

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zomen Plus 30 mg/12,5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține zofenopril 28,7 mg echivalent la zofenopril calcic 30 mg și hidroclorotiazidă 12,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 56,20 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate, de culoare roșu pal, rotunde, ușor biconvexe, cu diametrul de 9 mm, marcate cu o linie mediană pe una din fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul formelor ușoare spre moderate de hipertensiune arterială esențială.

Combi-nația în doză fixă este indicată la pacienții a căror tensiune arterială nu este controlată în mod adecvat numai cu zofenopril.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Înainte de schimbarea tratamentului la combinația în doză fixă se recomandă evaluarea dozelor individuale ale componentelor (adică zofenopril și hidroclorotiazidă).

În cazul în care este adecvat clinic, poate fi avută în vedere schimbarea directă de la monoterapie la combinația în doză fixă.

Pacienți fără depleție volemică sau de sodiu

Doza recomandată eficientă este de un comprimat pe zi.

Pacienți cu suspiciune de depleție volemică sau de sodiu

Nu se recomandă administrarea Zomen Plus.

Vârstnici (cu vârsta peste 65 ani)

La vârstnici cu clearance-ul creatininei normal nu este necesară ajustarea dozei.

La vârstnici cu clearance-ul creatininei redus (sub 45 ml/min) nu se recomandă administrarea Zomen Plus.

Clearance-ul creatininei poate fi dedus utilizând valoarea creatininei serice în următoarea formulă Cockcroft-Gault :

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{[(140-\text{vârsta}) * \text{greutate (Kg)}]}{72 * \text{Cr serică (mg/dl)}}$$

Metoda permite calcularea clearance-ului creatininei la pacienții de sex masculin. Pentru pacienții de sex feminin, valoarea obținută va fi înmulțită cu 0,85.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Zomen Plus la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Ca urmare, nu se recomandă administrarea medicamentului la aceștia.

Insuficiență renală și dializă

La pacienții hipertensivi cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei > 45 ml/min) se poate administra aceeași doză de Zomen Plus, o dată pe zi, ca la pacienții cu funcție renală normală.

Nu se recomandă administrarea medicamentului la pacienții cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance al creatininei < 45 ml/min) (vezi pct. 4.4).

Administrarea de Zomen Plus la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Nu se recomandă administrarea de Zomen Plus la pacienții hipertensivi care efectuează sedințe de dializă.

Insuficiență hepatică

La pacienții hipertensivi cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată, în cazul cărora a fost atinsă doza de 30 mg zofenopril, în monoterapie, se poate administra aceeași doză ca la pacienții cu funcție hepatică normală.

La pacienții cu insuficiență hepatică severă, administrarea de Zomen Plus este contraindicată.

Mod de administrare

Zomen Plus se administrează o dată pe zi, însoțit sau nu de alimente.

Pentru o mai ușoară înghițire, comprimatele pot fi rupte în două bucăți și jumătățile se înghit una după alta, la momentul de administrare recomandat.

4.3 Contraindicații

- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Hipersensibilitate la zofenopril sau alți inhibitori ai ECA.
- Hipersensibilitate la hidroclorotiazidă sau alți derivați de sulfonamide.
- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Antecedente de angioedem asociat unei terapii anterioare cu inhibitori ai ECA.
- Administrarea concomitentă cu terapia cu sacubitril/valsartan. Terapia cu Zomen Plus nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi și pct. 4.4 și 4.5).
- Angioedem ereditar/idiopatic.
- Insuficiență hepatică severă.
- Insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min).
- Stenoză bilaterală sau unilaterală de arteră renală în caz de rinichi unic funcțional.
- Administrarea concomitentă a Zomen Plus cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m²) (vezi pct. 4.5 și 5.1).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ZOFENOPRIL

Hipotensiune arterială:

Ca și în cazul altor inhibitori ai ECA și diuretice, Zomen Plus poate determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale, mai ales după prima doză, cu toate că hipotensiunea arterială simptomatică este întâlnită rar la pacienții hipertensivi fără complicații.

Riscul de apariție a hipotensiunii arteriale este mai mare la pacienți cu depleție volemică și electrolică ca urmare a unui tratament cu diuretice, a dietei cu aport restrâns de sare, la cei care efectuează sedințe de dializă sau care prezintă diaree sau vărsături sau la cei cu hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

S-au raportat cazuri de hipotensiune arterială simptomatică mai ales la pacienții cu insuficiență cardiacă asociată sau nu unei insuficiențe renale. La pacienții cu un grad mai sever de insuficiență cardiacă aflați sub doze mari de diuretice de ansă, la cei cu hiponatremie sau disfuncție renală, probabilitatea apariției acesteia crește. La acești pacienți cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică tratamentul va fi inițiat sub strictă monitorizare medicală, preferabil în spital, cu doze inițial reduse și atent titrate. Dacă este posibil, tratamentul cu diuretice trebuie întrerupt temporar la inițierea tratamentului cu Zomen Plus.

Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu angină pectorală sau boli cerebrovasculare, la care o hipotensiune arterială excesivă poate provoca infarct miocardic sau accident vascular cerebral.

În cazul manifestării hipotensiunii arteriale, pacientul va fi așezat în poziție culcat. Deficitul volemic va fi corectat cu ser fiziologic administrat intravenos. Stabilizarea hipotensiunii arteriale, după o doză inițială, nu exclude continuarea tratamentului și atenta titrare a dozei fiecărui component al medicamentului.

Pacienți cu hipertensiune arterială renovasculară:

Pacienții cu stenoză arterială renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional preexistente, aflați sub tratament cu inhibitorii ai ECA prezintă risc mărit de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală. Tratamentul cu diuretice poate fi un factor agravant. Este posibil ca pierderea funcției renale să apară chiar și la pacienți cu stenoză renală unilaterală, dar cu modificări minore ale valorilor creatininei serice.

La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat în doze mici, administrate sub strictă supraveghere medicală, dozele vor fi crescute treptat cu atenție, iar funcția renală monitorizată.

Pacienți cu insuficiență renală:

Monitorizarea atentă a funcției renale pe durata tratamentului va fi efectuată ori de câte ori va fi necesar. S-au raportat cazuri de insuficiență renală asociate cu inhibitorii ai ECA, mai ales la pacienți cu insuficiență cardiacă severă sau afecțiuni renale preexistente, inclusiv stenoză arterială renală. Unii pacienți, fără afecțiuni renale preexistente vizibile au prezentat o creștere a concentrației de uree și creatinină în sânge, în special în cazul administrării concomitente a unui diuretic. Poate fi necesară o reducere a dozei fiecărei componente a combinației în doză fixă. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale pe parcursul primelor săptămâni de tratament.

