

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Zofecard Plus 30 mg/12,5 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg zofenoprilkalcija i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 56,20 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Pastelno crvene, okrugle, blago bikonveksne tablete s urezom na jednoj strani, promjera 9 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Liječenje blage do umjerene esencijalne hipertenzije.

Ova kombinacija fiksnih doza indicirana je kod bolesnika čiji se krvni tlak ne može adekvatno kontrolirati samo zofenoprilom.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### *Odrasli*

Zofecard Plus treba uzimati jedanput na dan.

Preporučuje se titracija doza individualnih komponenata (zofenopril i hidroklorotiazida) prije prelaska na fiksnu kombinaciju. Kad je to klinički opravdano, može se razmotriti izravni prijelaz s monoterapije na fiksnu kombinaciju.

##### *Bolesnici bez deplecije volumena ili soli*

Uobičajena djelotvorna doza je jedna tableta, jedanput na dan.

##### *Bolesnici u kojih se sumnja na depleciju volumena ili soli*

Primjena Zofecarda Plus se ne preporučuje.

##### *Starije osobe (iznad 65 godina)*

Dozu ne treba prilagođavati starijim osobama s urednim klirensom kreatinina.

Starijim osobama sa sniženim klirensom kreatinina (manjim od 45 ml/min) ne preporučuje se primjena Zofecarda Plus.

Klirens kreatinina može se izračunati iz vrijednosti serumskog kreatinina sljedećom Cockroft-Gaultovom formulom:

$$\text{Klirens kreatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/dl)}}$$

Ova metoda vrijedi za izračunavanje klirensa kreatinina za muškarce. Za žene se dobivena vrijednost mora množiti faktorom 0,85.

#### *Oštećenje funkcije bubrega i dijaliza*

Bolesnicima s hipertenzijom i blagim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina > 45 ml/min) može se davati jednaka doza Zofecarda Plus, jedanput dnevno, kao i bolesnicima s urednom funkcijom bubrega.

Kod bolesnika s umjereno do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 45 ml/min) primjena Zofecarda Plus se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.).

Kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min) Zofecard Plus je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3.).

Ne preporučuje se primjena Zofecarda Plus kod bolesnika s hipertenzijom koji su na dijalizi.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod bolesnika s hipertenzijom i blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, kod kojih je postignuta doza od 30 mg samog zofenopрила, doziranje može biti jednako kao za bolesnike s urednom funkcijom jetre.

Kod hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije Zofecard Plus je kontraindiciran.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost Zofecarda Plus u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Stoga se njegova primjena ne preporučuje.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta, sa ili bez hrane.

Kako bi se olakšalo gutanje, tablete se mogu prelomiti na dva dijela i progutati jednu polovicu za drugom, u propisano vrijeme primjene.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na zofenopril, drugi ACE inhibitor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na hidroklorotiazid ili druge derivate sulfonamida
- Anamneza angioneurotskog edema, povezana s prijašnjim uzimanjem ACE inhibitora
- Istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Liječenje Zofecardom Plus ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).
- Nasljedni/idiopatski angioneurotski edem
- Teško oštećenje jetrene funkcije
- Teško oštećenje bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 30 ml/min)
- Obostrana stenoza bubrežnih arterija ili jednostrana stenoza bubrežne arterije jedinog bubrega
- Istodobna primjena Zofecarda Plus s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.)
- Žene u reproduktivnoj dobi, osim ako su zaštićene djelotvornom kontracepcijom.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### **ZOFENOPRIL**

### Hipotenzija:

Kao i drugi ACE inhibitori, Zofecard Plus može prouzročiti snažan pad krvnog tlaka, osobito nakon prve doze, iako se simptomatska hipotenzija rijetko javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom.

Veća je vjerojatnost da se javi u bolesnika s deplecijom volumena ili elektrolita zbog liječenja diureticima, u slučaju dijete sa smanjenim unosom soli, dijalize, proljeva te povraćanja, ili u bolesnika s teškom, renin-ovisnom hipertenzijom (vidjeti dijelove 4.5.i 4.8.).

U bolesnika sa srčanim zatajenjem, s ili bez pridružene bubrežne insuficijencije, primijećena je simptomatska hipotenzija. Ona je vjerojatnija u bolesnika s težim stupnjevima srčanog zatajenja, što se očituje primjenom viših doza diuretika Henleyeve petlje, hiponatremijom ili funkcionalnim oštećenjem bubrega. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije terapiju treba početi pod pažljivim liječničkim nadzorom, po mogućnosti u bolnici, niskim dozama i pomnom titracijom. Ako je moguće, pri uvođenju Zofecarda Plus treba privremeno prekinuti liječenje diureticima.

To se odnosi i na bolesnike s anginom pectoris ili cerebrovaskularnom bolešću, u kojih bi zbog pretjerana sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident.

Pojavi li se hipotenzija, bolesnika treba smjestiti u ležeći položaj. Može biti potrebna nadoknada volumena intravenskom primjenom fiziološke otopine. Pojava hipotenzije nakon početne doze ne isključuje daljnje pomno titriranje doze svake komponente lijeka, nakon uspješne sanacije stanja.

### Renovaskularna hipertenzija:

Rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega povećava se ako se ACE inhibitori daju bolesnicima s bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega. Tome može dodatno pridonijeti liječenje diureticima. Gubitak funkcije bubrega može se dogoditi i u slučaju samo blagih promjena serumskog kreatinina, čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije. Liječenje tih bolesnika treba početi pod pažljivim liječničkim nadzorom, malim dozama, pomnim titriranjem doze i praćenjem funkcije bubrega.

