araştırmalar

Özellikle böbrek yetmezliği, ağır kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında, ilacın kesilmesiyle reversible olan kan üre ve plazma kreatininde artışlar görülebilir. Birkaç hastada hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve beyaz kan hücrelerinin sayısında düşüş rapor edilmiştir.

Karaciğer enzimleri ve bilirubin serum düzeylerinin yükselmesi de bildirilmiştir.

Hidroklorotiyazid

Tek başına hidroklorotiyazid kullanımıyla bildirilen advers etkiler şunlardır:

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Bilinmiyor: Melanom dışı cilt kanseri (Bazal hücreli karsinom ve Skuamöz hücreli karsinom)

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı ilişki gözlenmiştir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, nötropeni, agranülositoz, trombositopeni, aplastik anemi, hemolitik anemi, kemik iliği depresyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktik reaksiyon

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hiperürisemi

Yaygın: Elektrolit dengesizlik (hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, hipokloremi, hiperkalsemi dahil), hiperglisemi, hiperamilazemi

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Dehidrasyon

Çok seyrek: Gut, diabetes mellitus, metabolik alkaloz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyonel durum, sersemlik hissi

Seyrek: Kayıtsızlık, depresyon, sinir hali, yorgunluk, uyku bozuklukları

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Konvulsiyonlar, baş ağrısı, parestezi, parezi

Çok seyrek: Bilinç bulanıklığı, koma

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyopi (kötüleştirmiş)

Seyrek: Ksantopsi, görme bulanıklığı, gözyaşı azalması

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak aritmiler, palpasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Trombozis, embolizm, şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Seyrek: Pnömoni, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Karın ağrısı, konstipasyon, diyare, bulantı, kusma, mide rahatsızlığı, flatulans

Seyrek: Pankreatit, siyaladenit, ağız kuruluğu

Çok seyrek: İleus paralitik

Hepatobilyer hastalıklar

Seyrek: Kolestatik sarılık, kolesistit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, purpura, ürtiker, ışığa duyarlılık reaksiyonları, döküntü

Seyrek: Kutanöz lupus eritematosus, nekrotizan vaskülit, toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas spazmı, miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Glikozüri

Seyrek: Böbrek disfonksiyonu, akut böbrek yetmezliği, interstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Eretil fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Pireksi, asteni, yorgunluk, susuzluk

Araştırmalar

Çok yaygın: Kolesterol ve trigliserid artışı

Seyrek: Elektrokardiyogram değişikliği

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu

Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı semptomları şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğidir.

Tedavi semptomatik ve destekleyicidir. Aşırı doz alımından sonra, hasta tercihen bir yoğun bakım ünitesinde sıkı gözetim altında tutulmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinin sıkça takip edilmelidir. Terapötik ölçütler semptomların doğası ve şiddetine bağlıdır. Alım yeniyse, gastrik lavaj ve adsorbanlar ile sodyum sülfat uygulanması gibi emilimi önlemeye yönelik önlemler gündeme gelebilir. Hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmeli ve hacim arttırıcıların akılcı biçimde kullanımı ve/veya anjiyotensin II ile tedavi düşünülmelidir. Bradikardi ve büyük vagal reaksiyonlar atropin uygulaması ile tedavi edilmelidir. Pacemaker kullanımı düşünülebilir. ADE inhibitörleri hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir. Yüksek akımlı poliakrilonitrl membranların kullanımından kaçınılmalıdır.

