

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zofil HCTZ 30 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 28,7 mg zofenopril overeenkomend met 30 mg zofenopril calcium en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 56,20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Pastelrode, ronde, licht biconvexe tabletten van 9 mm met een breukstreep aan één zijde.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

Deze vaste dosiscombinatie is geïndiceerd bij patiënten van wie de bloeddruk onvoldoende wordt gecontroleerd met alleen zofenopril.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Dosistitratie met de afzonderlijke bestanddelen (zofenopril en hydrochloorthiazide) is aanbevolen vóór overschakeling naar de vaste dosiscombinatie.

Indien klinisch aangewezen kan rechtstreekse overschakeling van monotherapie naar de vaste dosiscombinatie worden overwogen.

Patiënten zonder volume- of zoutdepletie

De gebruikelijk effectieve dosis is één tablet eenmaal daags.

Patiënten bij wie volume- of zoutdepletie wordt vermoed

Het gebruik van Zofil HCTZ wordt niet aanbevolen.

Oudere personen (ouder dan 65 jaar)

Bij oudere personen met een normale creatinineklaring is geen dosisaanpassing nodig.

Bij oudere personen met een verminderde creatinineklaring (minder dan 45 ml/min) wordt het gebruik van Zofil HCTZ niet aanbevolen.

De creatinineklaring kan worden afgeleid van het serumcreatinine aan de hand van de volgende Cockcroft-Gaultformule:

$$\text{Creatinine-klaring (ml/min)} = \frac{[(140\text{-leeftijd}) * \text{gewicht (kg)}]}{72 * \text{serumcreatinine (mg/dl)}}$$

Deze formule geeft een creatinineklaring bij mannen. Voor vrouwen moet de verkregen waarde vermenigvuldigd worden met 0,85.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zofil HCTZ bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen.

Verminderde nierfunctie en dialysepatiënten

Bij hypertensiepatiënten met mild nierfalen (creatinineklaring > 45 ml/min) kan Zofil HCTZ in dezelfde dosis en volgens hetzelfde eenmaal daagse doseringsschema worden gebruikt als bij patiënten met een normale nierfunctie.

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 45 ml/min) wordt het gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) is Zofil HCTZ gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij hypertensiepatiënten die worden gedialyseerd wordt het gebruik van Zofil HCTZ niet aanbevolen.

Verminderde leverfunctie

Bij hypertensiepatiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis, bij wie de dosis van 30 mg zofenopril alleen reeds is bereikt, kan hetzelfde doseringsschema worden gebruikt als voor patiënten met een normale leverfunctie.

Bij hypertensiepatiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is Zofil HCTZ gecontra-indiceerd.

Wijze van toediening

Zofil HCTZ moet eenmaal per dag worden genomen, met of zonder voedsel.

Om het inslikken makkelijker te maken, mogen de tabletten in twee gebroken worden en dienen de helften na elkaar op het voorgeschreven tijdstip ingenomen te worden.

4.3 Contra-indicaties

Het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Overgevoeligheid voor zofenopril of een andere ACE-remmer.

Overgevoeligheid voor hydrochloorthiazide of andere middelen op basis van sulfonamiden.

Overgevoeligheid voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Angio-oedeem bij eerdere behandeling met een ACE-remmer in de anamnese.

Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Zofil HCTZ mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

Erfelijk / idiopathisch angio-oedeem.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

Bilaterale nierarteriestenose of unilaterale nierarteriestenose bij patiënten die slechts één nier hebben.

Het gelijktijdig gebruik van Zofil HCTZ met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

ZOFENOPRIL

Hypotensie :

Net als met andere ACE-remmers en diuretica, kan Zofil HCTZ een aanzienlijke bloeddrukdaling veroorzaken, vooral na de eerste dosis, hoewel symptomatische hypotensie zelden waargenomen wordt bij hypertensieve patiënten zonder complicaties.

De kans daarop is groter bij patiënten met volume- en elektrolytendepletie door behandeling met een diureticum, een zoutbeperkt dieet, dialyse, diarree of braken, of die een ernstige renine-afhankelijke hypertensie vertonen (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Bij patiënten met hartfalen, al dan niet geassocieerd met nierinsufficiëntie, werd symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is groter bij patiënten met een ernstigere vorm van hartfalen, zoals weerspiegeld door het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierstoornis.