### Oštećena funkcija bubrega:

Tijekom liječenja treba na primjereni način pažljivo pratiti bubrežnu funkciju. Prijavljeno je zatajenje bubrega povezano s ACE inhibitorima, uglavnom u bolesnika s teškim srčanim zatajenjem ili bubrežnom bolešću u podlozi, uključujući stenozu bubrežne arterije. U nekih su se bolesnika, bez očigledne preegzistentne bolesti bubrega, povećale koncentracije ureje i kreatinina u krvi, osobito kad se istodobno davao diuretik. Može biti potrebno sniziti dozu pojedinačnih komponenti. Preporučuje se pomno praćenje bubrežne funkcije tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

### Bolesnici na dijalizi:

Bolesnici koji su na dijalizi visokoprotocnim poliakrilonitrilnim membranama (npr. AN 69) i liječe se ACE inhibitorima mogu doživjeti anafilaktičku reakciju, poput oticanja lica, valova vrućine, hipotenzije i dispneje, unutar nekoliko minuta nakon početka hemodijalize. Preporučuje se uporaba drugog tipa dijalizne membrane ili drugog antihipertenziva.

Djelotvornost i sigurnost zofenoprila kod bolesnika s infarktom miokarda koji su na dijalizi nisu utvrđene. Stoga se ne treba koristiti kod takvih bolesnika.

### Bolesnici na LDL aferezi:

Bolesnici liječeni ACE inhibitorom tijekom LDL afereze dekstran sulfatom mogu imati anafilaktičke reakcije slične kao kod bolesnika koji su na dijalizi visokoprotocnim membranama (vidjeti u gornjem tekstu). Tim se bolesnicima preporučuje primjena antihipertenziva iz druge skupine.

### Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije ili nakon ugriza insekata:

U rijetkim slučajevima, bolesnici koji su uzimali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije na otrov opnokrilaca (npr. *Hymenoptera*) ili nakon ugriza insekata imali su po život opasne anafilaktičke reakcije. U istih bolesnika te se reakcije mogu izbjeći ako se privremeno prekine primjena ACE

inhibitora, ali se opetovano javljaju nakon ponovnog, nesmotrenog uzimanja lijeka. Stoga, nužan je oprez kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima koji su podvrgnuti postupcima desenzibilizacije.

#### Transplantacija bubrega:

Ne postoje iskustva s davanjem Zofecarda Plus bolesnicima kojima je nedavno presađen bubreg. Stoga se ne preporučuje primjena kod primatelja transplantiranog bubrega.

#### Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom uglavnom neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji inhibiraju renin-angiotenzinski sustav. Stoga se ne preporučuje primjena zofenopрила.

#### Preosjetljivost/angioedem:

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima mogu se javiti angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana, i to najčešće tijekom prvih tjedana liječenja. Međutim, u rijetkim slučajevima teški angioedem može se razviti nakon dugotrajna liječenja inhibitorom enzima konvertaze angiotenzina. Liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i zamijeniti antihipertenzivom iz druge skupine.

Angioedem koji zahvati jezik, glotis ili grkljan može biti fatalan. Treba pružiti hitnu pomoć, uključujući (no ne nužno ograničeno na) neodložnu supkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) ili sporu intravensku infuziju adrenalina 1 mg/ml (koji treba razrijediti prema uputi), uz pažljivo praćenje EKG-a i krvnog tlaka. Bolesnika treba hospitalizirati i motriti tijekom najmanje 12 do 24 sata, te ga se ne smije otpustiti dok se ne povuku svi simptomi.

Čak i u slučajevima kad je edem bio ograničen samo na jezik, bez kompromitiranog disanja, može biti nužan nadzor, jer katkad liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije dovoljno.

U ljudi crne rase koji primaju ACE inhibitore veća je incidencija angioedema nego u bolesnika druge boje kože.

Bolesnici koji u anamnezi imaju angioedem koji nije bio povezan s liječenjem ACE inhibitorima, mogu imati povećan rizik od pojave angioedema tijekom liječenja ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze Zofecarda Plus. Liječenje Zofecardom Plus ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitri/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koja može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

#### Kašalj:

Tijekom liječenja ACE inhibitorima može se pojaviti suhi i neproduktivan kašalj koji prestaje nakon prekida primjene lijeka. Pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja valja uzeti u obzir i onaj izazvan ACE inhibitorom.

#### Oštećenje funkcije jetre:

Liječenje ACE inhibitorima rijetko je bilo povezano sa sindromom koji je započeo kolestatskom žuticom, a napredovao je do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam tog sindroma nije shvaćen. Bolesnici koji uzimaju ACE inhibitore, a kojima se pojavi žutica ili kod kojih se značajno povećaju vrijednosti jetrenih enzima, odmah moraju prestati uzimati ACE inhibitore te biti odgovarajuće zbrinuti.

#### Kalij u serumu:

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući

nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

#### Operativni zahvati/anestezija:

Kod bolesnika podvrgnutih većim operativnim zahvatima ili tijekom anestezije, ACE inhibitori mogu izazvati hipotenziju ili čak hipotenzivni šok, zato što mogu inhibirati stvaranje angiotenzina II, do kojeg dolazi uslijed zbog kompenzacijske sekrecije renina. Ako nije moguće izbjeći primjenu ACE inhibitora, treba pomno pratiti intravaskularni volumen i volumen plazme.

#### Aortna ili mitralna stenoza/hipertrofična kardiomiopatija:

ACE inhibitore treba oprezno davati bolesnicima s mitralnom stenozom i opstrukcijom izgonskog trakta lijeve klijetke, a izbjegavati ih u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

#### Neutropenija / agranulocitoza:

U bolesnika koji primaju ACE inhibitore prijavljene su neutropenija / agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Čini se da je rizik od pojave neutropenije ovisan o dozi i vrsti lijeka, te o kliničkom statusu bolesnika. Rijetko se viđa kod bolesnika bez komplikacija, ali se može pojaviti u bolesnika s određenim stupnjem bubrežnog oštećenja, osobito kad je ono povezano s bolestima vezivnog tkiva, npr. sustavnim eritemskim lupusom ili sklerodermom, s primjenom imunosupresiva, alopurinola ili prokainamida, ili s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika. U nekih bolesnika razvile su se ozbiljne infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu terapiju antibioticima.