Pacienți care efectuează sedințe de dializă:

Pacienții care efectuează sedințe de dializă utilizându-se membrane poliacrilonitrilice de flux mare (de exemplu, AN 69) și aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA pot prezenta reacții anafilactice cum sunt edem facial, eritem facial tranzitoriu, hipotensiune arterială și dispnee la câteva minute de la inițierea hemodializei. Se recomandă folosirea unei alte membrane sau altui medicament antihipertensiv.

Nu s-a determinat eficacitatea și siguranța administrării de zofenopril la pacienți cu infarct miocardic care efectuează sedințe de hemodializă. Ca urmare, medicamentul nu va fi administrat la această categorie de pacienți.

Pacienți care efectuează LDL afereză:

Pacienți aflați sub tratament cu inhibitori ECA concomitent cu LDL afereză cu dextran-sulfat pot prezenta reacții anafilactice similare cu ale pacienților care efectuează ședințe de hemodializă cu membrane de flux mare (vezi mai sus). Se recomandă administrarea unui medicament antihipertensiv din altă clasă.

Reacții anafilactice la pacienți aflați sub tratament de desensibilizare sau după înțepături de insecte:

În cazuri rare, pacienții care iau inhibitori ai ECA și se află sub tratament de desensibilizare (de exemplu hymenoptera venom) sau după înțepături de insecte au prezentat reacții anafilactice grave. La acești pacienți reacțiile acestea pot fi evitate prin suspendarea temporară a terapiei cu inhibitori ai ECA înaintea fiecărei proceduri de desensibilizare. Prin urmare, trebuie procedat cu precauție în cazul pacienților tratați cu inhibitori ECA cărora li se aplică astfel de proceduri de desensibilizare.

Transplant renal:

Nu există experiență privind administrarea Zomen Plus la pacienți cu transplant renal recent. Ca urmare, nu se recomandă administrarea acestuia la primitorii unui transplant.

Aldosteronism primar:

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu reacționează la produse antihipertensive din clasa inhibitorilor de sistem renină-angiotensină. Ca urmare, nu se recomandă administrarea de zofenopril.

Hipersensibilitate/Angioedem:

Angioedemul facial, al extremităților, al buzelor și mucoaselor, al limbii, glotei și/sau al laringelui se poate manifesta cu precădere în primele săptămâni de tratament cu inhibitori ai ECA. Cu toate acestea, în cazuri rare, după tratament îndelungat cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, se pot dezvolta și angioedeme severe. Tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și înlocuit cu un antihipertensiv din altă clasă.

Angioedemul care implică limba, glota sau laringele poate fi letal. Tratamentul de urgență trebuie instituit imediat și va include, dar nu se va limita în mod necesar numai la administrarea subcutanată de adrenalină soluție 1:1000 (de la 0,3 la 0,5 ml) sau administrarea lentă intravenoasă de adrenalină 1 mg/ml (diluată conform instrucțiunilor), cu atenția monitorizare ECG și a tensiunii arteriale. Pacientul trebuie spitalizat și ținut sub observație între minimum 12 și 24 de ore și nu va fi externat decât după dispariția completă a simptomelor.

Chiar și în situația în care apare edem al limbii fără modificări respiratorii, pacienții trebuie monitorizați cu atenție atunci când tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi nu este suficient.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei produc angioedem mai des la pacienții ce aparțin rasei negre decât la ceilalți pacienți.

Pacienții cu angioedem în antecedente fără legătură cu tratamentul cu inhibitori ai ECA sunt expuși unui risc crescut de angioedem când folosesc inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3 Contraindicații).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de angioedem. Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după ultima doză de Zomen Plus. Tratamentul cu Zomen Plus nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după ultima doză de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (de exemplu, umflarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără tulburări respiratorii) (vezi pct. 4.5). Se recomandă prudență la inițierea tratamentului cu racecadotril, inhibitori mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin la un pacient care deja ia un inhibitor al ECA.

Tuse:

Pe durata tratamentului cu inhibitori ai ECA poate să apară o tuse seacă, neproductivă care dispare o dată cu întreruperea tratamentului. Inhibitorii ECA care induc tusea sunt considerați ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

Insuficiență hepatică:

În cazuri rare, inhibitorii ECA au fost asociați cu debutul icterului colestatic care degenerază în necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care primesc inhibitori ai ECA, la care apar manifestări de icter sau o creștere marcată a enzimelor hepatice trebuie să întrerupă tratamentul cu inhibitori ai ECA și trebuie să li se administreze medicația adecvată.

Potasiu seric:

Inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență renală și/sau la pacienții tratați cu suplimente de potasiu (inclusiv înlocuitori de sare), diuretice care economisesc potasiu, heparină, trimetoprim sau cotrimoxazol cunoscute și sub denumirea de trimetoprim/sulfametoxazol și, în special, antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină, poate apărea hiperkaliemie. Diureticele care economisesc potasiu și blocanțele receptorilor de angiotensină ar trebui utilizate cu prudență la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA, iar potasiu seric și funcția renală ar trebui monitorizate (vezi pct. 4,5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de hipotensiune arterială, hiperkaliemie și afectării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Intervenții chirurgicale/Anestezie:

Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială sau chiar șoc hipotensiv la pacienții cărora li se efectuează intervenții chirurgicale majore sau la cei aflați sub anestezie, putând bloca formarea angiotensinei II secundar eliberării compensatorii de renină. În cazul în care nu se poate renunța la inhibitorii ECA, volumul intravascular și plasmatic vor fi atent monitorizate.

Stenoză aortică și de valvă mitrală/Cardiomiopatie hipertrofică:

Inhibitorii ECA trebuie administrați cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng și evitați în cazurile de șoc cardiogenic și obstrucție hemodinamică semnificativă.

Neutropenie/Agranulocitoză:

S-au raportat cazuri de neutropenie/agranulocitoză, trombocitopenie și anemie la pacienții aflați sub tratament cu inhibitori ai ECA. Riscul de neutropenie pare a fi legat de doza și tipul inhibitorului și depinde de starea clinică a pacientului. Este rar manifestat la pacienții fără complicații, dar poate să apară la pacienții cu un anumit grad de disfuncție renală, cu deosebire în cazurile asociate unei boli vasculare de colagen, de exemplu lupus eritematos sistemic, sclerodermie precum și în timpul terapiei cu imunosupresoare, cu alopurinol sau procainamidă, sau o asociere a acestor factori agravanți. Câțiva dintre acești pacienți au dezvoltat infecții grave care în câteva situații nu au răspuns la tratamentul intens cu antibiotic.

Dacă zofenopril este utilizat la acești pacienți se recomandă să fie făcută hemoleucograma înainte de tratament și la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 3 luni de tratament cu zofenopril și apoi periodic. În timpul tratamentului toți pacienții vor fi instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu dureri de gât, febră) când se face hemoleucograma. Zofenopril și altă medicație concomitentă (vezi pct. 4.5) trebuie întrerupte dacă se depistează sau se suspectează neutropenie (neutrofile mai puține de $1000/\text{mm}^3$). Aceasta este reversibilă după încetarea tratamentului cu inhibitori ECA.