Hidroklorotiyazidle doz aşımında artmış diürezin sonucu olarak elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidratasyon görülür. Doz aşımının en sık belirti ve semptomları bulantı ve somnolanstr. Hipokalemi kas spazmı ve/veya digitalis glikozidleri ya da belirli antiaritmik farmasötik ürünlerin bir arada kullanımıyla ilişkili aritmiler olan hızlı kardiyak aritmilerle sonuçlanabilir

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörleri ve diüretikler
ATC kodu: C09BA15

Zofenopril ve Hidroklorotiyazid kombinasyon tabletleri

ZOPROTEC PLUS, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan Zzofenopril ve tiyazid grubu bir diüretik olan hidroklorotiyazid içeren sabit dozlu bir kombinasyon ürünüdür. Her iki bileşenin birbirlerini tamamlayıcı etki mekanizması vardır ve aditif antihipertansif etkiye sahiptir.

Zofenopril, anjiyotensin I'in vazokonstriktör peptid anjiyotensin II'ye dönüşümünü katalize eden enzimi bloke edebilen bir sülfidril ADE inhibitörüdür, böylelikle vazopressör etkinlik ve aldosteron salınımı azalır. Bu ikinci azalma sodyum ve sıvı kaybı ile beraber serum potasyum konsantrasyonunda bir artışa yol açabilir. Anjiyotensin II'nin renin sekresyonu üzerindeki negatif feedback etkisinin kesilmesi plazma renin aktivitesinde artışa neden olur. Zofenoprilin kan basıncını azaltma mekanizmasının, öncelikle renin–anjiyotensin–aldosteron sisteminin baskılanması olduğuna inanılmaktadır. ADE, ADE inhibitörlerinin terapötik etkinliğinde rol oynadığı sanılan güçlü bir vazodilatör peptid olan bradikinini parçalayıcı bir enzim olan kininaz II'ye eşdeğerdir.

Hidroklorotiyazid diüretik ve antihipertansif bir ajandır. Elektrolit geri emiliminin distal renal tübüler mekanizmasını etkiler. Hidroklorotiyazid sodyum ve klorür atılımını yaklaşık eşit miktarlarda artırır. Sodyum atılımına (natriürez) bir miktar potasyum ve bikarbonat kaybı eşlik edebilir. Muhtemelen renin–anjiyotensin–aldosteron sisteminin blokajından, aynı anda zofenoprilin uygulanması bu diüretiklerle ilişkili olan potasyum kaybını tersine döndürme eğilimi gösterir. Hidroklorotiyazid ile diürez 2 saat içinde başlar, yaklaşık 4 saatte doruğa ulaşır ve yaklaşık 6 ila 12 saat sürer.

Diğer bilgiler:

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır. Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

Melanom dışı cilt kanseri: Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen mevcut verilere dayanarak, hidroklorotiyazid ve melanom dışı cilt kanseri arasında kümülatif doza bağımlı bir ilişki gözlenmiştir. Yapılan bir çalışmaya, sırasıyla 1.430.833 ve 172.462 popülasyon kontrolleriyle eşleştirilmiş 71.533 bazal hücreli karsinom vakası ve 8629 skuamöz hücreli karsinom vakasından oluşan bir popülasyon dahil edilmiştir. Yüksek düzeyde hidroklorotiyazid kullanımı ($\geq 50,000$ mg kümülatif) bazal hücreli karsinom için 1,29 (%95 güven aralığı (GA): 1,23 – 1,35) ve skuamöz hücreli karsinom için 3,98 (%95 GA: 3,68 – 4,31) düzeyinde düzeltilmiş maruziyet olasılıkları oranı (OR;Odds Ratio) ile ilişkilendirilmiştir. Hem bazal hücreli karsinom, hem de skuamöz hücreli karsinom için belirgin bir kümülatif doz-yanıt ilişkisi gözlenmiştir. Başka bir çalışma, dudak kanseriyle hidroklorotiyazid maruziyetinin ilişkili olabileceğini göstermiştir: 633 dudak kanseri vakası bir riskli-küme örnekleme stratejisi kullanılarak 63.067 kontrolle eşleştirilmiştir. 2,1 (%95 GA: 1,7 – 2,6) düzeyinde ayarlanmış bir olasılık oranıyla (OR) ile kümülatif

doz-yanıt ilişkisi kanıtlanmış olup, uzun zamandır yüksek düzeyde kullananlar için (~25.000 mg) OR 3,9'a (3,0 – 4,9) ve en yüksek kümülatif doz için (~100.000 mg) 7,7'ye (5,7 – 10,5) yükselmektedir.