Daje li se zofenopril ovakvim bolesnicima, savjetuje se određivanje broja leukocita i diferencijalne krvne slike prije početka liječenja, svaka dva tjedna tijekom prvih tri mjeseca liječenja zofenoprilom, a potom periodično. Sve bolesnike treba uputiti da tijekom liječenja prijave svaki znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu), pri čemu se treba napraviti diferencijalna krvna slika. Potrebno je prekinuti uzimanje zofenoprila, i bilo kojeg drugog popratnog lijeka (vidjeti dio 4.5.), utvrdi li se neutropenija (broj neutrofila manji od  $1000/\text{mm}^3$ ) ili se posumnja na nju. Neutropenija/agranulocitoza je reverzibilna nakon prekidanja primjene ACE inhibitora.

#### Psorijaza:

Bolesnici s psorijazom trebaju uzimati ACE inhibitore s oprezom.

#### Proteinurija:

Proteinurija se može javiti osobito u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrežne funkcije i kod kojih se primjenjuju relativno visoke doze ACE inhibitora. U bolesnika s otprije prisutnom bubrežnom bolešću treba odrediti proteine u urinu (test-trakom u prvom jutarnjem uzorku urina) prije početka liječenja, a zatim povremeno.

#### Bolesnici s dijabetesom:

U bolesnika s dijabetesom koji su već primali oralne antidijabetike ili inzulin, treba pomno pratiti razine glukoze tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

### Litij:

Kombinacija litija i Zofecarda Plus općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

### Etničke razlike:

Kao i ostali inhibitori enzima konvertaze angiotenzina zofenopril može biti slabije djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, u odnosu na bolesnike drugih rasa.

Inhibitori enzima konvertaze angiotenzina imaju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase, u odnosu na bolesnike drugih rasa.

### Trudnoća:

Liječenje ACE inhibitorima ne bi trebalo započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivima, s utvrđenim profilom neškodljivosti u trudnoći. Kad se potvrdi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te ako je prikladno, uvesti drugu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

## **HIDROKLOROTIAZID**

### Oštećenje funkcije bubrega:

U bolesnika s bolešću bubrega, tiazidi mogu povećati azotemiju. U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije može se razviti kumulativni učinak ove djelatne tvari. U slučaju progresivne bubrežne insuficijencije koja se očituje povišenjem neproteinskog dušika, potrebno je pažljivo procijeniti terapiju te razmotriti prekid terapije diureticima.

### Oštećenje funkcije jetre:

Tiazide treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije ili progresivnom jetrenom bolešću, jer manje promjene ravnoteže tekućine i elektrolita mogu izazvati hepatičku komu.

### Metabolički i endokrini učinci:

Liječenje tiazidima može smanjiti toleranciju glukoze. Može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemika (vidjeti dio 4.5.). Tijekom liječenja tiazidima latentni dijabetes melitus može postati manifestan.

Povećanje razina kolesterola i triglicerida povezano je s liječenjem tiazidnim diureticima. U nekih bolesnika tiazidni diuretici mogu pospješiti nastajanje hiperuricemije i/ili gihta.

### Poremećaj ravnoteže elektrolita:

U svih bolesnika koji se liječe diureticima potrebno je u odgovarajućim vremenskim intervalima određivati razinu elektrolita u serumu.

Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu izazvati poremećaje ravnoteže tekućine i elektrolita (hipokalemija, hiponatremija i hipokloremična alkalozna). Upozoravajući znakovi za neravnotežu tekućine i elektrolita su suha usta, žeđ, opća slabost, letargija, malaksalost, nemir, bol ili grčevi u mišićima, umor u mišićima, hipotenzija, oligurija, tahikardija i poremećaji probavnog sustava kao što su mučnina i povraćanje.

Iako se hipokalemija može razviti tijekom primjene tiazidnih diuretika, istodobna primjena zofenopрила može smanjiti hipokalemiju koja je izazvana diureticima. Rizik od hipokalemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s pojačanom diurezom, u bolesnika koji ne primaju odgovarajuće količine elektrolita oralnim putem te u bolesnika koji istodobno primaju kortikosteroide ili ACTH (vidjeti dio 4.5.).

Tijekom vrućih dana kod bolesnika s edemima može se pojaviti dilucijska hiponatremija. Nedostatak klorida je obično blag i ne zahtijeva liječenje.

Tiazidi mogu smanjiti urinarnu ekskreciju kalcija te izazvati intermitentno i blago povećanje razine serumskog kalcija u odsutnosti poznatih poremećaja metabolizma kalcija. Izražena hiperkalcemija može biti znak prikrivenoga hiperparatiroidizma. Tiazide treba prestati uzimati prije provođenja pretraga paratiroidne funkcije.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezijemijom.

#### Eritematozni lupus:

Egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritematoznog lupusa prijavljena je uz uzimanje tiazida.

#### Nemelanomski rak kože:

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak.

Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC.

Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta:

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta.

Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštrine vida ili boli u očima, a obično se javljaju nekoliko sati do nekoliko tjedana od početka primjene lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje je prekid primjene lijeka što je prije moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje ako intraokularni tlak ostane nekontroliran. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnezu alergije na sulfonamide ili peniciline.

#### Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Zofecard Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida.

#### Anti-doping test:

Hidroklorotiazid sadržan u ovom lijeku može uzrokovati pozitivan rezultat anti-doping testa.

#### Ostalo:

Reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti u bolesnika s ili bez alergije ili bronhalne astme u anamnezi.

Tijekom korištenja tiazidnih diuretika prijavljeni su slučajevi reakcija fotoosjetljivosti (vidjeti dio 4.8.). Ako se tijekom liječenja pojavi reakcija fotoosjetljivosti, preporučuje se prekinuti liječenje. Ako je nužno ponovno započeti liječenje, preporučuje se zaštita područja izloženih suncu ili umjetnom UVA zračenju.