Bij patiënten met verhoogd risico op symptomatische hypotensie, moet de behandeling onder streng medisch toezicht worden begonnen, bij voorkeur in een ziekenhuis, met lage doses en zorgvuldige dosistitratie. Indien mogelijk dient de diuretische behandeling tijdelijk onderbroken te worden wanneer de behandeling met Zofil HCTZ wordt opgestart.

Deze overwegingen gelden ook voor patiënten met angina pectoris of cerebrovasculaire aandoeningen, bij wie een te sterke bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Als zich hypotensie voordoet, moet men de patiënt in een liggende houding plaatsen. Het kan nodig zijn het volume aan te vullen door intraveneuze toediening van een fysiologische zoutoplossing.

Hypotensie na de eerste dosis sluit echter niet uit dat er na effectieve behandeling kan worden overgegaan tot zorgvuldige dosistitratie van elk bestanddeel van het geneesmiddel.

Patiënten met renovasculaire hypertensie :

Er is een verhoogde kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar één werkende nier met ACE-remmers worden behandeld. Diuretica kunnen dit effect nog versterken. Zelfs bij patiënten met eenzijdige nierarteriestenose kan zich ook bij geringe veranderingen in het serumcreatinine verlies van de nierfunctie voordoen.

Bij zulke patiënten moet de behandeling onder streng medisch toezicht worden begonnen, met lage doses, zorgvuldige dosistitratie en goede controle van de nierfunctie.

Patiënten met nierinsufficiëntie :

Het kan nodig worden geacht de nierfunctie tijdens de behandeling nauwkeurig te controleren. In associatie met ACE-remmers is nierfalen beschreven, vooral bij patiënten met ernstig hartfalen of met een onderliggende nierziekte, zoals nierarteriestenose. Bij sommige patiënten zonder duidelijk bestaande nierziekte stijgen de bloedspiegels van ureum en creatinine, vooral bij gelijktijdig gebruik van een diureticum. Het kan dan nodig zijn de dosering van de afzonderlijke bestanddelen te verlagen. Het wordt aanbevolen de nierfunctie tijdens de eerste paar weken van de behandeling nauwkeurig te volgen.

Dialysepatiënten :

Bij patiënten die gedialyseerd worden met high-flux polyacrylonitrilmembranen (bvb. AN 69) en die tevens met ACE-remmers worden behandeld, is er kans op anafylactoïde reacties, zoals zwelling en plotselinge roodkleuring van het gezicht, bloeddrukdaling en dyspnoe, binnen enkele minuten na het begin van de hemodialyse. Daarom wordt aanbevolen een ander membraan of een ander antihypertensivum te gebruiken.

De werkzaamheid en veiligheid van zofenopril werd niet vastgesteld in geval van myocardinfarct bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Daarom dient het niet gebruikt te worden bij deze patiënten.

Patiënten op LDL-afereze :

Patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld en die LDL-afereze met dextraansulfaat ondergaan, hebben kans op anafylactoïde reacties als beschreven voor patiënten die met high-flux membranen worden gedialyseerd (zie hoger). Voor deze patiënten wordt aanbevolen een antihypertensivum uit een andere groep te gebruiken.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie of na een insectenbeet :

Een enkele maal heeft zich tijdens desensibilisatiebehandeling (bvb. hymenopteragif) of na een insectenbeet bij patiënten die een ACE-remmer gebruikten een levensbedreigende anafylactoïde reactie voorgedaan. Bij dezelfde patiënten konden deze reacties voorkomen worden door het tijdelijk staken van de ACE-remmer, maar zij konden terugkomen bij onvoorzichtige hertoediening.

Voorzichtigheid is dus geboden bij patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld en die een dergelijke desensibilisatie procedure moeten ondergaan.

Niertransplantatie :

Er is geen ervaring met toediening van Zofil HCTZ bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan. Het gebruik bij patiënten met een transplant is daarom niet aanbevolen.

Primair aldosteronisme :

Patiënten met primair aldosteronisme reageren doorgaans niet op antihypertensiva die hun effect ontnemen aan remming van het renine-angiotensinesysteem. Voor zulke patiënten wordt gebruik van zofenopril niet aanbevolen.

Overgevoeligheid/angio-oedeem :

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx kan zich voordoen bij patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld; angio-oedeem doet zich het meest voor tijdens de eerste weken van de behandeling. In zeldzame gevallen kan echter ernstig angio-oedeem ontstaan na langdurige behandeling met een ACE-remmer. De ACE-remmerbehandeling moet dan direct worden gestaakt en er moet op een antihypertensivum uit een andere groep worden overgeschakeld.

