

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zofaril HCTZ
30 mg/12,5 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 28,7 mg zofenoprilu ako 30 mg vápenatej soli zofenoprilu a 12,5 mg hydrochlórtiazidu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 56,20 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Pastelovo červené okrúhle mierne bikonvexné 9 mm filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba ľahkej až stredne ťažkej esenciálnej hypertenzie.

Fixná kombinácia dávok je indikovaná pre pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný zofenoprilom samotným.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Pred prechodom na fixnú kombináciu dávok sa odporúča titrácia dávky jednotlivých liečiv (t. j. zofenoprilu a hydrochlórtiazidu).

Ak je to klinicky vhodné, je možné zvážiť priamu zmenu z monoterapie na fixnú kombináciu.

Pacienti bez deplécie objemu alebo soli

Zvyčajná účinná dávka je jedna tableta jedenkrát denne.

Pacienti so suspektnou depléciou objemu alebo soli

Užívanie Zofarilu HCTZ sa neodporúča.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Pokiaľ majú starší ľudia normálne hodnoty klírensu kreatinínu, nie je potrebná úprava dávky. Starším ľuďom so zníženým klírensom kreatinínu (menej ako 45 ml/min) sa neodporúča liečba Zofarilom HCTZ.

Klírens kreatinínu sa môže stanoviť zo sérového kreatinínu podľa Cockroftovho-Gaultovho vzorca:

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{[(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}]}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

Uvedená metóda je vypracovaná pre stanovenie klírensu kreatinínu u mužov. Na zistenie klírensu kreatinínu u žien sa výsledná hodnota vynásobí faktorom 0,85.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zofarilu HCTZ sa u detí a dospievajúcich doteraz nestanovila, preto sa jeho použitie neodporúča.

Porucha funkcie obličiek a dialýza

U hypertenzných pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 45 ml/min) sa môže zachovať rovnaký aplikačný režim (rovnaká dávka jedenkrát denne) ako u pacientov s normálnymi renálnymi funkciami.

Pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 45 ml/min) sa použitie Zofarilu HCTZ neodporúča (pozri časť 4.4).

Pre pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je Zofaril HCTZ kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Pre dialyzovaných hypertenzných pacientov sa použitie Zofarilu HCTZ neodporúča.

Porucha funkcie pečene

U hypertenzných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene, u ktorých sa dosiahol výsledok s dávkou 30 mg zofenoprilu samotného, sa môže použiť rovnaká dávkovacia schéma ako pre pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je terapia Zofarilom HCTZ kontraindikovaná.

Spôsob podávania

Zofaril HCTZ sa užíva jedenkrát denne s jedlom alebo bez jedla.

Pre ľahšie prehltnutie sa tableta, v predpísanom čase podania, môže rozdeliť na dve časti a prehltnúť jedna polovica po druhej.

4.3 Kontraindikácie

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Precitlivenosť na zofenopril alebo iné ACE inhibítory.

Precitlivenosť na hydrochlórtiazid alebo iné deriváty sulfónamidu.

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Angioneurotický edém v anamnéze v spojení s terapiou inými ACE inhibítormi.

Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Zofarilom HCTZ sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

Vrodený alebo idiopatický angioneurotický edém.

Ťažká porucha funkcie pečene.

Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

Bilaterálna stenóza renálnych artérií alebo unilaterálna stenóza artérie solitárnej obličky.

Súbežné používanie Zofarilu HCTZ s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

ZOFENOPRIL

Hypotenzia:

Rovnako ako iné ACE inhibítory, aj Zofaril HCTZ môže vyvolať výrazný pokles krvného tlaku, zvlášť po prvej dávke, hoci symptomatická hypotenzia sa u nekomplikovaných hypertenzných pacientov vyskytuje vzácné.

Pravdepodobnejší je výskyt u pacientov so zníženým objemom a zníženými elektrolytmi dôsledkom diuretickej terapie, diéty so zníženým obsahom solí, dialýzy, hnačky alebo vracania alebo s ťažkou na renálne závislou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8).

Symptomatická hypotenzia bola popísaná u pacientov so zlyhaním srdca spojeným s renálnou insuficienciou, ale aj bez nej. Vyššia pravdepodobnosť vzniku je u pacientov s ťažším stupňom zlyhania srdca, ktorí sú liečení vysokými dávkami kľúčkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo s funkčnou poruchou obličiek.

U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa terapia má začínať pod dôsledným dohľadom lekára, preferuje sa hospitalizácia, aplikáciou nízkych dávok a starostlivou titráciou dávky. Na začiatku liečby Zofarilom HCTZ sa má diuretická terapia dočasne prerušiť, pokiaľ je to možné. Platí to tiež u pacientov s diagnózou angína pectoris alebo cerebrovaskulárnymi ochoreniami, u ktorých príliš výrazné zníženie krvného tlaku môže spôsobiť infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak vznikne hypotenzia, pacienta treba uložiť na lôžko. Potrebné môže byť doplnenie objemu i.v. aplikáciou fyziologického roztoku. Vznik hypotenzie po iniciálnej dávke nevyklučuje starostlivé titrovanie dávky pri správnom manažmente terapie.

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou:

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou, s už existujúcou bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo s arteriálnou stenózou solitárnej obličky sú pri terapii ACE inhibítormi vystavení zvýšenému riziku vzniku závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. Aplikácia diuretík môže k tomuto stavu prispievať. Strata renálnych funkcií môže nastať už s malými zmenami hladín sérového kreatinínu najmä u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie. Títo pacienti majú byť hospitalizovaní a dôsledne monitorovaní včítane monitorovania renálnych funkcií, terapiu treba začať nízkymi dávkami a dávky starostlivo titrovať.

Pacienti s renálnou insuficienciou:

Počas terapie je nutné dôsledné monitorovanie renálnych funkcií. V súvislosti s liečbou ACE inhibítormi je popísané renálne zlyhanie hlavne u pacientov so závažným zlyhaním srdca alebo u pacientov s ochoreniami obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie. U niektorých pacientov, ktorí nemajú zjavné už existujúce ochorenie obličiek, sa zvýšila močovina v krvi a koncentrácia kreatinínu, hlavne počas súbežnej terapie diuretikami. V takýchto prípadoch môže byť potrebné znížiť dávku jednotlivých liečiv. V prvých týždňoch terapie sa odporúča dôsledné monitorovanie renálnych funkcií.

Dialyzovaní pacienti:

Pokiaľ sa pri dialýze pacientov liečených ACE inhibítormi používajú vysoko priepustné polyakrylnitrilové membrány (napr. AN 69), je pravdepodobné, že niekoľko minút po začiatku hemodialýzy vznikne anafylaktoidná reakcia s takými prejavmi ako opuch tváre, sčervenanie, hypotenzia a dyspnoe. U týchto pacientov sa odporúča použiť alternatívne membrány alebo alternatívne antihypertenzíva.