### **KOMBINACIJA ZOFENOPRIL/HIDROKLOROTIAZID**

Uz upozorenja koja se odnose na pojedine komponente lijeka, valja uzeti u obzir sljedeće:

#### Trudnoća:

Zofecard Plus se ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

#### Oštećenje funkcije bubrega:

Uzimajući u obzir učinak zofenopрила i hidroklorotiazida kod bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, Zofecard Plus se ne treba primjenjivati kod bolesnika s umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 45 ml/min).

#### Hipokalemija:

Kombinacija ACE inhibitora s tiazidnim diuretikom ne isključuje mogućnost pojave hipokalemije. Potrebno je redovito pratiti razine serumskog kalija.

Ovaj lijek sadržava laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### **ZOFENOPRIL**

##### *Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema*

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

##### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

##### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih zofenoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se zofenopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija zofenopрила s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

##### *ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora ili aliskiren*

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

##### Istodobna primjena pri kojoj je nužan oprez

##### *Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleyeve petlje)*

Prethodno uzimanje visokih doza diuretika može dovesti do volumne deplecije i rizika od hipotenzije pri uvođenju zofenopрила (vidjeti dio 4.4.). Hipotenzivni učinci mogu se smanjiti prekidom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli, te započinjanjem liječenja malim dozama zofenopрила

##### *Litij*

Pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora prijavljen je reverzibilan porast serumske koncentracije litija i njegova toksičnost. Istodobna primjena tiazidnih diuretika i ACE inhibitora može povećati rizik od toksičnosti litija i povećati već prisutni rizik od litijeve toksičnosti izazvan ACE inhibitorom. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena zofenopрила i litija, ali ako je ta kombinacija nužna, treba pomno pratiti razinu serumskog litija.

##### *Anestetici*

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno djelovanje određenih anestetika.



*Narkotici/triciklički antidepresivi/antipsihotici/barbiturati*  
Može nastupiti posturalna hipotenzija.

*Drugi antihipertenzivi (npr. beta-blokatori, alfa-blokatori, antagonisti kalcija)*  
Mogu imati dodatno ili pojačano hipotenzivno djelovanje. Nitroglicerina, druge nitrata ili druge vazodilatatore treba primjenjivati uz oprez.

*Cimetidin*  
Može povećati rizik hipotenzivnog djelovanja.

*Ciklosporin*  
Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

*Heparin*  
Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

*Alopurinol, prokainamid, sistemski kortikosteroidi, citostatici ili imunosupresivi*  
Povećan je rizik nastajanja reakcija preosjetljivosti kad se istodobno uzimaju ACE inhibitori. Podaci o drugim ACE inhibitorima govore u prilog povećanom riziku nastajanja leukopenije pri istodobnoj primjeni.

*Antidijabetici*  
U rijetkim slučajevima ACE inhibitori mogu u dijabetičara pojačati učinak inzulina i peroralnih antidijabetika (poput sulfonilureje) na sniženje glukoze u krvi. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze antidijabetika tijekom njihove istodobne primjene s ACE inhibitorima.

*Hemodijaliza visokoprotocnim membranama*  
Pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora, povećan je rizik od anafilaktičkih reakcija.

*Simpatomimetici*  
Mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora; bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se potvrdilo da je postignut željeni učinak.

*Antacidi*  
Smanjuju bioraspoloživost ACE inhibitora.

*Hrana*  
Može smanjiti brzinu, ali ne i opseg apsorpcije zofenopрила.

*Soli zlata*  
U bolesnika koji primaju ACE inhibitore češće su prijavljene nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući valove vrućine, mučninu, omaglicu i hipotenziju koja može biti vrlo teška) nakon injekcija zlata (npr. natrijeva aurotiomalata).

#### Dodatne informacije

CYP enzimi: nema izravnih kliničkih podataka o interakciji zofenopрила s drugim lijekovima koji se metaboliziraju CYP enzimima. Također, metabolička ispitivanja zofenopрила *in vitro* nisu pokazala potencijalne interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju CYP enzimima.

## **HIDROKLOROTIAZID**

### Istodobna primjena pri kojoj je nužan oprez

*Kolestiramin i smole kolestipola*

Apsorpcija hidroklorotiazida narušena je u prisutnosti smola s anionskom izmjenom. Pojedinačne doze kolestiramina ili smola kolestipola vežu hidroklorotiazid i smanjuju apsorpciju u probavnom sustavu do 85, odnosno 43%. Sulfonamidski diuretici trebaju se uzimati najmanje jedan sat prije ili četiri do šest sati nakon tih lijekova.

*Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, stimulirajući laksativi*  
Kada se primjenjuju istodobno s hidroklorotiazidom može doći do jače deplecije elektrolita, osobito hipokalemije.

*Soli kalcija*  
Kod istodobne primjene s tiazidnim diureticima može doći do povećanja razine serumskog kalcija kao posljedice smanjenog izlučivanja.

*Srčani glikozidi*  
Tiazidima izazvana hipokalemija ili hipomagnezijemija pojačava nastanak srčanih aritmija izazvanih digitalisom.

*Lijekovi povezani s nastankom torsade de pointes*  
Zbog rizika od hipokalemije, potreban je oprez kod istodobne primjene hidroklorotiazida i lijekova koji se povezuju s nastankom *torsade de pointes*, npr. nekim antiaritmocima, nekim antipsihoticima i ostalim lijekovima za koje se zna da izazivaju *torsade de pointes*.

*Vazopresorni amini (npr. adrenalin)*  
Moguće smanjenje reakcije na vazopresorne amine, ali ne u mjeri koja bi isključila njihovu primjenu s hidroklorotiazidom.

*Nedepolarizirajući mišićni relaksansi (npr. tubokurarin)*  
Pri istodobnoj primjeni s hidroklorotiazidom moguć je pojačan odgovor na mišićni relaksans.