Psoriazis:

Inhibitorii ECA vor fi administrați cu precauție la pacienții cu psoriazis.

Proteinurie:

Proteinuria se poate manifesta îndeosebi la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau la cei aflați sub tratament cu doze relativ mari de inhibitori ai ECA. Înainte de a iniția tratamentul la pacienți cu afecțiuni renale în antecedente, se va face estimarea proteinelor din urină (analiza primului jet urinar, dimineața) și, ulterior, periodic.

Pacienți cu diabet zaharat:

Nivelul glicemiei va fi atent monitorizat la pacienții cu diabet zaharat aflați sub tratament cu antidiabetice orale sau insulină pe durata primei luni de administrare a inhibitorilor ECA (vezi pct. 4.5).

Litiu:

Administrarea concomitentă de litiu și Zomen Plus nu este, în general, recomandată (vezi pct. 4.5).

Diferențe etnice:

Ca și în cazul altor inhibitori ai enzimei de conversie, zofenopril poate fi mai puțin eficient în reducerea tensiunii arteriale la populația ce aparține rasei de culoare decât la celelalte rase.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei determină într-o proporție mai mare angioedem la pacienții ce aparțin rasei de culoare decât la cei ce aparțin celorlalte rase.

Sarcina:

Tratamentul cu inhibitori ai ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Cu excepția situației în care acest tratament este esențial, pacientele care au programat o sarcină trebuie trecute pe un tratament alternativ antihipertensiv cu un profil de siguranță cunoscut pentru administrarea în timpul sarcinii. Atunci când este diagnosticată o sarcină, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și dacă este cazul, început un tratament alternativ (vezi pct. 4.3 și 4.6).

HIDROCLOROTIAZIDĂ

Insuficiență renală:

La pacienții cu tulburări renale, diureticele tiazidice pot crește azotemia. Efectele cumulative ale acestei substanțe active pot apărea la pacienții cu insuficiență renală. În cazul în care devine evidentă o alterare progresivă a funcției renale, indicată prin creșterea azotului neproteic, este necesară reevaluarea atentă a terapiei, luându-se în considerare întreruperea terapiei diuretice.

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu insuficiență hepatică sau afecțiune hepatică progresivă, diureticele tiazidice vor fi administrate cu precauție întrucât o alterare minoră a echilibrului hidric și electrolitic poate precipita apariția comei hepatice.

Efecte metabolice și endocrine:

Tratamentul cu diuretice tiazidice poate influența toleranța la glucoză. Poate fi necesară ajustarea dozelor de insulină sau de antidiabetice orale (vezi pct. 4.5). Diabetul zaharat latent poate deveni manifest în timpul tratamentului cu tiazidice.

Tratamentul cu diuretice tiazidice a fost asociat cu creșteri ale concentrațiilor de colesterol și trigliceride. Tratamentul cu diuretice tiazidice poate determina apariția hiperuricemiei și/sau gutei la anumiți pacienți.

Dezechilibru electrolitic:

Determinarea concentrațiilor serice de electroliți trebuie efectuată la intervale corespunzătoare de timp, ca și în cazul tuturor pacienților la care se administrează tratament diuretic.

Tiazidicele, inclusiv hidroclorotiazida, pot provoca dezechilibre hidrice sau electrolitice (hipokaliemia, hiponatriemie și alcaloză hipocloremică). Semnele privind dezechilibrul hidric sau electrolitic sunt uscăciunea cavității bucale, sete, stare de slăbiciune, letargie, somnolență, agitație, dureri sau crampe musculare, oboseală

musculară, hipotensiune arterială, oligurie, tahicardie și tulburări gastro-intestinale cum sunt greață sau vărsături.

Cu toate că poate să apară hipokaliemie odată cu administrarea de diuretice tiazidice, terapia concomitentă cu zofenopril poate să scadă hipokaliemia indusă de diuretic. Riscul de hipokaliemie este maximal la pacienții cu ciroză hepatică, la pacienții care prezintă diureză rapidă, la pacienții cu aport necorespunzător, pe cale orală, de electroliți și la pacienții la care se administrează tratament concomitent cu glucocorticoizi sau ACTH (vezi pct. 4.5).

Hiponatriemia de diluție poate apărea la pacienții edematoși în perioadele de caniculă. Deficitul de clor este în general ușor și de obicei nu necesită tratament.

Diureticele tiazidice pot provoca scăderea excreției urinare de calciu și pot provoca o creștere ușoară și intermitentă a concentrației serice de calciu în absența unor tulburări cunoscute ale metabolismului calciului. O hipercalcemie marcată poate reprezenta un semn de hiperparatiroidism ocult. Administrarea de tiazidice trebuie întreruptă înainte de efectuarea testelor pentru funcția paratiroidelor.

S-a demonstrat că tiazidicele determină creșterea excreției urinare de magneziu, fapt ce poate determina hipomagneziemie.

Lupus eritematos sistemic:

În timpul utilizării de tiazidice s-a raportat exacerbarea sau activarea lupusului eritematos sistemic.

Cancer cutanat de tip non-melanom:

A fost observat un risc crescut de cancer cutanat de tip non-melanom (non-melanoma skin cancer – NMSC) [carcinom cu celule bazale (BCC) și carcinom cu celule scuamoase (SCC)] asociat cu expunerea la creșterea dozei cumulative de hidroclorotiazidă (HCTZ) în două studii epidemiologice bazate pe Registrul național de cancer din Danemarca. Efectele de fotosensibilizare ale HCTZ ar putea constitui un mecanism posibil pentru NMSC.

Pacienții tratați cu HCTZ trebuie să fie informați cu privire la riscul de NMSC și să li se recomande să își examineze regulat pielea pentru depistarea oricăror leziuni noi și să raporteze imediat orice leziuni cutanate suspecte. Pentru a minimiza riscul de cancer cutanat, pacienților trebuie să li se recomande posibilele măsuri preventive, cum ar fi expunerea limitată la lumina solară și la razele UV și, în cazul expunerii, utilizarea unei protecții adecvate. Leziunile cutanate suspecte trebuie examinate imediat, examinarea putând include investigații histologice și biopsii. De asemenea, poate fi necesară reconsiderarea utilizării HCTZ la pacienții diagnosticați anterior cu NMSC (vezi și pct. 4.8).

Efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom secundar acut cu unghi închis:

Sulfonamidele sau derivatele de sulfonamidă pot provoca o reacție idiosincritică, ce duce la efuziune coroidiană, cu defect de câmp vizual, miopie tranzitorie și glaucom acut cu unghi închis. Simptomele includ scădere a acuității vizuale cu debut acut sau durere oculară cu debut acut și se manifestă, de obicei, într-un interval de ore până la săptămâni de la inițierea tratamentului. Glaucomul cu unghi închis netratat poate duce la pierderea permanentă a vederii. Abordarea terapeutică principală este întreruperea administrării medicamentului, în cel mai scurt timp. În cazul în care presiunea intraoculară nu poate fi controlată, poate fi luată în considerare inițierea promptă a unui tratament medicamentos sau chirurgical. Factorii de risc pentru apariția unui glaucom cu unghi închis pot include antecedente de alergie la penicilină sau sulfonamidă.

Toxicitate respiratorie acută

După administrarea de hidroclorotiazidă au fost raportate cazuri severe foarte rare de toxicitate respiratorie acută, inclusiv sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS). Edemul pulmonar apare de obicei în decurs de câteva minute până la câteva ore de la administrarea de hidroclorotiazidă. La debut, simptomele includ dispnee, febră, deteriorare pulmonară și hipotensiune arterială. Dacă se suspectează diagnosticul de ARDS, trebuie retras Zomen Plus și trebuie administrat tratament adecvat. Hidroclorotiazida este contraindicată la pacienți cu ARDS anterior în urma administrării de hidroclorotiazidă.

Test anti-doping:

Hidroclorotiazida conținută în acest medicament poate determina un rezultat pozitiv la testul antidoping.

Altele:

La pacienții cu sau fără antecedente alergice sau de astm bronșic pot apare reacții de sensibilizare.

Au fost observate reacții de fotosensibilitate în timpul tratamentului cu diuretice tiazidice (vezi pct. 4.8). Dacă reacțiile de fotosensibilitate apar în timpul tratamentului se recomandă întreruperea acestuia. Dacă este imperios necesară reînceperea tratamentului se recomandă protecția suprafețelor expuse la soare sau la lumina artificială UVA.

COMBINAȚIA ÎN DOZĂ FIXĂ ZOFENOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDĂ

Pe lângă atenționările legate de fiecare componentă în parte, s-au mai observat următoarele:

Sarcină:

Zomen Plus nu este recomandat în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu insuficiență renală:

Având în vedere efectul zofenopril și al hidroclorotiazidei la pacienți cu insuficiență renală, Zomen Plus nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală moderată spre severă (clearance al creatininei < 45 ml/min).

Risc de hipokaliemie:

Administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și unui diuretic tiazidic nu exclude riscul de apariție a hipokaliemiei. Se va efectua monitorizarea regulată a potasemiei.

Intoleranța la galactoză, deficit total de lactază, malabsorbția la glucoză-galactoză:

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

ZOFENOPRIL

Medicamente care cresc riscul de angioedem

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată deoarece crește riscul de angioedem (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, inhibitori ai mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și vildagliptin poate determina un risc crescut de angioedem (vezi pct. 4.4).

Administrare concomitentă nerecomandată

Diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu, înlocuitori de sare care conțin potasiu sau alte medicamente care cresc potasiul seric

Deși potasi seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu zofenopril poate apărea hiperkaliemie.

Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactona, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenți de sare care conțin potasiu pot determina creșterea semnificativă a potasiului seric. De asemenea, trebuie avut grijă când zofenopril este administrat concomitent cu alți agenți care cresc potasi seric, cum ar fi trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), deoarece trimetoprim este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiu, cum ar fi amilorid. Prin urmare, nu se recomandă combinarea zofenopril cu medicamentele menționate mai sus. În cazul în care administrarea concomitentă este indicată, acestea se administrează cu precauție și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric.

Inhibitori ECA, blocanții receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Administrare concomitentă care necesită precauție

Diuretice (tiazidice sau diuretice de ansă)

La inițierea tratamentului cu zofenopril, un tratament anterior cu doze mari de diuretice poate determina depleție volemică și risc de hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4). Efectul hipotensiv poate fi redus prin întreruperea diureticului, mărirea aportului de lichide sau dozei de sare sau prin inițierea terapiei cu doze mici de zofenopril.

Anestezice

Inhibitorii ECA pot mări efectele hipotensive ale anumitor anestezice.

Narcotice/Antidepresive triciclice/Antipsihotice/Barbiturice

Poate să apară hipotensiune arterială posturală.

Alte substanțe antihipertensive (de exemplu beta-blocante, alfa-blocante, antagoniști de calciu)

Pot să apară efecte suplimentare hipotensive sau de potențare. Tratamentul cu nitroglicerină, alți nitrați sau alte vasodilatatoare va fi atent efectuat.

Cimetidină

Poate crește riscul de apariție a efectului hipotensiv.

Ciclosporină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu ciclosporina, poate apărea hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică de potasiu.

Heparină

În timpul utilizării concomitente a inhibitorilor ECA cu heparină, poate apărea hiperkaliemia. Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatică de potasiu.

Alopurinol, procainamidă, corticosteroizi sistemici, medicamente citostatice sau imunosupresoare Crește riscul de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate la administrarea concomitentă cu un inhibitor al ECA. Date referitoare la alți inhibitori ai ECA indică un risc crescut de leucopenie la administrare concomitentă.

Antidiabetice

Rar, în cazul diabeticilor, inhibitorii ECA pot potența efectul hipoglicemiant al insulinei și al altor antidiabetice orale, cum este sulfonilureea. În asemenea cazuri, pe durata tratamentului concomitent cu inhibitori ai ECA, poate fi necesară o reducere a dozei antidiabeticului.

Hemodializă cu membrane de dializă de mare debit

Risc mărit de reacții anafilactice în cazul administrării concomitente a inhibitorilor ECA.

Simpatomimetice

Pot să reducă efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA; pacienții vor fi atent monitorizați pentru a constata dacă se obține efectul dorit.

Antiacide

Reduc biodisponibilitatea inhibitorilor ECA.

Alimente

Pot reduce proporția dar nu și gradul de absorbție al zofenopril.

Aur

La pacienții în tratament cu aur sub formă injectabilă (de exemplu, aurotiomalat de sodiu) la care se administrează concomitent tratament cu inhibitori ai ECA au fost observate mai frecvent reacțiile nitritoide (simptome de vasodilatație care includ înroșirea feței, greață, amețeli și hipotensiune arterială care pot fi foarte grave).

Informații suplimentare

Enzime CYP:

Nu sunt disponibile date clinice directe privind interacțiunea dintre zofenopril și alte substanțe active metabolizate de enzimele CYP. Cu toate acestea, studii metabolice *in vitro* cu zofenopril nu demonstrează o potențială interacțiune cu substanțele active care sunt metabolizate de enzimele CYP.