Účinnosť a bezpečnosť zofenoprilu u pacientov s infarktomyokardu, ktorí sú súčasne liečení hemodialýzou, nie je známa, preto sa jeho použitie u týchto pacientov neodporúča.

Pacienti liečení LDL aferézou:

U pacientov liečených ACE inhibítormi, ktorým sa aplikuje LDL aferéza s dextransulfátom, môže vzniknúť anafylaktoidná reakcia podobne ako u pacientov na hemodialýze s vysoko priepustnými membránami (pozri vyššie). Tejto skupine pacientov sa preto odporúča terapia antihypertenzívami z iných skupín.

Anafylaktoidná reakcia počas desenzibilizácie alebo po poštípaní hmyzom:

Veľmi zriedkavo môže u pacientov liečených ACE inhibítormi počas desenzibilizácie (napr. jedom hmyzu) alebo po uštipnutí hmyzom vzniknúť život ohrozujúca anafylaktoidná reakcia. Tejto reakcii sa dá predísť dočasným prerušením terapie ACE inhibítormi pred každou desenzibilizáciou. Preto treba pacientov podstupujúcich takúto desenzibilizáciu a liečených ACE inhibítormi dôsledne sledovať.

Transplantácia obličky:

Doposiaľ nie sú skúsenosti s aplikáciou lieku Zofaril HCTZ pacientom, ktorým bola v krátkom intervale pred plánovanou liečbou transplantovaná oblička, preto sa použitie u týchto pacientov neodporúča.

Primárny aldosteronizmus:

Vzhľadom na to, že pacienti s primárnym aldosteronizmom neodpovedajú na terapiu antihypertenzívami, ktoré inhibujú renínový-angiotenzínový systém, neodporúča sa terapia zofenoprilom.

Hypersenzitivita/Angioedém:

U pacientov liečených ACE inhibítormi sa môže vyskytnúť angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtanu, najčastejšie v prvých týždňoch terapie. V zriedkavých prípadoch sa však môže vyvinúť závažný angioedém po dlhodobej terapii inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Pokiaľ by sa vyskytol takýto prípad, je nutné ihneď prerušiť liečbu a použiť liečivo z inej skupiny antihypertenzív.

Angioedém jazyka, hlasiviek alebo hrtanu môže byť fatálny. Pri jeho vzniku je preto nutné poskytnúť prvú pomoc - okamžite podať subkutánne roztok adrenalínu 1:1000 (0,3 až 0,5 ml), alebo pomaly intravenózne aplikovať adrenalín 1 mg/ml (nariadený podľa inštrukcií), súčasne dôsledne monitorovať EKG a krvný tlak. Pacienta treba hospitalizovať a pozorovať najmenej 12 až 24 hodín, nesmie byť prepustený, kým úplne nevymiznú všetky symptómy,

V prípade opuchu iba jazyka bez respiračného dystresu pacient môže vyžadovať pozorovanie, keďže antihistaminiká a kortikosteroidy nemusia byť dostatočné.

ACE inhibítory spôsobujú angioedém častejšie u pacientov čiernej pleti.

Pacienti s anamnézou angioedému bez vzťahu ku liečbe ACE inhibítormi môžu byť vo vyššom riziku vzniku angioedému pri liečbe ACE inhibítormi (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Súbežné užívanie inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky Zofarilu HCTZ. Liečba Zofarilom HCTZ sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítormi ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby

racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Kašeľ:

Počas terapie ACE inhibítormi môže vzniknúť suchý neproduktívny kašeľ, ktorý vymizne po ukončení liečby. ACE inhibítormi indukovaný kašeľ je treba vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

Zlyhanie pečene:

Zriedkavo je liečba ACE inhibítormi spojená so syndrómom, ktorý začína ako cholestatická žltacka a progreduje do fulminantnej hepatickej nekrózy a (niekedy) smrti. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti liečení ACE inhibítormi, u ktorých vznikne žltacka alebo výrazné zvýšenie pečenej enzýmov, musia prerušiť liečbu ACE inhibítormi a podstúpiť adekvátne liečebné opatrenia.

Hladina draslíka v sére:

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu.

Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Chirurgické zákroky/anestézia:

ACE inhibítory môžu počas väčšieho chirurgického zákroku alebo anestézie vyvolať hypotenziu až hypotenzný šok, pretože môžu blokovať tvorbu angiotenzínu II následne po kompenzačnom uvoľnení renínu. Pokiaľ nie je možné prerušiť terapiu ACE inhibítormi, je nutné dôsledne monitorovať intravaskulárny a plazmatický objem.

Aortálna a mitrálna stenóza/Hypertrofická kardiomyopatia:

U pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a s obštrukciou výtoku z ľavej komory je pri aplikácii ACE inhibítorov potrebná opatrnosť a ukončenie liečby v prípade kardiogénneho šoku a hemodynamicky významnej obštrukcii.

Neutropénia/Agranulocytóza:

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia boli opísané u pacientov liečených ACE inhibítormi. Predpokladá sa, že riziko vzniku neutropénie koreluje s dávkou a typom liečiva a závisí od klinického stavu pacienta. U nekomplikovaných pacientov sa vyskytuje veľmi zriedkavo. Môže sa vyskytnúť u pacientov s určitým stupňom renálneho poškodenia, hlavne vtedy, keď je spojené s kolagénovými vaskulárnymi ochoreniami, ako je napríklad systémový lupus erytematosus, sklerodermia a počas imunosupresívnej liečby, terapie alopurinolom alebo prokaínamidom alebo pri

kombinácii týchto komplikujúcich faktorov. U niektorých z týchto pacientov sa rozvinie ťažká infekcia, ktorá neodpovedá na intenzívnu liečbu antibiotikami.

Ak je zofenopril podaný takýmto pacientom, odporúča sa vyšetriť počet bielych krviniek a diferenciálny krvný obraz pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby zofenoprilom a pravidelne potom. Pacienti musia byť poučení o nutnosti hlásiť akýkoľvek príznak infekcie (t.j. bolesť hrdla, horúčku), kedy je potrebné stanoviť diferenciálny biely krvný obraz. Ak je diagnostikovaná alebo je podozrenie na neutropéniu (menej neutrofilov ako $1000/\text{mm}^3$), liečba zofenoprilom a ostatná súbežná liečba sa musia ukončiť (pozri časť 4.5). Neutropénia je reverzibilná po prerušení liečby ACE inhibítorom.