*Amantadin*  
Tiazidi mogu povećati rizik od neželjenih učinaka izazvanih amantadinom.

*Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta (probenecid, sulfipirazon i alopurinol)*  
Može biti potrebno prilagođavanje doze urikozurika budući da hidroklorotiazid može povisiti serumsku razinu mokraćne kiseline. Može biti potrebno povećanje doze probenecida ili sulfipirazona. Istodobna primjena s tiazidnim diureticima može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol.

#### Dodatne informacije

*Interakcije s laboratorijskim pretragama*

Zbog učinka na metabolizam kalcija, tiazidi mogu interferirati s testovima paratiroidne funkcije.

### **KOMBINACIJA ZOFENOPRIL/HIDROKLOTIAZID**

Dodatno uz interakcije vezane na pojedine komponente lijeka, valja uzeti u obzir sljedeće:

#### Istodobna primjena koja se ne preporučuje

##### *Litij*

Istodobna primjena tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija i dodatno povećati već povišen rizik toksičnosti litija zbog ACE inhibitora. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena Zofecarda Plus i litija, ali ako je ta kombinacija nužna, treba pomno pratiti razinu serumskog litija.

##### *Klinička kemija*

Tiazidi mogu smanjiti razine PBI (joda vezanog na proteine) u serumu, bez znakova poremećaja štitne žlijezde.

#### Istodobna primjena pri kojoj je nužan oprez

##### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu $\geq 3\text{g/dan}$ )*

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora i diuretika. Uz to, opisan je aditivni učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova i ACE inhibitora na porast serumskog kalija, a bubrežna funkcija može oslabjeti. Ti su učinci obično reverzibilni, a pojavljuju se osobito u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. U rijetkim je slučajevima moguće akutno zatajenje bubrega, osobito u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom, poput onih starijih ili dehidriranih.

##### *Alkohol*

Pojačava hipotenzivno djelovanje ACE inhibitora i hidroklorotiazida.

##### *Trimetoprim*

Istodobna primjena ACE inhibitora i tiazida s trimetoprimom povećava rizik od hiperkalemije.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

##### *Zofenopril i hidroklorotiazid*

Zbog učinka pojedinih komponenata lijeka na trudnoću, primjena Zofecarda Plus se ne preporučuje u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4.). Primjena Zofecarda Plus kontraindicirana je u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

##### *Zofenopril*

Primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4.).

Epidemiološki dokazi glede rizika od teratogeneze nakon izlaganja ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu konkluzivni. Međutim, blago povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivnim lijekovima s utvrđenim profilom sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kad se potvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te, ako je primjereno, započeti liječenje drugim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi dovodi do toksičnog učinka na plod (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zastoj u okoštavanju lubanje) i na novorođenče (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje fetusa. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore moraju biti pomno nadzirana zbog moguće pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

##### *Hidroklorotiazid*

Iskustvo s hidroklorotiazidom u trudnoći je ograničeno, osobito tijekom prvog tromjesečja. Ispitivanja na životinjama nisu dovoljna.

Hidroklorotiazid prolazi kroz posteljicu. S obzirom na mehanizam djelovanja, njegovo korištenje u drugom i trećem tromjesečju može kod fetusa/novorodenčeta kompromitirati fetoplacentalnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne poremećaje kao što su ikterus, poremećaje elektrolitske ravnoteže te trombocitopeniju. Hidroklorotiazid se ne bi trebao koristiti za gestacijske edeme, gestacijsku hipertenziju ili preeklampsiju zbog rizika od smanjenja volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez korisnog učinka na tijek bolesti.

Hidroklorotiazid se ne bi trebao koristiti za esencijalnu hipertenziju u trudnica osim u rijetkim slučajevima gdje se ne može primjenjivati druga terapija.

##### Dojenje

Budući da nema podataka o primjeni Zofecarda Plus tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena, te se daje prednost drugim lijekovima s bolje utvrđenim profilom sigurnosti za primjenu tijekom dojenja, osobito ako je riječ o novorođenčetu ili prijevremeno rođenom djetetu.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama. Tiazidi u visokim dozama, koji uzrokuju intenzivnu diurezu, mogu inhibirati stvaranje mlijeka. Ne preporučuje se primjena lijeka Zofecard plus tijekom dojenja. Ako se Zofecard Plus koristi tijekom dojenja, doze moraju biti što je niže moguće.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije ispitivan utjecaj Zofecarda Plus na sposobnost upravljanja vozilima. Pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima valja imati na umu da se katkad mogu pojaviti pospanost, omaglica i klonulost.

#### **4.8. Nuspojave**

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima u kojima je 597 bolesnika randomizirano da primaju zofenopril i hidroklorotiazid nisu primijećene nuspojave koje bi bile specifične za ovaj kombinirani lijek. Radilo se samo o nuspojavama koje su ranije bile prijavljene za zofenoprilkalcij ili hidroklorotiazid. Incidencija nuspojava ne pokazuje korelaciju sa spolom ili dobi bolesnika.

