

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOPROTEC PLUS 30/12.5 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:

Zofenopril kalsiyum (28.7 mg zofenopril eşdeğer) 30 mg
Hidroklorotiyazid 12.5 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 56.20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film 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:

Genel

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

Klinik olarak uygunsu, monoterapiden sabit doza doğrudan geçiş yapılabilir.

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

Yetişkinler (18-65 yaş)

Hacim veya tuz depleksyonu olmayan hastalar:

Olağan etkin doz günde bir tablettir.

Hacim veya tuz depleksyonu olduğundan kuşku edilen hastalar:

ZOPROTEC PLUS kullanımı önerilmez.

Uygulama şekli:

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

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 (18 yaş altı):

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

Geriatrik 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 Cockcroft-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 anjionörotik ödem hikayesi
- 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

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 şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir. Bu durum özellikle yüksek dozda kıvrım diüretici kullanan hastalarda ya da hiponatremili veya fonksiyonel böbrek yetmezliği olanlarda ortaya çıkar. 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 eşzamanlı 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.

Diyalizli 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 enfarktüsli 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 anafilaktik 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.

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 beyazlara göre daha yüksek oranda anjiyoödem sebepleri olur.

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

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 anlaşılamamıştır. ADE inhibitörü almakta olan hastalarda sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olduğu zaman ADE inhibitörü kesilmeli ve uygun tıbbi takip yapılmalıdır.

Hiperkalemi

ADE inhibitörü tedavisi sırasında hiperkalemi gelişebilir. Bu etki genelde tiazid diüretiklerin potasyum kaybettirici etkileriyle hafifleyebilir. Hiperkalemi gelişme riski altında bulunan hastalar, böbrek yetmezliği, diabetes mellitusu olanlar ya da eşzamanlı olarak potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleri veya potasyum içeren tuz katkıları kullananlar, ya da serum potasyumunda artışa neden olan diğer aktif maddeleri (örn. heparin) kullanan hastalardır. Yukarıda sayılan ilaçların eşzamanlı kullanımı uygun bulunmuşsa, serum potasyumunun düzenli takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi girişim/Anestezi

Kompensatuar renin salınımına sekonder 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 eşzamanlı 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).

İrk

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

Anjiyotensin dönüştürücü enzim siyah hastalarda siyah olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödem sebeptir.

Gebelik

Gebelik sırasında ADE inhibitörlerinin kullanımı başlatılmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin devamı gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımında kanıtlanmış bir güvenilirlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun 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 hepatik 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 eritematosus

Tiyazid kullanımıyla sistemik lupus eritematosusun alevlenmesi ya da aktivasyonu bildirilmiştir.

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 reaksiyonları nadiren rapor edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Tedavi sırasında fotosensitivite reaksiyonları meydana gelirse, tedavinin kesilmesi önerilir. Eğer tedavinin yeniden uygulanmasının lüzumlu olduğu kararı verilirse, güneşe ya da suni UVA ışınlarına 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 diüretigin 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 hastalıklar olan galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

ZOFENOPRİL

Eşzamanlı kullanımı önerilmeyen kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum suplemanları: ADE inhibitörleri diüretik kaynaklı potasyum kaybını azaltırlar. Spironolakton, triamteren ya da amilorid gibi

potasyum tutucu diüretikler veya potasyum destekleri, ya da potasyum içeren tuzlar serum potasyumunda belirgin artışa yol açabilirler. Bilinen hipokalemi nedeniyle eşzamanlı kullanım endike ise, dikkatle ve serum potasyumu ile EKG sık sık izlenerek kullanılmalıdırlar (bkz. Bölüm 4.4).

Eşzamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Diüretikler (tıyazid 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: Eşzamanlı olarak ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında böbrek yetmezliği riski artar.

Allopurinol, prokainamid, sitostatik ya da immünosüpresif ajanlar: Eşzamanlı olarak ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında aşırı duyarlılık reaksiyonları riskinde artış olur. Diğer ADE inhibitörlerinden elde edilen veriler eşzamanlı kullanım durumunda lökopeni riskinde artış 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: Eşzamanlı olarak ADE inhibitörleri kullanıldığında anafilaksi benzeri 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 aurothiomalat) uygulamasını takiben nitritoid reaksiyonları (yanma, 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 eşzamanlı 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, stimulan laksatifler: Hidroklorotiyazid ile birlikte uygulandığında elektrolit kaybı şiddetlenebilir, özellikle hipokalemi olabilir.

Kalsiyum tuzları: Tiyazid diüretikleriyle birlikte uygulandığında azalmış atılıma 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. tuboküarin): Hidroklorotiazid ile birlikte kullanıldığında kas gevşeticilere yanıt olasılığı artar.

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

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

İlave bilgiler

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

ZOFENOPRİL/HİDROKLOROTİYAZİD KOMBİNASYONU

Her bir bileşenle ilgili etkileşimlere ek olarak aşağıdakiler gözlenmelidir:

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyen kombinasyonlar

Lityum: Tiazid diüretiklerinin eşzamanlı 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 biyokimya: Tiazid herhangi bir tiroid rahatsızlığı belirtisi göstermeksizin serum PBI (proteine bağlı iyot) düzeylerini azaltabilir.