Psoriáza:

Použitie ACE inhibítorov u pacientov so psoriázou si vyžaduje opatrnosť.

Proteinúria:

Proteinúria sa môže vyskytnúť najmä u pacientov s už existujúcim funkčným poškodením obličiek alebo pri aplikácii relatívne vysokých dávok ACE inhibítorov. U pacientov s predchádzajúcim ochorením obličiek je nutné stanoviť proteíny v moči (v prvom rannom moči) pred začatím liečby a potom periodicky.

Diabetickí pacienti:

U diabetických pacientov liečených orálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa musí dôsledne monitorovať glykémia počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom (pozri časť 4.5).

Lítium:

Vo všeobecnosti sa kombinácia lítia a Zofarilu HCTZ neodporúča (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely:

Tak ako iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, tak aj zofenopril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyššie riziko vzniku angioedému u pacientov čiernej pleti, ako u iných.

Gravidita:

Liečba ACE inhibítormi sa nesmie začínať počas gravidity. Ak nie je liečba ACE inhibítorom považovaná za nevyhnutnú, u pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, sa má liečba zmeniť na iné antihypertenzívum s potvrdeným bezpečnostným profilom v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna terapia (pozri časti 4.3 a 4.6).

HYDROCHLÓRTIAZID

Porucha funkcie obličiek:

Tiazidy môžu u pacientov s chorobami obličiek zvýšiť azotémiu. Kumulatívny účinok tohto liečiva môže vzniknúť u pacientov s poruchou funkciou obličiek. Ak sa stáva zjavným progresívna porucha funkcie obličiek, indikované zvýšením non-proteínového dusíka, je nevyhnutné prehodnotenie terapie a uváženie prerušenia diuretickej liečby.

Porucha funkcie pečene:

Tiazidy sa majú s opatrnosťou používať u pacientov s poruchou funkciou pečene alebo progresívnym ochorením pečene, pretože malé zmeny tekutín a rovnováhy elektrolytov môžu vyvolať hepatálnu kómu.

Metabolické a endokrinné účinky:

Liečba tiazidom môže zhoršiť glukózovú toleranciu. Môže byť potrebná úprava dávky inzulínu alebo perorálnych antidiabetík (pozri časť 4.5). Počas liečby tiazidom sa môže manifestovať latentný diabetes mellitus.

Liečba tiazidovými diuretikami bola spojená so zvýšením cholesterolu a triglyceridov. Tiazidová terapia môže u niektorých pacientov vyvolať hyperurikémiu a/alebo dnu.

Nerovnováha elektrolytov:

U každého pacienta liečeného diuretikami sa majú v stanovených intervaloch vyšetrovať sérové elektrolyty.

Tiazidy vrátane hydrochlórtiazidu môžu spôsobiť nerovnováhu tekutín a elektrolytov (hypokaliémia, hyponatriémia, hypochloremická alkalóza). Varovnými signálmi sú sucho v ústach, smäd, slabosť, letargia, spavosť, nepokoj, bolesť alebo kŕče svalov, svalová únava, hypotenzia, oligúria, tachykardia, gastrointestinálne poruchy ako nevoľnosť alebo vracanie. Aj keď sa pri užívaní tiazidov môže rozvinúť hypokaliémia, súbežné užívanie zofenoprilu ju môže redukovať. Riziko hypokaliémie je najvyššie u pacientov s cirhózou pečene, u pacientov so zvýšenou diurézou, u pacientov s neadekvátnym orálnym príjmom elektrolytov a pacientov súbežne liečených kortikosteroidmi alebo ACTH (pozri časť 4.5).

Dilučná hyponatriémia môže vzniknúť u edematózných pacientov v horúcom počasí. Deficit chloridov je vo všeobecnosti mierny a zvyčajne nevyžaduje liečbu.

Tiazidy môžu znížiť exkréciu vápnika močom a môžu spôsobiť intermitentné a mierne zvýšenie sérového vápnika bez prítomnosti poruchy metabolizmu vápnika. Výrazná hyperkalcémia môže byť prejavom skrytého hyperparatyreoidizmu. Liečbu tiazidmi treba prerušiť pred testom funkcie paratyreoidey.

Tiazidy boli spojené so zvýšením exkrécie horčíka močom, ktoré môže vyústiť do hypomagneziémie.

Lupus erytematosus:

Pri liečbe tiazidmi bola opísaná exacerbácia alebo aktivácia systémového lupus erytematosus.

Nemelanómová rakovina kože

V dvoch epidemiologických štúdiách vychádzajúcich z dánskeho národného onkologického registra (Danish National Cancer Registry) sa pozorovalo zvýšené riziko nemelanómovej rakoviny kože (non-melanoma skin cancer, NMSC) [bazocelulárneho karcinómu (basal cell carcinoma, BCC) a skvamocelulárneho karcinómu (squamous cell carcinoma, SCC)] pri zvyšujúcej sa expozícii kumulatívnej dávke hydrochlórtiazidu (hydrochlorothiazide, HCTZ). Možným mechanizmom pre vznik NMSC môžu byť fotosenzibilizačné účinky HCTZ.

Pacientov užívajúcich HCTZ je potrebné informovať o riziku NMSC a odporučiť im, aby si pravidelne kontrolovali kožu kvôli možnému vzniku akýchkoľvek nových lézií a aby urýchlene nahlásili akékoľvek podozrivé kožné lézie. Pacientom je potrebné odporučiť možné preventívne opatrenia, ako je obmedzené vystavovanie sa slnečnému svetlu a UV lúčom a aby v prípade vystavenia sa slnečnému žiareniu používali primeranú ochranu s cieľom minimalizovať riziko kožnej rakoviny. Podozrivé kožné lézie je potrebné urýchlene vyšetriť, potenciálne aj histologickým vyšetrením biopsií. Použitie HCTZ bude možno potrebné prehodnotiť aj v prípade pacientov, u ktorých sa v minulosti vyskytla NMSC (pozri tiež časť 4.8).

Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom:

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom.

Symptómy zahŕňajú akútne zníženie zrakovej ostrosti alebo bolesti očí a väčšinou sa vyskytnú v priebehu hodín až týždňov po začiatku liečby. Neliečený glaukóm so zatvoreným uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je ukončenie užívania lieku tak rýchlo, ako je to možné. Ak vnútroočný tlak ostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvažovať rýchly lekársky alebo chirurgický zákrok. Rizikovým faktorom pre rozvoj akútneho glaukómu so zatvoreným uhlom môže byť anamnéza alergie na sulfónamidy alebo penicilín.