#### *Tablični popis nuspojava*

Tablica u nastavku prikazuje sve nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja za koje je vjerojatna/moguća povezanost s liječenjem **zofenoprilom/hidroklorotiazidom** 30 mg/12,5 mg. Razvrstane su prema organskim sustavima i prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>MedDRA organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	infekcija	manje često
	bronhitis	manje često
	faringitis	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hiperkolesterolemija	manje često
	hiperglikemija	manje često
	hiperlipidemija	manje često
	hipokalemija	manje često
	hiperkalemija	manje često
	hiperuricemija	manje često
Psihijatrijski poremećaji	nesanica	manje često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
	glavobolja	često
	somnolencija	manje često
	sinkopa	manje često
	hipertonija	manje često
Srčani poremećaji	angina pectoris	manje često
	fibrilacija atriya	manje često
	infarkt miokarda	manje često
	palpitacije	manje često
Krvožilni poremećaji	navale crvenila	manje često
	hipotenzija	manje često
	hipertenzija	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	često
	dispneja	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	manje često
	dispepsija	manje često
	gastritis	manje često

**HALMED**  
11 - 02 - 2022  
**ODOBRENO**

	gingivitis	manje često
	suha usta	manje često
	abdominalna bol	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	angioedem	manje često
	psorijaza	manje često
	akne	manje često
	suha koža	manje često
	pruritus	manje često
	urtikarija	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u leđima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	poliurija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija	manje često
	bolest nalik gripi	manje često
	periferni edem	manje često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	erektilna disfunkcija	manje često
Pretrage	porast kreatinina	manje često
	porast razina jetrenih enzima	manje često

#### **Dodatne informacije o pojedinačnim komponentama lijeka:**

Nuspojave za koje se zna da se pojavljuju uz pojedinačne komponente lijeka kada se daju kao monoterapija, mogu se pojaviti i tijekom liječenja Zofecardom Plus:

#### **Zofenopril**

Najčešće nuspojave koje su se pojavile tijekom kliničkih ispitivanja kod bolesnika liječenih zofenoprilom, tipične za ACE inhibitore, bile su sljedeće:

<b>MedDRA organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
	glavobolja	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	kašalj	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	povraćanje	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
	angioedem	često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	astenija	manje često

Niže navedene nuspojave povezane su s primjenom **ACE inhibitora**:

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Kod nekih bolesnika mogu se pojaviti agranulocitoza i pancitopenija.

Zabilježena je hemolitička anemija u bolesnika s deficitom glukoza 6-fosfat dehidrogenaze.

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Vrlo rijetko: hipoglikemija

#### *Psijatrijski poremećaji*

Rijetko: depresija, promjene raspoloženja, poremećaji spavanja, konfuzno stanje.

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Povremeno: parestezije, disgeuzija, poremećaj ravnoteže.

#### *Poremećaji oka*

Rijetko: zamagljen vid.

#### *Poremećaji uha i labirinta*

Rijetko: tinitus.

#### *Endokrini poremećaji*

Nepoznato: neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona

#### *Srčani poremećaji*

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi tahikardije, palpitacija, aritmija, angine pektoris i infarkta miokarda koji su povezani s hipotenzijom pri uzimanju ACE inhibitora.

#### *Krvožilni poremećaji*

Nakon početka liječenja ili povećavanja doze zabilježena je teška hipotenzija. Ovo se događa osobito u određenim rizičnim skupinama (vidjeti dio 4.4.). S hipotenzijom su povezani simptomi poput omaglice, osjećaja slabosti, oslabljenog vida, rijetko s poremećajem svijesti (sinkopa).

Rijetko se pojavljuje crvenilo uz osjećaj vrućine.

#### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*

Rijetko su prijavljeni dispneja, sinusitis, rinitis, glositis, bronhitis i bronhospazam. U malobrojnoj skupini bolesnika ACE inhibitori su bili povezani s pojavom angioneurotskog edema koji zahvaća tkivo lica i orofarinksa. Angioneurotski edem koji je zahvatio gornje dijelove dišnog sustava u izoliranim je slučajevima doveo do fatalne opstrukcije dišnih putova.

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Povremeno se mogu pojaviti abdominalna bol, dijareja, konstipacija i suha usta.

Opisani su pojedinačni slučajevi pankreatitisa i ileusa povezanih s ACE inhibitorima.

Vrlo rijetko: angioedem tankog crijeva.

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Opisani su pojedinačni slučajevi kolestatske žutice i hepatitisa, povezanih s ACE inhibitorima.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Povremeno se mogu pojaviti alergijske i reakcije preosjetljivosti, poput pruritusa, urtikarije, multififormnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize, osipa nalik na psorijazu, alopecije.

To može biti praćeno vrućicom, mialgijom, artralgijom, eozinofilijom i/ili povišenim titrom antinuklearnih antitijela (ANA).

Rijetko se pojavljuje hiperhidroza.

#### *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*

Povremeno se može pojaviti mialgija.

#### *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*

Može se pojaviti ili pogoršati insuficijencija bubrega. Prijavljeno je akutno bubrežno zatajenje (vidjeti dio 4.4.).

Rijetko se pojavljuju poremećaji mokrenja.

#### *Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*

Rijetko: erektilna disfunkcija.

#### *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*

Vrlo rijetko: periferni edem i bol u prsištu.

#### *Pretrage*

Moguć je porast ureje i kreatinina u krvi, koji je reverzibilan nakon prekida uzimanja lijeka, osobito uz postojeću insuficijenciju bubrega, teško srčano zatajenje i renovaskularnu hipertenziju. U nekoliko je bolesnika prijavljen sniženi hemoglobin, hematokrit, te broj trombocita i leukocita. Prijavljen je i porast razina jetrenih enzima i bilirubina.

### **Hidroklorotiazid**

Nuspojave koje su prijavljene kod primjene samog hidroklorotiazida uključuju sljedeće:

#### *Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)*

Učestalost „nepoznata”: Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica).

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

#### *Poremećaji krvi i limfnog sustava*

Leukopenija, neutropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitička anemija, zatajenje koštane srži.

#### *Poremećaji imunološkog sustava*

Anafilaktička reakcija.

#### *Poremećaji metabolizma i prehrane*

Anoreksija, dehidracija, giht, dijabetes melitus, metabolička alkalozna, hiperuricemija, neravnoteža elektrolita (uključujući hiponatremiju, hipokalemiju, hipomagnezemiju, hipokloremiju, hiperkalcemiju), hiperglikemija, hiperamilazemija.

#### *Psijatrijski poremećaji*

Apatija, konfuzno stanje, depresija, nervoza, nemir, poremećaji spavanja.