5.2 Farmakokinetik zellikler

Genel zellikler:

Zofenopril ve hidroklorotiyazidin eş zamanlı uygulanmasının her iki etkin maddenin biyoyararlanımı üzerinde çok az etkisi vardır ya da hiç yoktur. Kombinasyon tableti, ayrı ayrı etkin maddelerin bir arada uygulanışı ile biyoeşdeğerdir. Zofenopril bir n ilaçtır, zira aktif inhibitör tio-ester hidrolizinden oluşan serbest sülfidril bileşiği olan zofenoprilattır.

Emilim:

Zofenopril oral yoldan hızla ve tam olarak absorbe edilir ve hemen tamamen zofenoprilata dönüştürülür. Zofenoprilat, oral zofenopril dozunu takiben 1.5 saat sonra pik kan düzeylerine ulaşır. Tek doz kinetiği 10–80 mg zofenopril doz aralığında doğrusaldır ve 3 hafta boyunca 15–60 mg zofenopril uygulamasından sonra vücutta birikim görülmez. Gastrointestinal yolda besin varlığı absorpsiyonun miktarını değil ama hızını azaltır ve zofenoprilatın EAA değerleri açlık ve tokluk durumunda hemen hemen aynıdır.

Hidroklorotiyazid oral uygulamayı takiben iyi absorbe olur (%65–75). Plazma konsantrasyonları uygulanan dozla doğrusal ilişkilidir. Hidroklorotiyazidin absorpsiyonu intestinal geçiş süresine bağlıdır; intestinal geçiş zamanı yavaş olduğunda, örneğin besinlerle alındığında emilim artar. Plazma düzeyleri en az 24 saat boyunca izlendiğinde, plazma yarılanma ömrünün 5.6 ile 14.8 saat arasında değiştiği ve doruk plazma değerine dozdan sonra 1 ve 5 saat arasında ulaştığı gözlenmiştir.

Dağılım:

Zofenoprilin radyoişaretili bir dozundan sonra *ex vivo* olarak ölçülen dolaşımdaki radyoaktivitenin yaklaşık %88'i plazma proteinlerine bağlıdır ve kararlı durum dağılım hacmi 96 litredir.

Tiyazidler vücut sıvılarına geniş olarak dağılırlar ve yerine geçilen moleküller en fazla bağlanmak üzere, plazma proteinlerine (%92), özellikle albümine büyük oranda bağlanırlar. Bu da ilk ürünlere göre daha düşük bir renal klerensle ve daha uzamış bir etki süresiyle sonuçlanır. Hidroklorotiyazid plazma düzeyleri ile kan basıncının azalma derecesi arasında herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır.

Biyotransformasyon:

Zofenoprilin radyoişaretili bir dozundan sonra insan idrarında üriner radyoaktivitenin %76'sını oluşturan sekiz metabolit saptanmıştır. Başlıca metabolit, glukuronid konjugasyonu (%17), siklizasyon ve tiol grubunun glukuronid konjugasyonu (%13), sistein konjugasyonu (%9) ve S-metilasyon (%8) gibi birkaç farklı yoldan metabolize olan zofenoprilattır (%22).

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan radyoişaretli zofenoprilat, idrar (%76) ve feçesle (%16) elimine edilirken, radyoişaretli zofenoprilatın oral bir dozundan sonra idrar ve feçeste saptanan radyoaktivite sırasıyla %69 ve %26 olması dual bir eliminasyon yolu olduğunu göstermektedir (böbrek ve karaciğer). Zofenopril kalsiyumun oral bir dozundan sonra, zofenoprilatın yarılanma ömrü 5.5 saattir ve toplam vücut klerensi 1300 ml/dk'dır.