Akútna respiračná toxicita

Po užití hydrochlórtiazidu boli hlásené veľmi zriedkavé závažné prípady akútnej respiračnej toxicity vrátane syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS). Pľúcny edém sa zvyčajne rozvinie do niekoľkých minút až hodín po užití hydrochlórtiazidu. K počiatočným príznakom patria dýchavičnosť, horúčka, zhoršenie funkcie pľúc a hypotenzia. Ak existuje podozrenie na diagnózu ARDS, Zofaril HCTZ sa má vysadiť a má sa poskytnúť vhodná liečba. Hydrochlórtiazid sa nemá podávať pacientom, u ktorých sa v minulosti vyskytol ARDS po užití hydrochlórtiazidu.

Antidopingový test:

Hydrochlórtiazid, liečivo tohto lieku, môže spôsobiť pozitívny analytický výsledok antidopingového testu.

Iné:

Reakcie precitlivenosti môžu nastať u pacientov s alebo bez alergie alebo bronchiálnej astmy v anamnéze.

S tiazidovými diuretikami boli hlásené prípady fotosenzitivity (pozri časť 4.8). Ak počas liečby vznikne fotosenzitívna reakcia, liečbu treba ukončiť. Ak sa opätovné začatie liečby diuretikom považuje za nevyhnutné, odporúča sa chrániť exponované plochy pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

KOMBINÁCIA ZOFENOPRILU A HYDROCHLÓRTIAZIDU

Okrem uvedených upozornení, ktoré sa vzťahujú na liečbu jednotlivými liečivami, môžu byť pozorované nasledujúce:

Gravidita:

Zofaril HCTZ sa neodporúča v prvom trimestri gravidity (pozri časť 4.6).

Pacienti s renálnou insuficienciou:

Vzhľadom na účinok zofenoprilu a hydrochlórtiazidu u pacientov s poruchou funkcie obličiek, Zofaril HCTZ sa nesmie podávať pacientom so stredne ťažkou až ťažkou renálnou insuficienciou (klírens kreatinínu < 45 ml/min).

Riziko hypokaliémie:

Kombinácia ACE inhibítora a tiazidového diuretika nevyklučuje vznik hypokaliémie. Mala by sa pravidelne kontrolovať hladina draslíka v sére.

Galaktózová intolerancia, laktázový deficit lapónskeho typu, glukózo-galaktózová malabsorpcia: Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou galaktózy, deficitom laktázy lapónskeho typu alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

ZOFENOPRIL

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Neodporúčané kombinácie

Diuretiká šetriace draslík, náhrady draslíka, náhrady solí obsahujúce draslík alebo liečivá, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených zofenoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamteren alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík, môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní zofenoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie zofenoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

ACE inhibítory, blokátory receptoru angiotenzínu II alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť

Diuretiká (tiazidy alebo kľúčkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže spôsobiť zníženie objemu a riziko hypotenzie na počiatku liečby zofenoprilom (pozri časť 4.4).

Hypotenzný účinok sa môže oslabiť prerušením liečby diuretikami, zvýšením objemu alebo príjmom soli alebo začatím liečby nízkymi dávkami zofenoprilu.

Anestetiká

ACE inhibítory môžu zosilniť hypotenzný účinok niektorých anestetík.

Narkotiká/tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/barbituráty

Môže sa vyvinúť posturálna hypotenzia.

Iné antihypertenzíva (betablokátory, alfablokátory, kalciové antagonisty)

Môžu mať aditívny alebo zosilňujúci hypotenzný účinok. Nitroglycerín alebo iné nitráty alebo iné vazodilatátory sa musia používať s opatrnosťou.

Cimetidín

Môže zvýšiť riziko hypotenzného účinku.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia.

Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Alopurinol, prokainamid, systémové kortikosteroidy, cytostatiká alebo imunosupresívne liečivá

Pri súbežnej aplikácii ACE inhibítorov sa zvyšuje riziko reakcií precitlivenosti. Zo skúseností s inými ACE inhibítormi vyplýva aj zvýšené riziko leukopénie pri súbežnej aplikácii.

Antidiabetiká

Zriedkavo môžu ACE inhibítory potenciovat' účinok inzulínu a perorálnych antidiabetík, ako je sulfonylmočovina, na zníženie hladiny glukózy v krvi.

V takýchto prípadoch môže byť potrebné znížiť dávku antidiabetika počas súbežnej liečby ACE inhibítormi.

Hemodialýza s použitím vysoko priepustných dialyzačných membrán
Zvýšené riziko anafylaktoidných reakcií pri súbežnej aplikácii ACE inhibítorov.

Sympatomimetiká

Môžu redukovať antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Pacienti musia byť starostlivo monitorovaní pre potvrdenie želaného účinku.

Antacidá

Znižujú biologickú dostupnosť ACE inhibítorov.

Potrava

Môže znižovať rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie zofenoprilu.

Zlato

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory boli po injekčnom podaní zlata (napríklad aurotiomalát sodný) častejšie hlásené nitritoidné reakcie (príznaky vazodilatácie vrátane sčervenania, nevoľnosti, závratov a hypotenzie, ktoré môžu byť veľmi silné).

Ďalšie informácie

CYP enzýmy

Priame klinické údaje o interakcii zofenoprilu s inými liečivami, ktoré sa metabolizujú CYP enzýmami, nie sú dostupné. V *in vitro* metabolických štúdiách sa však nedokázal potenciál zofenoprilu k interakciám s liečivami, ktoré sa metabolizujú CYP enzýmami.

HYDROCHLÓRTIAZID

Súbežné použitie, ktoré vyžaduje opatrnosť

Cholestyramín a cholestipolové živice

Absorpcia hydrochlórtiazidu je znížená v prítomnosti aniónových živíc. Jednotlivé dávky cholestyramínu alebo cholestipolových živíc viažu hydrochlórtiazid a redukujú jeho absorpciu v gastrointestinálnom trakte o 85 % a 43 % v uvedenom poradí.

Sulfonamidové diuretiká sa môžu podávať najmenej jednu hodinu pred alebo štyri hodiny po týchto liečivách.

Kortikosteroidy, ACTH, amfotericín B (parenterálne), karbenoxolón, stimulačné laxatíva

Pri súbežnom podaní s hydrochlórtiazidom sa môže zosilniť deplécia elektrolytov, najmä hypokaliémia.

Soli vápnika

Pri súbežnej liečbe tiazidovými diuretikami sa môže zníženou exkréciou zvýšiť hladina vápnika v sére.

Srdcové glykozidy

Tiazidy indikujú hypokaliémiu alebo hypomagneziémiu a zvyšujú tak pravdepodobnosť vzniku digitálisom indukovanej srdcovej arytmie.