#### *Poremećaji živčanog sustava*

Konvulzije, smanjena razina svijesti, koma, glavobolja, omaglica, parestezija, pareza.

#### *Poremećaji oka*

Učestalost „nepoznata“: Efuzija žilnice, akutna miopija, akutni glaukom zatvorenog kuta. Ksantopsija, zamagljen vid, miopija (pogoršana), smanjena lakrimacija.

#### *Poremećaji uha i labirinta*

Vrtoglavica.

#### *Srčani poremećaji*

Srčane aritmije, palpitacije.

#### *Krvožilni poremećaji*

Ortostatska hipotenzija, tromboza, embolizam, šok.

#### *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta*

Pneumonitis, intersticijska bolest pluća, plućni edem.

Učestalost „vrlo rijetko”: Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)

#### *Poremećaji probavnog sustava*

Suha usta, mučnina, povraćanje, želučane smetnje, proljev, konstipacija, bolovi u abdomenu, paralitički ileus, flatulencija, sijaloadenitis, pankreatitis.

#### *Poremećaji jetre i žuči*

Kolestatska žutica, kolecistitis.

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Pruritus, purpura, urtikarija, reakcije fotoosjetljivosti, osip, kožni eritematozni lupus, nekrotizirajući vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza.

*Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva*  
Mišićni spazmi, mialgija.

*Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava*  
Oštećena funkcija bubrega, akutno zatajenje bubrega, intersticijalni nefritis, glikozurija.

*Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki*  
Eretilna disfunkcija.

*Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*  
Asthenija, pireksija, umor, žeđ.

*Pretrage*  
Promjene u elektrokardiogramu, povišen kolesterol u krvi, povišeni trigliceridi u krvi.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

Simptomi predoziranja su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaji elektrolita i bubrežno zatajenje.

Liječenje je simptomatsko i potpuno. Nakon predoziranja bolesnike treba pomno motriti, po mogućnosti u jedinici intenzivne skrbi. Često treba provjeravati razine serumskih elektrolita i kreatinina. Liječenje ovisi o naravi i težini simptoma. Ako je lijek uzet nedavno, mogu se poduzeti mjere za sprječavanje apsorpcije, poput ispiranja želuca i primjene adsorbensa i natrijeva sulfata. Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u šok položaj te razmotriti upotrebu volumnih ekspandera i/ili angiotenzina II. Bradikardiju i ekstenzivne vagalne reakcije treba liječiti atropinom. Može se razmotriti ugradnja srčanog stimulatora. ACE inhibitori mogu biti uklonjeni iz cirkulacije hemodijalizom. Treba izbjegavati primjenu visokoprotčnih poliakrilonitrilnih membrana.

Predožiranje hidroklorotiazidom povezano je s gubitkom elektrolita (hipokalemija, hipokloremija) i dehidracijom kao posljedicom pretjerane diureze. Najčešći znakovi i simptomi predožiranja hidroklorotiazidom su mučnina i pospanost. Hipokalemija može dovesti do spazma mišića i/ili pojačati srčane aritmije povezane s istodobnom primjenom glikozida digitalisa i određenih antiaritmika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori i diuretici, ATK oznaka: C09BA15.

#### Mehanizam djelovanja

Zofecard Plus je kombinirani lijek koji sadrži fiksne doze zofenopрила, inhibitora konvertaze angiotenzina (ACE) i hidroklorotiazida, tiazidnog diuretika. Obje komponente imaju komplementaran način djelovanja i pokazuju aditivan antihipertenzivni učinak.

#### ZOFENOPRIL



Zofenopril je sulfhidrilni ACE inhibitor koji blokira enzim koji katalizira konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni peptid angiotenzin II, što dovodi do smanjene vazopresorne aktivnosti i smanjenog lučenja aldosterona. To može, uz gubitak natrija i tekućine, dovesti do povećane koncentracije kalija u serumu. Izostankom mehanizma negativne povratne sprege kojom angiotenzin II djeluje na oslobađanje renina, pojačava se aktivnost renina u plazmi. Čini se da je supresija sustava renin-angioenzin-aldosteron primarni mehanizam kojim zofenopril snižava krvni tlak. ACE je identičan kininazi II, enzimu koji razgrađuje bradikinin, moćan vazodilatatorni peptid za kojeg se čini da ima ulogu u terapijskom djelovanju ACE inhibitora.

### HIDROKLOROTIAZID

Hidroklorotiazid je diuretik i antihipertenziv. Djeluje na reapsorpciju elektrolita u distalnim bubrežnim tubulima. Hidroklorotiazid povećava izlučivanje natrija i klorida u otprilike jednakim količinama. Natriureza može biti praćena gubitkom kalija i bikarbonata. Vjerojatno putem blokade renin-angiotenzin-aldosteron sustava istodobna primjena zofenoprila poništava gubitak kalija koji je povezan s ovim diureticima. Kod primjene hidroklorotiazida do početka diureze dolazi za oko 2 sata, maksimalni učinak postiže se za oko 4 sata nakon primjene doze, a traje otprilike 6 do 12 sati.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ( $\sim 100\ 000$  mg) (vidjeti i dio 4.4).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Istodobna primjena zofenopрила i hidroklorotiazida ima mali ili nikakav učinak na bioraspoloživost pojedine djelatne tvari. Tableta s kombinacijom djelatnih tvari je bioekvivalentna istodobnoj primjeni pojedinih komponenti.

### ZOFENOPRIL

Zofenopril je predlijek jer je djelatni inhibitor spoj sa slobodnom sulfhidrilnom skupinom zofenoprilat, koji nastaje hidrolizom tioestera.

### Apsorpcija

Zofenopril se brzo i potpuno apsorbira nakon peroralne primjene i gotovo se u potpunosti pretvara u zofenoprilat, koji vršnu koncentraciju u krvi postigne sat i pol nakon peroralnog uzimanja zofenopрила. Prisutnost hrane u probavnom sustavu smanjuje brzinu, ali ne i opseg apsorpcije, te su AUC zofenopрила gotovo istovjetne natašte i nakon jela.