HIDROCLOROTIAZIDĂ

Administrare concomitentă care necesită precauție

Rășini cu colestiramine și colestipol

Absorbția hidroclorotiazidei este influențată de prezența rășinilor schimbătoare de anioni.

Doze unice de rășini cu colestiramină sau colestipol leagă hidroclorotiazida și reduc absorbția acesteia prin tractul gastrointestinal cu până la 85% și respectiv, 43%.

Diureticele din grupa sulfonamidelor trebuie administrate înainte cu cel puțin o oră sau cu patru-șase ore după această medicație.

Corticosteroizi, ACTH, amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, stimulente laxative

Pot intensifica depleția electrolitică, îndeosebi hipokaliemia, în cazul în care sunt administrate concomitent cu hidroclorotiazida.

Săruri de calciu

Diureticele tiazidice pot determina creșterea concentrațiilor serice de calciu din cauza scăderii excreției.

Glicozide digitale

Hipokaliemia sau hipomagneziemia induse de tiazidice pot favoriza apariția aritmiilor cardiace induse de către digitale.

Medicamente asociate cu torsada vârfurilor

Din cauza riscului de hipokaliemie, se va proceda cu prudență la administrarea concomitentă a medicamentelor asociate torsadei vârfurilor, cum sunt anumite antiaritmice, anumite antipsihotice și alte medicamente cunoscute că induc torsada vârfurilor.

Aminopresoare (de exemplu adrenalina)

Posibil răspuns redus la amine presoare, dar nu suficient pentru a împiedica administrarea acestora împreună cu hidroclorotiazida.

Miorelaxante nedepolarizante (de exemplu tubocurarina)

Posibilă reacție crescută la miorelaxant când este administrat împreună cu hidroclorotiazida.

Amantadină

Diureticele tiazidice pot crește riscul unor efecte nedorite provocate de amantadină.

Medicamente folosite pentru tratamentul gutei (probenecid, sulfpirazone, alopurinol)

Poate fi necesară o ajustare a dozei de medicamente uricozurice deoarece hidroclorotiazida poate determina creșterea concentrației serice a acidului uric. Poate fi necesară creșterea dozei de probenecid sau de

sulfînpirazonă. Administrarea concomitentă a unui diuretic tiazidic poate determina creșterea incidenței reacțiilor de hipersensibilitate la alopurinol.

Informații suplimentare

Interacțiuni cu testele de laborator: din cauza efectelor acestora asupra metabolismului calciului, diureticele tiazidice pot interfera cu testele privind funcția paratiroidiei.

COMBINAȚIA ÎN DOZĂ FIXĂ_ZOFENOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDĂ

În plus față de interacțiunile privind fiecare componentă, se observă următoarele:

Administrare concomitentă nerecomandată

Litiu

Administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul toxicității litiului și potența riscul deja crescut de toxicitate a litiului cu inhibitori ECA.

Ca urmare, Zomen Plus nu este recomandat în asociere cu litiu și trebuie să se efectueze o atență monitorizare a concentrațiilor serice de litiu în cazul în care combinația se dovedește necesară.

Acțiune chimico-clinică

Tiazidele pot să scadă nivelurile serice ale PBI (iodoproteina) fără manifestări ale unei disfuncții tiroidiene.

Administrare concomitentă care necesită precauție

Antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv AAS ≥ 3 g/zi):

Administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA și al diureticelor. În plus, sunt descrise cazuri în care AINS și inhibitorii ECA exercită efect aditiv asupra creșterii potasiului seric, situație în care funcția renală poate fi redusă. Aceste efecte sunt, în principiu, reversibile și apar îndeosebi la pacienți cu disfuncții renale. În cazuri rare, insuficiența renală acută poate să apară mai ales la pacienți cu funcția renală afectată, cum sunt persoanele în vârstă sau cele deshidratate.

Alcool etilic

Mărește efectul hipotensiv al inhibitorului ECA și al hidroclorotiazidei.

Trimetoprim

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a tiazidelor cu trimetoprim crește riscul de hiperkaliemie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Zofenopril și hidroclorotiazidă

În funcție de efectele fiecărei substanțe active din această combinație în doză fixă asupra sarcinii, Zomen Plus nu este recomandat a fi administrat pe durata primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Zomen Plus este contraindicat în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Zofenopril

Nu este recomandată administrarea inhibitorilor ECA pe durata primului trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Administrarea inhibitorilor ECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Dovezile epidemiologice cu privire la riscul de teratogenitate în urma expunerii la un tratament cu inhibitori ai ECA în primul trimestru de sarcină nu au fost concludente; cu toate acestea nu poate fi exclusă o creștere mică a riscului. Cu excepția cazului în care este considerată esențială continuarea tratamentului cu inhibitori ECA, pacientele care plănuiesc să rămână gravide trebuie trecute pe tratamente antihipertensive alternative care au un profil de siguranță stabilit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina a fost diagnosticată, tratamentul cu inhibitori ECA trebuie oprit imediat și, dacă este cazul, trebuie inițiată terapia alternativă.

Expunerea la un tratament cu un inhibitor al ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină se știe că induce fetotoxicitate la om (scăderea funcției renale, oligohidroamnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3). În cazul expunerii la inhibitori ai ECA din al doilea trimestru de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului la făt.

Sugarii cu mame care au luat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați cu atenție pentru hipotensiune arterială (vezi pct 4.3 și 4.4).

Hidroclorotiazidă

Există experiență limitată cu hidroclorotiazida în timpul sarcinii, mai ales în primul trimestru. Studiile la animale sunt insuficiente.

Hidroclorotiazida trece bariera placentară. Pe baza mecanismului de acțiune farmacologic al hidroclorotiazidei, utilizarea sa în timpul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină poate afecta perfuzia fetoplacentară și poate provoca efecte fetale și neonatale cum sunt icter, tulburări ale echilibrului electrolitic și trombocitopenie.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru edem gestațional, hipertensiune arterială gestațională sau preeclampsie din cauza riscului de scădere a volumului plasmatic și de hipoperfuzie placentară, fără un efect benefic asupra evoluției bolii.

Hidroclorotiazida nu trebuie utilizată pentru hipertensiunea arterială esențială la femeile gravide exceptând situațiile rare în care nu poate fi utilizat niciun alt tratament.

Alăptarea

Deoarece nu sunt disponibile informații privind utilizarea de Zomen Plus în timpul alăptării, acesta nu este recomandat și sunt preferabile tratamente alternative cu profiluri de siguranță mai bine stabilite în timpul alăptării, mai ales în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar prematur.

Hidroclorotiazidă

Hidroclorotiazida se excretă în laptele uman în cantități mici. Tiazidele în doze mari care provoacă diureză intensă pot inhiba producerea de lapte. Nu se recomandă utilizarea de Zomen Plus în timpul alăptării. Dacă Zomen Plus este utilizat în timpul alăptării, dozele trebuie să fie cât mai mici.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii referitoare la efectele asupra capacității de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje. La conducerea vehiculelor sau la manipularea unor utilaje trebuie să se ia în considerare că, ocazional, pot apărea somnolență, amețeli sau oboseală.