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar (ASA \geq 3 g/gün dahil): Nonsteroid antiinflatuvar 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 trimetoprimin uygulanması hiperkalemi riskini arttırır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D

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.

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 güvenlilik 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 trimestr döneminde hidroklorotiyazid kullanımı için sınırlı deneyim vardır. Hayvan çalışmaları yetersizdir.

Hidroklorotiyazid plasentayı geçer. Hidroklorotiyazidin farmakolojik etki mekanizması temelinde ikinci ve üçüncü trimestr 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 güvenlilik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

ZOPROTEC PLUS'ın üreme yeteneği/fertilite üzerine etkileri bilinmemektedir.

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

($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, ila $< 1/1000$); 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 hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Flushing, 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: Anjiyonörotik ödem, psoriasis, akne, cilt kuruluğu, pruritus, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Eretil disfonksiyon

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kreatinin artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde artış

Ayrı ayrı bileşenler hakkında ek bilgi:

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

Zofenopril

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, başağrısı

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.

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Az sayıda hastada, agranülositoz ve pansitopeni bildirilmiştir.

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: 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, palpasyon, 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 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 anjiyonörotik ödem ile ilişkilendirilmiştir. Münferit vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonörotik ödem, ölümcül hava yolu obstrüksiyonlarına neden olmuştur.

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Abdominal ağrı, diyare, konstipasyon ve ağız kuruluğu görülebilir. ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak pankreatit ve ileus vakaları tanımlanmıştır.

Çok seyrek olarak ince barsak anjiyoödem

Hepato-bilier hastalıklar

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Pruritus, ürtiker, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz, sedef benzeri bulgular, alopesi gibi alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur. Bu duruma ateş, kas ağrısı, ekrem ağrısı, eozinofili ve/veya artmış ANA titreleri eşlik edebilir.

Seyrek: Terlemede artış bildirilmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: kas ağrısı görülebilir.

Böbrek ve idrar hastalıkları: Böbrek yetmezliği oluşabilir ya da büyüyebilir. Akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (Bkz Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Seyrek: Miksiyon bozuklukları gözlenmiştir.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Seyrek: Erektıl fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok seyrek: Periferal 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:

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: Konfüzyon, 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, geçici görme bulanıklığı, gözyaşı azalması

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Kardiyak aritmiler, palpasyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Ortostatik hipotansiyon

Seyrek: Trombozsis, 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: Kutanoz 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 bozuklukları

Yaygın olmayan: Erektile fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Asteni, pireksi, yorgunluk, susuzluk

Araştırmalar

Çok yaygın: Kolesterol ve trigliserid artışı

Seyrek: Elektrokardiyogram değişikliği

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

anjyotensin II ile tedavi düşünölmelidir. Bradikardi ve büyük vagal reaksiyonlar atropin uygulaması ile tedavi edilmelidir. Pacemaker kullanımı düşünölebilir. ADE inhibitörleri hemodiyaliz ile dolaşımdan uzaklaştırılabilir. Yüksek akımlı poliakrilonitril membranların kullanımından kaçınılmalıdır.

Hidroklorotiyazidde doz aşımında artmış diürezin sonucu olarak elektrolit kaybı (hipokalemi, hipokloremi) ve dehidratasyon görölür. Doz aşımının en sık belirti ve semptomları bulantı ve somnolanstır. 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: C09B A 15

Zofenopril ve Hidroklorotiyazid kombinasyon tabletleri

ZOPROTEC PLUS, anjyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü olan Zofenopril 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 sahiptirler.

Zofenopril, anjyotensin I'in vazokonstriktör peptid anjyotensin 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. Anjyotensin II'nin renin sekresyonu üzerindeki negatif feedback etkisinin kesilmesi plazma renin aktivitesinde artışa neden olur. Zofenoprilin kan basıncını azaltma mekanizmasının, öncelikle renin–anjyotensin–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–anjyotensin–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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Zofenopril ve hidroklorotiyazidin eşzamanlı 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 bioeşdeğerdir.

zofenopril bir ön 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 radyoşaretli 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 radyoşaretli 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 radyoşaretli zofenoprilat, idrar (%76) ve feçesle (%16) elimine edilirken, radyoşaretli 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:

Radyoşaretli zofenoprilin oral uygulamasından sonra ölçülen zofenoprilatın anahtar farmakokinetik parametrelerin karşılaştırılmasına dayanılarak, hafif böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi >45 ve <90 ml/dk) zofenopriili 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:

Radyoşaretli 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 hastalarınkinin yarısı olması gerektiğini göstermektedir.

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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 artırmıştır.

Kombine zofenopril/hidroklorotiyazid ile karsinogenesis çalışması yapılmamıştır.

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

HCTZ prelinik çalışmaları, konvansiyonel güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinogenik 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'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVDC kaplı PVC/Alüminyum blisterler.
28 ve 84 film kaplı tabletleli 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.
Davutpaşa Cad. No:12 (34010) Topkapı-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:

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