Angio-oedeem van de tong, de glottis of de larynx kan fataal zijn. Er moet onmiddellijk worden behandeld, in ieder geval met een adrenaline-oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml direct subcutaan), of langzaam adrenaline 1 mg/ml (verdund volgens de voorschriften) intraveneus, onder nauwgezette controle van het ECG en de bloeddruk. De patiënt moet worden opgenomen en ten minste 12 - 24 uur worden geobserveerd; de patiënt mag pas worden ontslagen als de klachten volledig verdwenen zijn. Zelfs in die gevallen waarbij enkel zwelling van de tong voorkomt, zonder ademnood, kunnen patiënten observatie nodig hebben gezien behandeling met antihistaminica en corticosteroïden onvoldoende kunnen zijn.

ACE-remmers veroorzaken een hogere incidentie van angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een anamnese van angio-oedeem dat geen verband houdt met het gebruik van ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico op angio-oedeem hebben als zij behandeld worden met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3 Contra-indicaties).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na

de laatste dosis Zofil HCTZ worden gestart. Behandeling met Zofil HCTZ mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Hoest :

Tijdens behandeling met ACE-remmers kan zich een droge, niet-productieve hoest voordoen die na staken van de behandeling verdwijnt. Hoest ten gevolge van ACE-remmers moet betrokken worden bij de differentiaaldiagnose van hoest.

Leverfalen :

In zeldzame gevallen heeft het gebruik van ACE-remmers tot een syndroom geleid dat begon met cholestatische icterus en zich ontwikkelde tot fulminante levernecrose, waarna de patiënt (soms) overleed. Welk mechanisme dit syndroom veroorzaakt is niet bekend. Patiënten die een ACE-remmer gebruiken en die icterus krijgen of sterk verhoogde leverenzymwaarden, moeten de ACE-remmerbehandeling staken en op de aangewezen manier medisch worden gevolgd.

Serumkalium :

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, heparine, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) :

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Chirurgie / Anesthesie :

ACE-remmers kunnen hypotensie of zelfs hypotensieve shock veroorzaken bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan of tijdens de anesthesie, gezien ze de vorming van angiotensine-II secundair aan de compensatoire afgifte van renine kunnen blokkeren. Als de ACE-remmer niet achterwege kan worden gelaten moet het intravasculaire volume en het plasmavolume zorgvuldig worden gecontroleerd.

Aorta- en mitraalklepstenose / Hypertrofische cardiomyopathie :

ACE-remmers moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met mitraalklepstenose en obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel en moeten worden vermeden in gevallen van cardiogene shock en duidelijke hemodynamische obstructie.

Neutropenie / Agranulocytose :

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld. De kans op neutropenie lijkt dosis- en typegebonden, en is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Neutropenie komt zelden voor bij patiënten zonder complicaties, maar kan zich voordoen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, vooral in combinatie met collageenziekte van de bloedvaten, zoals systemische lupus erythematosus of scleroderma, en bij behandeling met immunosuppressiva, behandeling met allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van dergelijke complicerende factoren. Sommige van deze patiënten kregen ernstige infecties die in enkele gevallen niet reageerden op intensieve antibioticabehandeling.

Als zofenopril bij zulke patiënten wordt gebruikt, wordt geadviseerd om een leukocyten- en differentiaaltelling te doen vóór aanvang van de behandeling, tijdens de eerste 3 behandelmaanden met zofenopril om de 2 weken, en daarna met regelmatige tussenpozen. Tijdens de behandeling moeten alle patiënten elk symptoom dat op een infectie kan wijzen (b.v. keelpijn, koorts) melden als er een leukocytendifferentiaaltelling wordt gedaan. Het gebruik van zofenopril of andere geneesmiddelen waarmee gelijktijdig wordt behandeld (zie rubriek 4.5), moet worden gestaakt als wordt vastgesteld of vermoed dat er sprake is van neutropenie (neutrofielen minder dan 1000/mm³). De neutropenie is reversibel na staken van de ACE-remmer.

Psoriasis :

Bij patiënten met psoriasis moet voorzichtigheid worden betracht bij gebruik van ACE-remmers.