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice controlate care au inclus 597 pacienți randomizați la care s-au administrat zofenopril și hidroclorotiazidă, nu au fost observate reacții adverse specifice acestei combinații în doză fixă. Reacțiile adverse s-au limitat la cele menționate anterior la zofenopril calcic sau hidroclorotiazidă. Incidența efectelor adverse nu a indicat o corelație cu sexul sau vârsta pacienților.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Tabelul următor indică toate reacțiile adverse raportate în cursul studiilor clinice drept cel puțin probabil legate de tratamentul cu Zofenopril/Hidroclorotiazidă 30 mg/12,5 mg. Acestea sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate după frecvența apariției folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$).

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența
---	-----------------	-----------

Infecții și infestări	Infecții	Mai puțin frecvente
	Bronșită	Mai puțin frecvente
	Faringită	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercolesterolemie	Mai puțin frecvente
	Hiperglicemie	Mai puțin frecvente
	Hiperlipidemie	Mai puțin frecvente
	Hipokaliemie	Mai puțin frecvente
	Hiperkaliemie	Mai puțin frecvente
	Hiperuricemie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Dureri de cap	Frecvente
	Somnolență	Mai puțin frecvente
	Sincopă	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Insomnie	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Angina pectorală	Mai puțin frecvente
	Fibrilație atrială	Mai puțin frecvente
	Infarct miocardic	Mai puțin frecvente
	Palpitații	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Eritem facial tranzitoriu	Mai puțin frecvente
	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente
	Hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Dispnee	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Mai puțin frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente
	Gastrită	Mai puțin frecvente
	Gingivită	Mai puțin frecvente
	Xerostomie	Mai puțin frecvente
	Dureri abdominale	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Angioedem	Mai puțin frecvente
	Psoriazis	Mai puțin frecvente
	Acnee	Mai puțin frecvente
	Xerodermie	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dureri dorsale	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	Poliurie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente
	Simptome asemănătoare gripei	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Creatinină mărită	Mai puțin frecvente
	Testele funcțiilor hepatice anormale	Mai puțin frecvente

Informații suplimentare privind fiecare componentă

Pe durata tratamentului cu Zomen Plus pot să apară următoarele reacții adverse ale fiecărei componente administrate în monoterapie:

ZOFENOPRIL

Cele mai frecvente reacții adverse tipice pentru inhibitorii ECA apărute pe parcursul studiilor clinice la pacienți tratați cu zofenopril sunt următoarele:

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvența
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeli	Frecvente
	Cefalee	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente
	Vărsături	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente
	Angioedem	Rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Spasme musculare	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală accentuată	Frecvente
	Astenie	Mai puțin frecvente

Au fost remarcate următoarele reacții adverse asociate terapiei cu un inhibitor al ECA:

Tulburări hematologice și limfatice

La un număr redus de pacienți au fost raportate agranulocitoză și pancitopenie.
S-a raportat anemie hemolitică la pacienți cu deficiență de glucozo-6-fosfat dehidrogenază.

Tulburări endocrine

Cu frecvență necunoscută, secreția inadecvată de hormon antidiuretic.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rar, hipoglicemie.

Tulburări psihice

Rar, depresie, tulburări de comportament, tulburări de somn, stare de confuzie.

Tulburări ale sistemului nervos

Ocazional, parestezie, disgeuzie, tulburări de echilibru.

Tulburări oculare

Rar, tulburări de vedere.

Tulburări acustice și vestibulare

Rar, tinitus.

Tulburări cardiace

Cazuri individuale de tahicardie, palpitații, aritmie, angină pectorală, infarct miocardic au fost raportate în cazul administrării inhibitorilor ECA asociate hipotensiunii arteriale.

Tulburări vasculare

Hipotensiune arterială severă a apărut după inițierea terapiei sau după creșterea dozelor. Aceasta apare mai ales la anumite grupe de risc (vezi „Atenționări și precauții speciale la administrare”). Asociat hipotensiunii

arteriale se pot manifesta simptome cum sunt amețeli, senzație de oboseală, afectarea vederii, rar cu tulburări de conștiință (sincopă).

Rar s-a raportat eritem facial tranzitoriu.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Rar: au fost raportate cazuri de dispnee, sinuzită, rinită, glosită, bronșită și bronhospasm. Administrarea inhibitorilor ECA a fost asociată cu debutul angioedemului cu implicarea feței și țesutului orofaringian la un segment redus de pacienți.

În cazuri izolate, angioedemul implicând căile respiratorii superioare a determinat obstrucția letală a acestora.

Tulburări gastro-intestinale

Ocazional dureri abdominale, diaree, constipație și uscarea mucoasei bucale.

Au fost descrise cazuri izolate de pancreatită și ileus asociate inhibitorului ECA.

Foarte rar: angioedem la nivelul intestinului subțire.

Tulburări hepatobiliare

Au fost descrise cazuri individuale de icter colestatic și hepatită asociate cu administrarea inhibitorilor ECA.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Ocazional, se pot manifesta reacții alergice și de hipersensibilitate cum sunt prurit, urticarie, eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză toxică epidermică, erupții de tip psoriazis, alopecie. Acestea pot fi însoțite de febră, mialgie, artralgie, eozinofilie și/sau creșterea titrului ANA.

Rar, hiperhidroză.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Ocazional, poate să apară mialgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Poate să apară sau să se agraveze insuficiența renală. Au fost raportate cazuri de insuficiență renală acută (vezi „Atenționări și precauții speciale la administrare”).

Rar, pot să apară tulburări de micțiune.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rar, disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rar, edem periferic și durere toracică.

Investigații diagnostice

Poate să apară o creștere a valorilor ureei în sânge și ale creatininei plasmatice, reversibile după întreruperea tratamentului, îndeosebi în prezența insuficienței renale, insuficienței cardiace severe și a hipertensiunii renovasculare.

De asemenea s-au raportat, la câțiva pacienți, scăderea hemoglobinei, hematocritului, trombocitelor și leucocitelor. De asemenea, s-a raportat creșterea concentrației serice a enzimelor hepatice și bilirubinei.

HIDROCLOROTIAZIDĂ

Reacțiile adverse raportate la administrarea hidroclorotiazidei în monoterapie includ următoarele:

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Cu frecvență necunoscută: Cancer cutanat de tip non-melanom (carcinom cu celule bazale și carcinom cu celule scuamoase)

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC dependentă de doza cumulativă (vezi și pct. 4.4 și 5.1).