Lieky asociované s torsades de pointes

Kvôli riziku hypokaliémie je nevyhnutná opatrnosť pri súbežnom podávaní hydrochlórtiazidu s liekmi asociovanými s torsades de pointes, t.j. niektorými antiarytmikami, antipsychotikami a inými liečivami, známymi indukciou torsades de pointes.

Presorické amíny (napr. adrenalín)

Možné zníženie odpovede na presorické amíny ale nie dostatočné na zabránenie ich používania s hydrochlórtiazidom.

Kostrovo-svalové relaxanciá nedepolarizujúce (napr. tubokurárín)

Pri súbežnom užívaní s hydrochlórtiazidom je možné zvýšenie odpovede na svalové relaxanciá.

Amantadín

Tiazid môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov amantadínu.

Liečivá na dnu (probenecid, sulfinpyrazón, alopurinol):

Hydrochlórtiazid môže zvýšiť hladinu kyseliny močovej v sére, preto môže byť potrebné upraviť dávku liekov na dnu. Môže byť nevyhnutné zvýšiť dávku probenecidu alebo sulfinpyrazónu. Súbežné užívanie tiazidových diuretík môže zvýšiť incidenciu hypersenzitivity na alopurinol.

Ďalšie informácie

Interakcie s laboratórnym testom: kvôli ich účinku na metabolizmus vápnika môžu tiazidy interferovať s testom funkcie paratyreoidey.

KOMBINÁCIA ZOFENOPRIL/HYDROCHLÓRTIAZID

Okrem interakcií pri použití monokomponentov boli pozorované nasledujúce:

Kombinácia, ktorá nie je odporúčaná

Lítium

Súbežné užívanie tiazidových diuretík môže zvýšiť riziko toxicity lítia a zvýšiť už zvýšené riziko toxicity lítia ACE inhibítormi.

Preto sa neodporúča súbežné podávanie Zofarilu HCTZ a lítia a starostlivé monitorovanie hladín lítia v sére, ak je táto kombinovaná liečba nevyhnutná.

Klinická chémia

Tiazidy môžu znížiť sérový PBI (proteínom viazaný jód) bez príznakov poruchy štítnej žľazy.

Kombinácia, ktorá vyžaduje opatrnosť

Nesteroidné protizápalové lieky (vrátane acetylsalicylovej kyseliny ≥ 3 g/deň)

Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) môžu znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov a diuretík. Ďalej bol opísaný aditívny účinok NSAID a ACE inhibítorov na zvýšenie hladiny draslíka v sére pri čom môže byť znížená funkcia obličiek. Tento účinok je v podstate reverzibilný a vzniká najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Zriedkavo sa môže vyskytnúť akútne zlyhanie obličiek, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek ako sú starší pacienti alebo dehydratovaní.

Alkohol

Zvyšuje hypotenzný účinok ACE inhibítorov a hydrochlórtiazidu.

Trimetoprim

Súbežné podávanie ACE inhibítorov a tiazidov s trimetoprimom zvyšuje riziko hyperkaliémie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Zofenopril a hydrochlórtiazid

Vzhľadom na účinky jednotlivých liečiv v tejto kombinácii sa používanie Zofarilu HCTZ neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Užívanie Zofarilu HCTZ je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3. a 4.4).

Zofenopril

Podávanie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované v druhom a treťom trimestri gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4). Epidemiologické sledovania rizika teratogénneho účinku ACE inhibítorov v prvom trimestri gravidity neboli presvedčivé avšak malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Ak sa terapia ACE inhibítorom nepovažuje za nevyhnutnú, pacientkam plánujúcim graviditu sa musí liečba zmeniť na antihypertenzívum, ktoré má potvrdený bezpečnostný profil pri užívaní v gravidite. Ak bola gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítorom sa má okamžite ukončiť a ak je to vhodné, začať terapia alternatívnym antihypertenzívom.

Expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra pôsobí fetotoxicky (znižuje funkciu obličiek, oligohydrarnión, oneskorenú osifikáciu lebky) a má toxický účinok na novorodenca (poškodenie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia), (pozri časť 5.3). Ak bol plod exponovaný ACE inhibítorom od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola ultrazvukom funkcie obličiek a lebky. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory majú byť dôsledne monitorované kvôli výskytu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Hydrochlórtiazid

Skúsenosti s použitím hydrochlórtiazidu počas gravidity, najmä počas tretieho trimestra, sú obmedzené. Štúdie na zvieratách neboli realizované.

Hydrochlórtiazid prechádza placentou. Na základe farmakologického mechanizmu účinku hydrochlórtiazidu jeho užívanie v druhom a treťom trimestri gravidity môže poškodiť fetoplacentárnu perfúziu a spôsobiť u plodu a novorodenca prejavy podobné ikteru, poruchy elektrolytovej rovnováhy a trombocytopéniu.

Hydrochlórtiazid sa nesmie používať pri gestačnom edéme, gestačnej hypertenzii alebo preeklampsii kvôli riziku zníženia objemu plazmy a placentárnej hypoperfúzii bez benefitu pre prebiehajúce ochorenie.

Hydrochlórtiazid sa nesmie používať na liečbu esenciálnej hypertenzie gravidných žien okrem zriedkavých situácií, kedy nie je možné použiť inú liečbu.

Dojčenie

Keďže nie sú k dispozícii informácie týkajúce sa použitia Zofarilu HCTZ počas laktácie, Zofaril HCTZ sa v tomto období neodporúča a preferuje sa alternatívna terapia s lepšie potvrdeným bezpečnostným profilom počas laktácie, najmä pri novorodencoch alebo predčasne narodených deťoch.

Hydrochlórtiazid

Hydrochlórtiazid sa v malých množstvách vylučuje do ľudského materského mlieka. Tiazidy, ktoré vo vysokých dávkach spôsobujú intenzívnu diurézu, môžu inhibovať produkciu mlieka. Používanie Zofarilu HCTZ počas dojčenia sa neodporúča. Ak sa Zofaril HCTZ používa počas dojčenia, majú sa udržiavať najnižšie možné dávky.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doteraz nie sú žiadne štúdie, ktoré by sa zaoberali vplyvom Zofarilu HCTZ na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak pri vykonávaní týchto činností treba pamätať na to, že občas sa môže vyskytnúť ospalosť, závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

V kontrolovanej klinickej štúdii s 597 pacientmi užívajúcimi zofenopril plus hydrochlórtiazid nebola pozorovaná nežiaduca reakcia špecifická pre túto kombináciu. Nežiaduce účinky zodpovedali tým,

ktoré boli hlásené v rámci liečby zofenoprilom alebo hydrochlórtiazidom. Incidencia nežiaducich účinkov nekorelovala s vekom alebo pohlavím pacientov.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