Hidroklorotiyazid başlıca böbrek yoluyla atılır. Tiyazidin çoğu idrarla değişmemiş olarak atılır ve hidroklorotiyazidin %95'ten fazlası oral dozdan 3–6 saat sonra değişmemiş olarak idrarda belirir. Böbrek hastalarında, hidroklorotiyazidin plazma konsantrasyonları artmıştır ve eliminasyon yarılanma ömrü uzamıştır. Hidroklorotiyazid plasental bariyeri geçer ama kan-beyin bariyerini aşamaz.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Zofenopril doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda farmakokinetik:

Yaşlılarda, renal fonksiyonlar normal ise doz ayarlamasına gerek yoktur.

Renal fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik:

Radyoişaretli zofenoprilin oral uygulamasından sonra ölçülen zofenoprilatın anahtar farmakokinetik parametrelerin karşılaştırılmasına dayanılarak, hafif böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi >45 ve <90 ml/dk) zofenopril vücuttan normal bireylerle (kreatinin klerensi >90 ml/dk) aynı hızda elimine etmektedir.

Orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (7–44 ml/dk), eliminasyon hızı normale göre yaklaşık %50 azalmıştır.

Hemodiyaliz ve periton diyalizi gören son evre böbrek hastalığı olan hastalarda eliminasyon hızı normale göre %25 azalmıştır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik:

Radyoişaretli zofenopril kalsiyumun tek dozlarının verildiği hafif ve orta hepatik disfonksiyonlu hastalarda, zofenoprilat için C_{maks} ve T_{maks} değerleri normal bireylerdekiyle aynıdır. Ancak, sirozlu hastalarda EAA değerleri normal bireyler için elde edilenin iki katıdır. Bu durum, hafif ve orta hepatik disfonksiyonlu hastalar için zofenoprilin başlama dozunun, normal hepatik fonksiyonlu hastalarının yarısı olması gerektiğini göstermektedir.

Şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda zofenopril ve zofenoprilatın farmakokinetik verileri olmadığından zofenopril bu hastalarda kontrendikedir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Sabit kombinasyonlu zofenopril/hidroklorotiyazid, akut toksisite, tekrarlanan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarında insan kullanımı açısından özel bir risk göstermemiştir.

Kombinasyonun reproduktif toksisitesi sıçanlar ve tavşanlar üzerinde çalışılmış ve zofenopril ile HCTZ'nin teratojenik olduğu gösterilmemiştir. Bununla birlikte gebe sıçan ve tavşanlarda kombinasyon, zofenoprilin tek başına oluşturduğu maternal toksisiteyi belirgin biçimde arttırmıştır.

Kombine zofenopril/hidroklorotiyazid ile karsinojenisite çalışması yapılmamıştır.

Tek başına zofenopril ile fare ve sıçanlarda yapılmış olan karsinojenisite çalışmalarında karsinojenisite bulgusu görülmemiştir.

HCTZ prelinik çalışmaları, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel temel alındığında insanlar için hiçbir özel risk görülmemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek :

Mikrokristal sellüloz

Laktoz monohidrat (56.20 mg)

Mısır nişastası

Hipromelloz

Kollaidal anhidr silika

Magnezyum stearat

Kaplama:

Opadry Pink 02B24436:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 400

Kırmızı demir oksit (E 172)

Makrogol 6000

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVDC kaplı PVC/Alüminyum blisterler.

28 ve 84 film kaplı tabletli ambalajlar

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

Ufsa İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.
Maslak Mah. Sümer Sok. No: 4
Maslak Office Building Kat: 7-8
34485 Maslak, Sarıyer/İstanbul
Tel.: (212) 467 11 11
Faks: (212) 467 12 12

8 RUHSAT NUMARASI

123/54

9 İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.11.2007
Son yenileme tarihi: 14.05.2015

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