Tulburări hematologice și limfatice

Leucopenie, neutropenie, agranulocitoză, trombocitopenie, anemie aplastică, anemie hemolitică, depresie medulară.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacții anafilactice.

Tulburări metabolice și de nutriție

Anorexie, deshidratare, gută, diabet zaharat, alcaloză metabolică, hiperuricemie, dezechilibru electrolitic (care include hiponatriemie, hipokaliemie, hipomagnezemie, hipocloremie, hipercalcemie), hiperglicemie, hiperamilazemie.

Tulburări psihice

Apatie, stare de confuzie, depresie, stare de nervozitate, neliniște, tulburări de somn.

Tulburări ale sistemului nervos

Convulsii, nivel scăzut de conștiență, comă, cefalee, amețeli, paretezii, pareză.

Tulburări oculare

Cu frecvență necunoscută: efuziune coroidiană, miopie acută și glaucom acut cu unghi închis
Xantopsie, tulburări de vedere, miopie (agravată), reducerea lăcrimării.

Tulburări acustice și vestibulare

Vertij.

Tulburări cardiace

Aritmie cardiacă, palpitații.

Tulburări vasculare

Hipotensiune arterială ortostatică, tromboză, embolism, șoc.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Pneumonie, afecțiuni interstițiale pulmonare, edem pulmonar.

Foarte rare: sindrom de detresă respiratorie acută (ARDS) (vezi pct. 4.4)

Tulburări gastro-intestinale

Xerostomie, greață, vărsături, disconfort gastric, diaree, constipație, dureri abdominale, ileus paralytic, flatulență, sialoadenită, pancreatită.

Tulburări hepatobiliare

Icter colestatic, colecistită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Prurit, purpură, urticarie, reacții de fotosensibilitate, erupție cutanată tranzitorie, reacții cutanate similare celor din lupus eritematos, vasculită necrozantă, necroliză epidermică toxică.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Spasm muscular, mialgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Insuficiență renală, insuficiență renală acută, nefrită interstițială, glicozurie.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Disfuncție erectilă.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Astenie, pirexie, oboseală, sete.

Investigații diagnostice

Modificări la nivelul electrocardiografei, colesterol crescut, trigliceride crescute.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomele de supradozaj sunt reprezentate de hipotensiune arterială severă, stare de șoc, stupor, bradicardie, tulburări electrolitice și insuficiență renală.

Tratamentul este simptomatic și suportiv. După ingerarea unei supradoze, pacientul va fi menținut sub observație medicală strictă, preferabil într-o unitate de terapie intensivă. Electroliții serici și creatinina trebuie frecvent monitorizate. Măsurile terapeutice depind de natura și severitatea simptomelor. În cazul unei ingestii recente, pentru a preveni absorbția, se va efectua lavaj gastric și se vor administra absorbanți și sulfat de sodiu. În cazul apariției hipotensiunii arteriale, pacientul va fi menținut în poziție de clinostatism și se va lua în considerare administrarea substanțelor de expansiune volumică și/sau tratamentul cu angiotensină II. Bradicardia sau reacțiile vagale exagerate trebuie tratate prin administrarea de atropină. Poate fi avută în vedere și folosirea unui pacemaker. Inhibitorul ECA va fi eliminat din circulația sanguină prin hemodializă. Se va evita folosirea membranelor de dializă de mare flux din poliacrilonitril.

Supradozajul cu hidroclorotiazidă este asociat cu depleția electrolitică (hipokaliemie, hipocloremie) și deshidratare determinată de diureza excesivă. Cele mai frecvente semne și simptome ale unui supradozaj sunt reprezentate de greață și somnolență. Hipokaliemia poate determina și spasme musculare și/sau poate accentua aritmia cardiacă, aritmie asociată administrării concomitente de glicozide digitale sau de anumite medicamente antiaritmice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei și diuretice, combinații
Codul ATC: C09BA15

COMBINAȚIA ÎN DOZĂ FIXĂ ZOFENOPRIL/HIDROCLOROTIAZIDĂ

Zomen Plus este o combinație în doză fixă conținând zofenopril, un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și hidroclorotiazidă un diuretic tiazidic. Ambele componente au moduri complementare de acțiune și exercită un efect antihipertensiv aditiv.

Zofenopril este un inhibitor sulfhidril al ECA care blochează enzima care catalizează conversia angiotensinei I în angiotensină II, o peptidă vasoconstrictoare, care reduce activitatea vasopresoare și secreția de aldosteron. Această scădere poate determina creșterea concentrației de potasiu seric, asociată cu o pierdere de sodiu și lichide. Încetarea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină determină creșterea activității reninei plasmatică. Se crede că mecanismul prin care zofenopril reduce tensiunea

arterială constă în primul rând în suprimarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Enzima de conversie a angiotensinei este identică kininazei II, o enzimă care degradează bradichinina, o peptidă puternic vasodilatatoare care pare a avea rol în efectul terapeutic al inhibitorilor ECA.

Hidroclorotiazida este un medicament diuretic și antihipertensiv. Afectează mecanismul tubular renal distal al reabsorbției electrolitice. Hidroclorotiazida crește excreția de sodiu și de cloruri în valori aproximativ echivalente. Natriureza poate fi însoțită de o anumită pierdere de potasiu și de bicarbonat. Probabil, prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, administrarea concomitentă de zofenopril tinde să modifice pierderea de potasiu asociată acestor diuretice. Cu hidroclorotiazida, diureza începe după 2 ore, atinge punctul maxim în 4 ore și scade într-un interval de 6 până la 12 ore.

Alte informații:

Două studii extinse, randomizate, controlate ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/ Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/ Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II. Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Cancer cutanat de tip non-melanom: Pe baza datelor disponibile obținute din studiile epidemiologice, a fost observată o asociere între HCTZ și NMSC, dependentă de doză cumulativă. Un studiu a inclus o populație care a constat din 71533 de cazuri de BCC și din 8629 de cazuri de SCC, corespunzând unei populații de control de 1430833 și respectiv 172462. Dozele mari de HCTZ (≥ 50000 mg cumulativ) au fost asociate cu un RR ajustat de 1,29 (ÎI 95 %: 1,23-1,35) pentru BCC și de 3,98 (ÎI 95 %: 3,68-4,31) pentru SCC. A fost observată o relație clară doză cumulativă-răspuns, atât pentru BCC, cât și pentru SCC. Un alt studiu a indicat o posibilă asociere între cancerul de buză (SCC) și expunerea la HCTZ: 633 de cazuri de cancer de buză au corespuns unei populații de control de 63067, folosind o strategie de eșantionare din grupul expus riscului. A fost demonstrată o relație clară doză cumulativă-răspuns, cu un RR de 2,1 (ÎI 95 %: 1,7-2,6) care a crescut la un RR de 3,9 (3,0-4,9) pentru doze mari (~25000 mg) și RR de 7,7 (5,7-10,5) pentru doza cumulativă cea mai mare (~100000 mg) (vezi și pct. 4.4).