Proteïnurie :

Proteïnurie kan zich vooral voordoen bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, of bij patiënten die met relatief hoge doses ACE-remmer worden behandeld. Bij patiënten met reeds bestaande nierziekte moet vóór aanvang van de behandeling, en daarna regelmatig, het eiwitgehalte van de urine (dip-stick in ochtendurine) worden gecontroleerd.

Diabetespatiënten :

Tijdens de eerste behandelmaand met een ACE-remmer, moeten de bloedglucosewaarden nauwgezet worden gecontroleerd bij diabetespatiënten die al eerder orale antidiabetica of insuline moesten gebruiken (zie rubriek 4.5).

Lithium :

De combinatie van lithium en Zofil HCTZ wordt doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.5)

Etnische verschillen :

Evenals voor andere remmers van het angiotensineconverterend enzym geldt voor zofenopril dat het bloeddrukverlagend effect bij negroïde mensen minder kan zijn dan bij niet-negroïde mensen. Remmers van het angiotensineconverterend enzym veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Zwangerschap :

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, overschakelen op een andere bloeddrukverlagende behandeling waarvan de veiligheid bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Verminderde nierfunctie :

Thiaziden kunnen bij patiënten met een nieraandoening de azotemie versterken. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan deze werkzame stof tot cumulatieve effecten leiden. Als het niet-eiwitgebonden stikstofgehalte stijgt, wat betekent dat de nierfunctie progressief verslechtert, moet de behandeling zorgvuldig worden heroverwogen, en moet worden overwogen de behandeling met het diureticum te staken.

Verminderde leverfunctie :

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie of met een progressieve leveraandoening is voorzichtigheid geboden met het gebruik van thiaziden; kleine veranderingen in de water- en elektrolytenbalans kunnen namelijk al tot een hepatisch coma leiden.

Metabole en endocriene effecten :

Behandeling met een thiazide kan tot een verminderde glucosetolerantie leiden. Het kan nodig zijn de dosering van insuline of van orale bloedglucoseverlagende middelen aan te passen (zie rubriek 4.5).

Latente diabetes mellitus kan tijdens behandeling met thiaziden manifest worden.

Tijdens behandeling met thiazidediuretica kan zich een stijging voordoen van de cholesterol- en triglyceridenspiegels. Bij sommige patiënten kan behandeling met een thiazide leiden tot hyperuricemie en/of jicht.

Verstoring van de elektrolytenbalans :

Zoals geldt voor alle patiënten die met een diureticum worden behandeld, moeten op gezette tijden de serumelektrolyten worden bepaald.

Thiaziden, en dus ook hydrochloorthiazide, kunnen de water- en elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie, en hypochloremische alkalose). Tekenen die wijzen op een verstoorde water- en elektrolytenbalans zijn: droge mond, dorst, gevoel van zwakte, lethargie, sufheid, rusteloosheid, spierpijn of kramp, vermoeid gevoel in de spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, en maagdarmlaaiingen, zoals misselijkheid of braken.

Hoewel gebruik van thiazidediuretica tot hypokaliëmie kan leiden, kan gelijktijdige behandeling met zofenopril een dergelijke hypokaliëmie afzwakken. De kans op hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, patiënten met forse diurese, patiënten die onvoldoende elektrolyten binnenkrijgen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden of ACTH (zie rubriek 4.5).

Hyponatriëmie door te sterke verdunning kan tijdens warm weer optreden bij patiënten met oedeem. Een chloridetekort is doorgaans mild en vereist meestal geen behandeling.

Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium met de urine verminderen; dit kan leiden tot een periodieke geringe verhoging van het serumcalcium, in afwezigheid van bekende stoornissen van de calciumstofwisseling. Uitgesproken hypercalciëmie kan een teken zijn van ongediagnostiseerde hyperparathyreoïdie. Voordat de bijnierschilddrievleesfunctie wordt getest moet de toediening van thiaziden worden gestaakt.

Het is bekend dat thiaziden de uitscheiding van magnesium met de urine versterken, met mogelijk hypomagnesiëmie als gevolg.

Lupus erythematosus :

Verergering of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij gebruik van thiaziden.

Niet-melanome huidkanker :

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moeten worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom :

Sulfonamide of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acute verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en deze treden meestal op binnen enkele uren tot weken na de opstart van het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling bestaat erin om inname van het geneesmiddel zo snel mogelijk stop te zetten. Snelle medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de intra-oculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan een voorgeschiedenis van sulfonamide of penicilline-allergie omvatten.