V tabuľke nižšie sú uvedené všetky nežiaduce účinky, ktoré sa zaznamenali v rámci klinických štúdií s minimálne pravdepodobným príčinným vzťahom so zofenoprilom/hydrochlórtiazidom 30 mg /12,5 mg. Sú uvedené podľa orgánových systémov a častosti výskytu podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($\leq 10\ 000$).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Infekcie a nákazy	Infekcia	Menej časté
	Bronchitída	Menej časté
	Faryngitída	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypercholesterolémia	Menej časté
	Hyperglykémia	Menej časté
	Hyperlipidémia	Menej časté
	Hypokaliémia	Menej časté
	Hyperkaliémi	Menej časté
	Hyperurikémia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté
	Bolesti hlavy	Časté
	Somnolencia	Menej časté
	Synkopa	Menej časté
	Hypertónia	Menej časté
Psychické poruchy	Insomnia	Menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Angína pectoris	Menej časté
	Fibrilácia predsiení	Menej časté
	Infarkt myokardu	Menej časté
	Palpitácie	Menej časté
Poruchy ciev	Sčervenanie	Menej časté
	Hypotenzia	Menej časté
	Hypertenzia	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
	Dyspnoe	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Menej časté
	Dyspepsia	Menej časté
	Gastritída	Menej časté

	Gingivitída	Menej časté
	Sucho v ústach	Menej časté
	Bolesť v bruchu	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Angioneurotický edém	Menej časté
	Psoriáza	Menej časté
	Akné	Menej časté
	Suchá koža	Menej časté
	Pruritus	Menej časté
	Urtikária	Menej časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Bolesť chrbta	Menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	Polyúria	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté
	Príznaky podobné chrípke	Menej časté
	Periférny edém	Menej časté
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšenie kreatinínu	Menej časté
	Abnormálne hodnoty testov funkcie pečene	Menej časté

Ďalšie informácie o jednotlivých liečivách

Nežiaduce účinky známe pri monoterapii jednotlivými liečivami, ktoré môžu vzniknúť pri liečbe Zofarilom HCTZ:

ZOFENOPRIL

Najčastejšie nežiaduce účinky typické pre ACE inhibítory, ktoré vznikli u pacientov liečených zofenoprilom, boli nasledujúce:

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté
	Bolesť hlavy	Časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastída	Kašeľ	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Menej časté
	Angioedém	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Kŕče svalov	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Časté
	Asténia	Menej časté

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli pozorované v súvislosti s terapiou ACE inhibítormi:

Poruchy krvi a lymfatického systému

U niekoľkých pacientov môže vzniknúť agranulocytóza a pancytopenia.

U pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy bola hlásená hemolytická anémia.

Endokrinné poruchy

Neznáme: zmenená sekrécia antidiuretického hormónu.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavo: hypoglykémia.

Psychické poruchy

Zriedkavo: depresia, zmeny nálady, poruchy spánku, stav zmätenosti.

Poruchy nervového systému

Občas: parestézia, dysgeúzia, poruchy rovnováhy.

Poruchy oka

Zriedkavo: rozmazané videnie.

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavo: tinnitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Individuálne prípady tachykardie, palpitácie, arytmie, angíny pectoris, infarktu myokardu boli hlásené pri liečbe ACE inhibítormi v súvislosti s hypotenziou.

Poruchy ciev

Po začatí alebo zvýšení terapie sa vyskytla ťažká hypotenzia. Vzniká najmä v určitých rizikových skupinách pacientov (pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). V súvislosti s hypotenziou symptómy ako závraty, pocit slabosti, zhoršené videnie, zriedkavo s poruchami vedomia (synkopa).

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo boli hlásené dyspnoe, sínusitída, rinitída, glositída, bronchitída a bronchospazmus. ACE inhibítory boli u malej časti pacientov spojené so vznikom angioneurotického edému v oblasti tváre a orofaryngeálnych tkanív. V ojedinelých prípadoch angioneurotický edém postihol horné dýchacie cesty a spôsobil ich fatálnu obštrukciu.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Občas: bolesť brucha, hnačka, zápcha, sucho v ústach.

V súvislosti s ACE inhibítormi bola v ojedinelých prípadoch hlásená pankreatitída a ileus.

Veľmi zriedkavo: angioedém tenkého čreva.

Poruchy pečene a žlčových ciest

V spojení s ACE inhibítormi boli hlásené jednotlivé prípady cholestatickej žltacky a hepatitídy.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Môžu vzniknúť občasné alergické a hypersenzitívne reakcie ako pruritus, urtikária, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, eflorescencie podobné psoriáze, alopecia. Tieto môžu byť spojené s horúčkou, bolesťou svalov, artralgiou, eozinofiliou a/alebo zvýšením titru ANA (antinukleárných protilátok). Zriedkavo sa môže vyskytnúť hyperhidróza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Občas môže vzniknúť bolesť svalov.

Poruchy obličiek a močových ciest

Môže vzniknúť alebo sa zhoršiť renálna insuficiencia. Bolo hlásené akútne zlyhanie obličiek (pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Zriedkavo môžu vzniknúť poruchy močenia.

Poruchy reprodukčných orgánov a prsníkov

Zriedkavo: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavo: periférny edém a bolesť v hrudníku.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Najmä pri renálnej insuficiencii, ťažkom srdcovom zlyhaní a renovaskulárnej hypertenzii môže vzniknúť zvýšenie urey a kreatinínu v krvi reverzibilné alebo ďalej pokračujúce. U niekoľkých pacientov bolo hlásené zníženie hemoglobínu, hematokritu, počtu krvných doštičiek a bielych buniek. Tiež bolo hlásené zvýšenie hladiny hepatálnych enzýmov a bilirubínu v sére.

HYDROCHLÓRTIAZID

Nasledujúce nežiaduce účinky boli hlásené pri terapii hydrochlórtiazidom samotným:

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Frekvencia „neznáme“: Nemelanómová rakovina kože (bazocelulárny karcinóm a skvamocelulárny karcinóm)

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Leukopénia, neutropénia, agranulocytóza, trombocytopénia, aplastická anémia, hemolytická anémia, zlyhanie kostnej drene.

Poruchy imunitného systému

Anafylaktická reakcia.

Poruchy metabolizmu a výživy

Anorexia, dehydratácia, dna, diabetes mellitus, metabolická alkalóza, hyperurikémia, elektrolytová nerovnováha (vrátane hyponatriémie, hypokaliémie, hypomagneziémie, hypochlorémia, hyperkalcémie), hyperglykémia, hyperamylazémia.

Psychické poruchy

Apatia, stav zmätenosti, depresia, nervozita, nepokoj, poruchy spánku.