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Administrarea concomitentă de zofenopril și hidroclorotiazidă are efect minim sau nu are efect asupra biodisponibilității altor substanțe active. Comprimatul combinat este bioechivalentul administrării concomitente a componentelor separate.

ZOFENOPRIL

Zofenopril este un promedicament, al cărui inhibitor activ îl reprezintă compusul sulfhidril liber zofenoprilat, rezultat în urma hidrolizei tioesterului.

Absorbție:

Zofenopril se absoarbe rapid și total pe cale orală și se transformă aproape integral în zofenoprilat, atingând concentrația maximă după 1,5 ore de la administrarea orală a unei doze de zofenopril. Cinetica dozei unice este lineară la doze cuprinse între 10-80 mg de zofenopril și nu apar acumulări după administrarea a 15-60 mg de zofenopril timp de 3 săptămâni. Prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal reduce proporția, dar nu și gradul de absorbție, ariile de sub curbă ale zofenoprilatului fiind aproape identice înainte și după masă.

Distribuție:

Aproximativ 88% din radioactivitatea de circulație măsurată ex-vivo după o doză de zofenopril marcată radioactiv este legată de proteinele plasmatiche, iar volumul de distribuție este de 96 litri.

Metabolizare:

În urma unei doze de zofenopril marcată radioactiv au fost identificați opt metaboliți reprezentând 76% din radioactivitatea urinară. Principalul metabolit îl reprezintă zofenoprilat (22%), care, la rândul său, este metabolizat pe mai multe căi, inclusiv glucuronoconjugare (17%), ciclizare și glucuronoconjugare (13%), cisteinoconjugare (9%) și S-metilarea grupării tiol (8%).

Eliminare:

Zofenoprilatul marcat radioactiv administrat intravenos este eliminat prin urină (76%) și materii fecale (16%), la o doză orală de zofenopril radioactiv 69% și respectiv, 26% fiind regăsită în urină și respectiv, materii fecale, fapt ce indică o dublă cale de eliminare (renală și hepatică). Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al zofenoprilatului este de 5,5 h, iar clearance-ul total al acestuia 1300 ml/min după administrarea orală de zofenopril.

Farmacocinetica la populații speciale

Farmacocinetica la vârstnici

La vârstnici nu este necesară ajustarea dozei, în cazul în care funcția renală este normală.

Farmacocinetica în disfuncția renală

Pe baza comparării parametrilor farmacocinetici-cheie ai zofenoprilat măsoarați după administrarea orală de zofenopril marcat radioactiv, s-a constatat că la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei >45 și < 90 ml/min) rata de eliminare a zofenopril este aceeași ca la subiecții normali (clearance al creatininei > 90 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală moderată spre severă (7 – 44 ml/min), rata de eliminare este redusă la aproximativ 50% din valoarea normală.

La pacienții cu afecțiune renală în stadiul cel mai avansat, care efectuează ședințe de hemodializă și dializă peritoneală, rata de eliminare se reduce la 25% față de normal.

Farmacocinetica în disfuncții hepatice

La pacienți cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată, care au primit o singură doză de zofenopril radioactiv, valorile C_{max} și T_{max} pentru zofenoprilat au fost similare celor ale subiecților normali. Cu toate acestea, valorile ASC la pacienții cu ciroză hepatică au fost aproape duble față de valorile obținute pentru subiecții normali, indicând faptul că doza inițială de zofenopril administrată pacienților cu disfuncție hepatică ușoară spre medie trebuie redusă la jumătate față de doza pentru cei cu funcție hepatică normală. Nu există date farmacocinetice privind zofenopril și zofenoprilat la pacienți cu disfuncție hepatică severă, prin urmare, zofenopril este contraindicat pentru această categorie de pacienți.

HIDROCLOROTIAZIDĂ

Absorbție:

Hidroclorotiazida administrată oral este bine absorbită (între 65 și 75%). Concentrațiile plasmatice sunt în relație directă cu doza administrată. Absorbția hidroclorotiazidei depinde de durata tranzitului intestinal, aceasta crescând în cazul în care tranzitul intestinal este lent, de exemplu, când administrarea este însoțită de alimente. La urmărirea nivelului plasmatic timp de cel puțin 24 ore, s-a observat că timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 5,6 și 14,8 ore, iar punctul maxim al nivelului plasmatic a fost atins între 1 și 5 h de la administrarea dozei.

Distribuție:

Tiazidicele sunt larg distribuite în fluidele corporale și se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (92%), în particular cu albumina, moleculele substituie fiind cele mai puternic legate. Acest fapt are drept consecință un clearance renal scăzut și o mai mare durată de acțiune. Nu a fost demonstrată relația dintre nivelurile plasmatice de hidroclorotiazidă și gradul de scădere a tensiunii arteriale.

Eliminare:

Hidroclorotiazida este eliminată mai întâi pe cale renală. Cea mai mare parte a hidroclorotiazidei se elimină nemodificată pe cale urinară și peste 95% din hidroclorotiazidă apare nemodificată în urină după 3-6 ore de la administrarea dozei orale. La pacienții cu afecțiuni renale, concentrațiile plasmatice de hidroclorotiazidă sunt mai mari și timpul de înjumătățire plasmatic prin eliminare este prelungit. Hidroclorotiazida traversează bariera placentară, dar nu traversează bariera hemato-encefalică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea acută, toxicitatea dozelor repetate și genotoxicitatea nu indică riscuri speciale pentru om determinate de combinația zofenopril/hidroclorotiazidă.

Efectul toxic al combinației în doză fixă asupra funcției de reproducere a fost studiat asupra șobolanilor și iepurilor, iar zofenopril și hidroclorotiazida nu s-au dovedit a fi teratogene. Cu toate acestea, la femelele gestante de șobolani și iepuri, toxicitatea combinației în doză fixă a evidențiat creșterea toxicității materne induse de zofenopril în monoterapie.

Nu au fost efectuate studii privind carcinogenicitatea combinației zofenopril/hidroclorotiazidă.

Studii de carcinogenicitate efectuate asupra zofenopril în monoterapie la șoareci și șobolani nu au dovedit carcinogenicitate.

Date din studii preclinice la hidroclorotiazidă, bazate pe studii convenționale de siguranță farmacologică, toxicitate la doze repetate, potențial genotoxic sau carcinogen nu au dovedit un risc special la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Hipromeloză

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Opadry Pink 02B24436 care conține:

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400
Oxid roșu de fer (E 172)
Macrogol 6000

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere PVC-PVdC/Al

Cutie cu 14, 28, 30, 50, 56, 90 sau 100 comprimate filmate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea rezidurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10952/2018/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 septembrie 2004
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 31 August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024