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder ‘acute respiratory distress’-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met Zofil HCTZ te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Overige :

Bij patiënten met of zonder allergie of astma bronchiale in de anamnese kunnen zich overgevoelighedsreacties voordoen.

Gevalen van fotosensibiliteitsreacties werden gerapporteerd met thiazide diuretica (zie rubriek 4.8). Als er fotosensibiliteitsreacties optreden tijdens de behandeling, is het aanbevolen om de behandeling stop te zetten. Als het noodzakelijk wordt geacht om de behandeling opnieuw toe te dienen, is het aanbevolen om de blootgestelde zones te beschermen tegen de zon of tegen kunstmatig UVA-licht.

COMBINATIE ZOFENOPRIL / HYDROCHLOORTHIAZIDE

Behalve met de waarschuwingen voor de afzonderlijke bestanddelen, moet rekening worden gehouden met:

Zwangerschap :

Gebruik van Zofil HCTZ wordt niet aangeraden tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Patiënten met nierinsufficiëntie :

Wegens de effecten van zofenopril en hydrochloorthiazide bij patiënten met een verminderde nierfunctie, mag Zofil HCTZ niet worden toegediend aan patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 45 ml/min).

Kans op hypokaliëmie :

Bij combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum blijft de kans op hypokaliëmie bestaan. Het serumkalium moet daarom geregeld worden gecontroleerd.

Galactose-intolerantie, Lapp lactase deficiëntie, glucose-galactose malabsorptie :

Dit product bevat lactose. Patiënten met zeldzame aangeboren problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactasetekort of malabsorptie van glucose-galactose mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

ZOFENOPRIL

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen die serumkalium verhogen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met zofenopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van zofenopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van zofenopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik vereist voorzorgen

Diuretica (thiaziden of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan in het begin van behandeling met zofenopril tot volumedepletie en een verhoogde kans op hypotensie leiden (zie rubriek 4.4). Dit bloeddrukverlagend effect kan worden verminderd door het diureticumgebruik te stoppen, door het volume of de zoutinname te verhogen, of door een behandeling met zofenopril laag gedoseerd te beginnen.

Geneesmiddelen met een anesthetische werking

ACE-remmers kunnen het bloeddrukverlagend effect van sommige middelen met een anesthetische werking versterken.

Narcotica / Tricyclische antidepressiva / Antipsychotica / Barbituraten

Er kan zich orthostatische hypotensie voordoen.

Andere antihypertensiva (b.v. β -blokkers, α -blokkers, calciumantagonisten)

Een additief hypotensief effect of potentiëring kan optreden. Voorzichtigheid is geboden bij behandeling met nitroglycerine, andere nitraten, of andere vaatverwijdende stoffen.

Cimetidine

Kan de kans op een bloeddrukverlagend effect versterken.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine.

Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine.

Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Allopurinol, procainamide, systemische corticosteroiden, cytostatica of immunosuppressiva

Verhoogde kans op overgevoeligheidsreacties bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers. Gegevens over andere ACE-remmers geven een verhoogde kans op leukopenie aan bij gecombineerd gebruik.

Antidiabetica

In zeldzame gevallen kunnen ACE-remmers bij diabetespatiënten het bloedglucoseverlagend effect van insuline en orale antidiabetica, b.v. sulfonylureumderivaten, versterken. Wanneer dat het geval is, kan het nodig zijn tijdens gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer, de dosis van het antidiabeticum te verlagen.

Hemodialyse met high-flux dialysemembranen

Verhoogde kans op anafylactoïde reacties bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers.

Sympathicomimetica

Kunnen het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers verminderen. Om na te gaan of het gewenste effect wordt verkregen, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd.

Antacida

Verminderen de biologische beschikbaarheid van ACE-remmers.

Voedsel

Kan de absorptiesnelheid, maar niet de mate waarin zofenopril wordt geabsorbeerd, verminderen.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen van vasodilatatie zoals blozen, nausea, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) na injecteerbaar goud (bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) zijn vaker gerapporteerd bij patiënten die een behandeling met ACE-remmers kregen.