Poruchy nervového systému

Krče, znížená hladina vedomia, kóma, bolesť hlavy, závraty, parestézia, paréza.

Poruchy oka

Frekvencia „neznáme“: Choroidálna efúzia, akútna myopia, akútny glaukóm so zatvoreným uhlom. Xantopsia, rozmazané videnie, myopia (zhoršenie), zníženie tvorby slz.

Poruchy uší a labyrintu

Vertigo.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Srdcová arytmia, palpitácie.

Poruchy ciev

Ortostatická hypotenzia, trombóza, embólia, infarkt.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Pneumónia, choroba intersticiálneho tkaniva pľúc, pulmonálny edém.

Frekvencia „veľmi zriedkavé“: syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Sucho v ústach, nauzea, vracanie, žalúdočný dyskomfort, hnačka, zápcha, bolesť brucha, paralytický ileus, nadúvanie, sialoadenitída, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Cholestatická žltáčka, cholecystitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Pruritus, purpura, žihľavka, reakcia fotosenzitivity, vyrážka, kožný lupus erytematosus, nekrotizujúca vaskulitída, toxická epidermálna nekrolýza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Svalové kŕče, myalgia.

Poruchy obličiek a močových ciest

Poškodenie funkcie obličiek, akútne zlyhanie obličiek, intersticiálna nefritída, glykozúria.

Poruchy reprodukčných orgánov a prsníkov

Erektálna dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Asténia, pyrexia, únava, smäd.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zmeny na EKG, zvýšený cholesterol a triglyceridy v krvi.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Symptómami predávkovania sú ťažká hypotenzia, šok, stupor, bradykardia, poruchy elektrolytov a renálne zlyhanie.

Liečba je symptomatická a podporná. Po požití nadmernej dávky treba pacienta dôsledne monitorovať, najlepšie na jednotke intenzívnej starostlivosti. Potrebné je často vyšetřovať elektrolyty a kreatinín v sére. Terapeutický prístup závisí od povahy a závažnosti symptómov. Pokiaľ od požitia nadmernej dávky uplynul len krátky čas, môže sa urobiť laváž žalúdka, podať aktívne uhlie a síran sodný na zabránenie absorpcie. Ak už došlo k hypotenzii, pacienta treba uložiť do antišokovej polohy a starostlivo zvážiť aplikáciu objemových expandérov a/alebo terapiu angiotenzínom II. Pri bradykardii alebo rozsiahlej vagovej reakcii je vhodná aplikácia atropínu. Zvažovať sa môže aj použitie kardíostimulátora.

ACE inhibítory sa z cirkulácie dajú odstrániť aj hemodialýzou, treba sa však vyhnúť použitiu vysoko priepustných polyakrylonitrilových membrán.

Predávkovanie hydrochlórtiazidom je spojené s depléciou elektrolytov (hypokaliémia, hypochlorémia) a dehydratáciou spôsobenou excesívnou diurézou. Najčastejšími príznakmi sú predávkovania sú nauzea a somnolencia. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové kŕče a/alebo zhoršenie srdcových arytmií spojených so súbežným užívaním srdcových glykozidov alebo určitých liekov proti arytmií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibítory a diuretiká, ATC kód: C09BA15

KOMBINÁCIA ZOFENOPRILU A HYDROCHLÓRTIAZIDU

Zofaril HCTZ je fixná kombinácia zofenoprilu, inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a hydrochlórtiazidu, tiazidového diuretika. Obe liečivá majú komplementárny účinok a aditívny antihypertenzný efekt.

Zofenopril je sulfhydrylový ACE inhibítor schopný blokovat' enzým, ktorý katalyzuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný peptid angiotenzín II, čo vedie ku zníženiu vazopresorickej aktivity a redukcii sekrécie aldosterónu. Toto zníženie môže viesť ku zvýšeniu koncentrácie sérového draslíka súčasne so stratami vápnika a tekutín. Zastavenie negatívneho spätného vplyvu angiotenzínu II na sekréciu renínu vyústí do zvýšenia aktivity plazmatického renínu.

Predpokladá sa, že mechanizmus, ktorým zofenopril znižuje krvný tlak je primárne supresia systému renín-angiotenzín-aldosterón. ACE je identický s kininázou II, enzýmom, ktorý degraduje bradykinín, peptid potentný vazodilatátor, ktorý zrejme hrá úlohu v terapeutickom účinku ACE inhibítorov.

Hydrochlórtiazid je diuretikum a antihypertenzívum. Pôsobí v distálnom renálnom tubule elektrolytovou reabsorpciou. Hydrochlórtiazid zvyšuje exkréciu sodíka a chlóru v približne ekvivalentných množstvách. Natriuréza môže byť sprevádzaná úbytkom draslíka a bikarbonátu. Pravdepodobne inhibíciou systému renín-angiotenzín-aldosterón pôsobí zofenopril proti stratám draslíka spojeným s týmto diuretikom. S hydrochlórtiazidom diuréza začína do dvoch hodín, dosahuje pík do 4 hodín a trvá 6 – 12 hodín.

Ďalšie informácie:

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a

chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

Nemelanómová rakovina kože: Na základe dostupných údajov z epidemiologických štúdií sa pozorovala súvislosť medzi HCTZ a NMSC v závislosti od kumulatívnej dávky. Jedna štúdia zahŕňala populáciu, v ktorej sa vyskytlo 71 533 prípadov BCC a 8 629 prípadov SCC, čo zodpovedalo 1 430 833 a 172 462 kontrolám populácie. Používanie vysokých dávok HCTZ ($\geq 50\,000$ mg kumulatívne) súviselo s upravenou OR 1,29 (95 % IS: 1,23 – 1,35) pre BCC a 3,98 (95 % IS: 3,68 – 4,31) pre SCC. V prípade BCC aj SCC sa pozoroval zjavný vzťah medzi odpoveďou a kumulatívnou dávkou. V ďalšej štúdií sa preukázala možná súvislosť medzi rakovinou pier (SCC) a vystavením HCTZ: 633 prípadov rakoviny pier zodpovedalo 63 067 kontrolám populácie s použitím stratégie vzorkovania riziko-súbor. Preukázal sa vzťah odpovede a kumulatívnej dávky s upravenou OR 2,1 (95 % IS: 1,7 – 2,6), ktorá sa zvýšila na OR 3,9 (3,0 – 4,9) pre používanie vysokých dávok (~ 25 000 mg) a OR 7,7 (5,7 – 10,5) pre najvyššiu kumulatívnu dávku (~ 100 000 mg) (pozri aj časť 4.4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podávanie zofenoprilu a hydrochlórtiazidu má malý alebo žiadny účinok na biodostupnosť obidvoch liečiv. Kombinovaná tableta je bioekvivalentná súbežnému samostatnému podávaniu jednotlivých liečiv.