### Distribucija

Oko 88% radioaktivnosti izmjerene *ex vivo* u krvnom optoku nakon primjene radioaktivnog zofenopрила bilo je vezano na proteine plazme, a volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi 96 litara.

### Biotransformacija

Nakon doze radioaktivnog zofenopрила u ljudskom je urinu nađeno osam metabolita koji su činili 76% radioaktivnosti izmjerene u urinu. Glavni metabolit je zofenoprilat (22%), koji se potom metabolizira kroz nekoliko metaboličkih putova, uključujući glukuronidnu konjugaciju (17%), ciklizaciju i glukuronidnu konjugaciju (13%), konjugaciju s cisteinom (9%) i S-metilaciju tiolne skupine (8%).

### Eliminacija

Radioaktivni zofenoprilat primijenjen intravenski izlučuje se u urin (76%) i feces (16%), a nakon oralne doze zofenopрила izmjereno je 69% radioaktivnosti u urinu, odnosno 26% u fecesu, što pokazuje da postoje dva puta eliminacije (bubrezi i jetra). Poluvijek zofenopрила je 5,5 sati, a ukupan klirens je 1300 ml/min nakon oralne primjene zofenopрила.

### Linearnost/nelinearnost

Kinetika jednokratnih doza je linearna u doznom rasponu od 10 do 80 mg zofenoprilkalcija i nema nakupljanja nakon primjene 15-60 mg zofenoprilkalcija do 3 tjedna.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama

#### *Farmakokinetika u starijih osoba*

Starijim osobama dozu ne treba prilagođavati ako je funkcija bubrega uredna.

#### *Farmakokinetika pri oštećenju funkcije bubrega*

Usporedba ključnih farmakokinetičkih pokazatelja zofenoprilata, mjerenih nakon oralne primjene radioaktivnog zofenopрила, pokazala je da se zofenopril iz tijela bolesnika s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 45 i < 90 ml/min) eliminira jednakom brzinom kao i u onih s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 90 ml/min).

U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom bubrega (7- 44 ml/min), brzina eliminacije smanjena je na oko 50% uredne.

U bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju, koji se podvrgavaju hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, brzina eliminacije smanjena je na 25% normalne.

#### *Farmakokinetika pri oštećenju funkcije jetre*

U bolesnika s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre, koji su primili jednokratnu dozu radioaktivnog zofenopрила, vrijednosti  $C_{max}$  i  $T_{max}$  zofenoprilata bile su slične onima kod zdravih ispitanika. No, vrijednosti AUC-a u bolesnika s cirozom bile su otprilike dvostruko veće od onih u zdravih ispitanika, što pokazuje da početna doza zofenopрила za bolesnike s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre treba biti polovica one za bolesnike s urednom funkcijom jetre.

Nema podataka o farmakokinetici zofenoprilu ni zofenoprilata u bolesnika s teškom disfunkcijom jetre, pa je stoga zofenopril u tih bolesnika kontraindiciran.

## HIDROKLOROTIAZID

### Apsorpcija

Hidroklorotiazid se dobro apsorbira (65 do 75%) nakon peroralne primjene. Koncentracije u plazmi linearno su ovisne o primijenjenoj dozi. Apsorpcija hidroklorotiazida ovisi o vremenu prolaska kroz crijevo i veća je kad je vrijeme prolaska kroz crijevo sporo, primjerice kad je uzet s hranom. Kad su razine u plazmi bile praćene najmanje 24 sata, uočeno je da poluvrijeme života u plazmi varira između 5,6 i 14,8 sati, a vršne koncentracije u plazmi uočene su unutar jednog do pet sati nakon primjene doze.

### Distribucija

Tiazidi su široko raspodijeljeni u tjelesnim tekućinama i u velikoj su mjeri vezani na proteine plazme (92%), osobito na albumin, a najjače su vezane supstituirane molekule. Rezultat toga je smanjeni bubrežni klirens u odnosu na ranije spojeve i produljeno djelovanje. Nije dokazana veza između razine hidroklorotiazida u plazmi i stupnja sniženja krvnog tlaka.

### Eliminacija

Hidroklorotiazid se ponajprije izlučuje putem bubrega. Većina tiazida se izlučuje nepromijenjeno u urinu, a više od 95% hidroklorotiazida pojavljuje se nepromijenjeno u urinu unutar 3-6 sati nakon peroralne doze. Kod bolesnika s bolesti bubrega koncentracije hidroklorotiazida u plazmi su povećane i poluvrijeme eliminacije produljeno. Hidroklorotiazid prelazi placentarnu barijeru, ali ne i krvno-moždanu barijeru.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Zofenopril/hidroklorotiazid

Fiksna kombinacija zofenopril/hidroklorotiazid nije ukazala na poseban rizik za ljude na temelju akutne toksičnosti, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Reproduktivna toksičnost kombinacije ispitivana je na štakorima i kunićima, pri čemu zofenopril i hidroklorotiazid nisu pokazali teratogenost. Međutim, kombinacija je značajno povećala maternalnu toksičnost izazvanu samim zofenoprilom u skotnih štakora i kunića.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti s kombinacijom zofenopril/hidroklorotiazid.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
laktoza hidrat  
kukuruzni škrob  
hipromeloza  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
magnezijev stearat

#### Ovojnica tablete:

Opadry Pink 02B24436 sadrži:

hipromeloza  
titanijev dioksid (E171)  
makrogol 400  
željezov oksid, crveni (E 172)  
makrogol 6000

## **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

## **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

## **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2 x 14) filmom obloženih tableta u PVDC/PVC/Al blisteru, u kutiji.

## **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.  
Horvatova 80/A  
10020 Zagreb

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-491184727

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. rujan 2012.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 09. svibanj 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11. veljače 2022.