ZOFENOPRIL

Zofenopril je prekursor, účinná zložka je zofenoprilát, ktorý neobsahuje sulfhydrylové skupiny. Zofenoprilát vzniká v organizme hydrolýzou z tioesterov.

Absorpcia

Zofenopril sa po perorálnej aplikácii rýchlo a úplne absorbuje a prakticky úplne konverguje na účinný zofenoprilát, ktorého vrcholová hladina v krvi sa dosiahne po 1,5 hodine. Kinetika po jednej dávke je lineárna v rozsahu dávok 10 – 80 mg zofenoprilu a nedochádza k jeho akumulácii ani po dávkach 15 – 60 mg počas 3 týždňov. Prítomnosť potravy v gastrointestinálnom trakte znižuje rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie, AUC zofenoprilátu je prakticky identická po najedení alebo na lačno.

Distribúcia

Približne 88 % cirkulujúcej rádioaktivity meranej *ex-vivo* po aplikácii rádioaktivitou značenej dávky zofenoprilu sa viaže na plazmatické proteíny, rovnovážny distribučný objem je 96 litrov.

Biotransformácia

Po aplikácii rádioaktívne označeného zofenoprilu sa u ľudí identifikovalo v moči osem metabolitov, ktoré tvorili 76 % rádioaktivity v moči. Hlavný metabolit zofenoprilát (22 %) sa potom metabolizoval rôznymi metabolickými cestami vrátane glukuronidovej konjugácie (17 %), cyklizácie a glukuronidovej konjugácie (13 %), cysteínovej konjugácie (9 %), a S-metylácie tiolovej skupiny (8 %). Počas zofenoprilátu je po perorálnej aplikácii 5,5 hodiny a celkový telesný klírens je 1300 ml/min.

Eliminácia

Rádioaktívne označený zofenoprilát aplikovaný intravenózne sa vylučoval močom (76 %) a stolicou (16 %), kým po perorálnom podaní rádioaktívne označeného zofenoprilu sa 69 % rádioaktivity vylúčilo močom a 26 % stolicou. Z uvedeného vyplýva, že existujú dve eliminačné cesty (obličkami a pečeňou). Počas zofenoprilu je 5,5 hodiny a jeho celkový telesný klírens je 1300 ml/min po orálnom podaní.

Farmakokinetika u osobitných populácií

Farmakokinetika u starších ľudí

U starších ľudí nie je potrebné upravovať dávku, ak ich renálne funkcie sú normálne.

Farmakokinetika pri renálnej dysfunkcii

Z kľúčových farmakokinetických parametrov zofenoprilátu meraných po perorálnom podaní rádioaktívne označeného zofenoprilu vyplýva, že pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 45 a < 90 ml/min) eliminujú zofenopril z organizmu rovnakou rýchlosťou ako pacienti s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 90 ml/min).

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (7 – 44 ml/min) sa rýchlosť eliminácie znižuje až na 50 %.

Pacienti v koncovom štádiu renálneho ochorenia, na hemodialýze a peritoneálnej dialýze majú eliminačnú rýchlosť zníženú až na 25 % normálnej eliminačnej rýchlosti.

Farmakokinetika pri hepatálnej dysfunkcii

Hodnota C_{max} a T_{max} je u pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou po aplikácii jednej dávky rádioaktívne označeného zofenoprilu podobná ako u pacientov s normálnymi funkciami. Avšak hodnota AUC u pacientov s cirhózou mala dvojnásobnú hodnotu v porovnaní s normálnymi pacientmi, čo indikuje, že pacientom s miernou až stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou sa má aplikovať polovičná iniciálna dávka v porovnaní s pacientmi, ktorí majú normálne hepatálne funkcie. Vzhľadom na to, že nie sú žiadne farmakokinetické údaje o zofenopriľe a zofenopriláte u pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou, terapia zofenoprilom je u týchto pacientov kontraindikovaná.

HYDROCHLÓRTIAZID

Absorpcia

Hydrochlórtiazid je dobre absorbovaný (65 - 75 %) po orálnom podaní. Plazmatické koncentrácie sú lineárne závislé na podanej dávke. Absorpcia hydrochlórtiazidu závisí od doby intestinálneho tranzitu, je vyššia keď intestinálny tranzit je pomalší napr. pri podaní s jedlom. Plazmatické hladiny pretrvávajú najmenej 24 hodín, plazmatický polčas bol pozorovaný medzi 5,6 a 14,8 hodinou a pik plazmatickej hladiny bol dosiahnutý medzi 1 a 5 hodinou po podaní.

Distribúcia

Tiazidy sú široko distribuované v telesných tekutinách a extenzívne sa viažu na plazmatické proteíny (92 %), najmä na albumín, substituované molekuly sú najvyššie viazané. Tohto výsledkom je nižší renálny klírens a predĺžená aktivita. Nebola nájdená súvislosť medzi plazmatickými hladinami hydrochlórtiazidu a stupňom redukcie krvného tlaku.

Eliminácia

Hydrochlórtiazid je eliminovaný primárne obličkami. Väčšina tiazidu sa vylučuje močom v nezmenenej podobe a viac ako 95 % hydrochlórtiazidu sa nachádza v moči v nezmenenej forme počas 3-6 hodín po perorálnom podaní. U pacientov s ochorením obličiek je plazmatická koncentrácia hydrochlórtiazidu zvýšená a eliminačný polčas je predĺžený. Hydrochlórtiazid prestupuje placentárnou bariérou ale nie hematoencefalickou bariérou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Fixná kombinácia zofenopril/hydrochlórtiazid na základe štúdií akútnej toxicity, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalila žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita tejto kombinácie bola študovaná na potkanoch a králikoch a zofenopril ani hydrochlórtiazid sa neukázal ako teratogény. Avšak u gravidných potkanov a králikov táto kombinácia výrazne zvýšila maternálnu toxicitu indukovanú zofenoprilom samotným.

S kombináciou zofenopril/hydrochlórtiazid neboli uskutočnené štúdie karcinogenity.

Štúdie karcinogenity uskutočnené na myšiach a potkanoch so zofenoprilom samotným neposkytli dôkaz o karcinogenite.

Predklinické údaje o hydrochlórtiazide získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
kukuričný škrob
hypromelóza
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

Filmový obal:

Opadry Pink 02B24436 obsahuje zložky:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
červený oxid železitý (E172)
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister PVDC balený PVC/Alu fóliou.

Balenia 14, 28, 30, 50, 56, 90, 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom.

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

58/0233/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. máj 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 02. august 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2022