Aanvullende informatie

CYP-enzymen

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de interactie van zofenopril met andere werkzame stoffen die door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd. Tijdens stofwisselingsstudies in vitro met zofenopril zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor mogelijke interacties met werkzame stoffen die door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Gelijktijdig gebruik vereist voorzorgen

Harsen, b.v. cholestyramine en colestipol

In aanwezigheid van anionenuitwisselende harsen vermindert de absorptie van hydrochloorthiazide. Een enkelvoudige dosis cholestyramine of colestipol bindt hydrochloorthiazide en vermindert de absorptie uit het maagdarmkanaal met resp. 85% en 43%. Sulfonamidediuretica moeten tenminste één uur vóór, of vier tot zes uur na deze geneesmiddelen worden ingenomen.

Corticosteroiden, ACTH, amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, prikkelende laxeremiddelen

Elektrolytendepletie kan worden versterkt; bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide kan vooral hypokaliëmie optreden.

Calciumzouten

Bij gelijktijdige toediening met thiazidediuretica kan het serumcalcium stijgen als gevolg van verminderde uitscheiding.

Hartglycosiden

Door thiaziden veroorzaakte hypokaliëmie of hypomagnesiëmie verhoogt de kans op door digitalis geïnduceerde hartritmestoornissen.

Geneesmiddelen die torsade de pointes kunnen veroorzaken

Vanwege de kans op hypokaliëmie dient hydrochloorthiazide zeer voorzichtig te worden gecombineerd met geneesmiddelen die tot torsade de pointes kunnen leiden, zoals sommige anti-arrhythmica, sommige antipsychotica, en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij torsade de pointes kunnen veroorzaken.

Bloeddrukverhogende amines (zoals adrenaline)

Mogelijk verzwakt de respons op bloeddrukverhogende amines, maar niet in die mate dat gecombineerd gebruik met hydrochloorthiazide moet worden uitgesloten.

Skeletspierslappers van het niet-depolariserende type (zoals tubocurarine)

Bij combinatie met hydrochloorthiazide wordt de reactie op de spierslapper mogelijk versterkt.

Amantadine

Thiaziden kunnen de kans op bijwerkingen van amantadine vergroten.

Geneesmiddelen tegen jicht (probenecid, sulfinpyrazon, allopurinol)

Omdat door hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan stijgen, moet de dosis van uricosurische middelen mogelijk worden aangepast. De dosis van probenecid of sulfinpyrazon moet wellicht worden verhoogd. Gelijktijdige toediening van thiazidediuretica kan leiden tot een verhoogde incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol.

Aanvullende informatie

Beïnvloeding van laboratoriumtests

Door hun effect op de calciumstofwisseling kunnen thiaziden de uitslagen van onderzoek naar de bijnierschilddrievoudigheid mogelijk verstoren.

COMBINATIE ZOFENOPRIL / HYDROCHLOORTHIAZIDE

Behalve met interacties met de afzonderlijke bestanddelen moet rekening worden gehouden met:

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Lithium

Gelijktijdig gebruik met thiazidediuretica kan de kans op lithiumtoxiciteit vergroten, en de reeds verhoogde kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verder vergroten.

Daarom wordt gebruik van Zofil HCTZ in combinatie met lithium niet aangeraden, en dienen de lithiumspiegels nauwgezet te worden gevolgd als combinatie werkelijk nodig mocht zijn.

Klinische chemie

Thiaziden kunnen het serum-PBI (*Protein Bound Iodine*) verlagen zonder dat dit tot verschijnselen van een gestoorde schildklierfunctie leidt.

Gelijktijdig gebruik vereist voorzorgen

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (acetylsalicylzuur, $\geq 3\text{g/dag}$ inbegrepen)

Gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) kan het antihypertensieve effect van ACE-remmers en diuretica afzwakken. Bovendien is beschreven dat NSAID's en ACE-remmers een additief effect hebben op de stijging van serumkalium, terwijl de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn in principe reversibel, en doen zich vooral voor bij patiënten met een reeds verminderde nierfunctie. In zeldzame gevallen kan zich acuut nierfalen voordoen, vooral bij patiënten met een slechte nierfunctie, zoals ouderen of gedehydrateerde mensen.

Alcohol

Versterkt het bloeddrukverlagend effect van ACE-remmers en hydrochloorthiazide.

Trimethoprim

Gelijktijdige toediening van ACE-remmers en thiaziden met trimethoprim verhoogt de kans op hyperkaliëmie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Zofenopril en HCTZ

Gezien de effecten van de individuele componenten in dit combinatieproduct op de zwangerschap, wordt het gebruik van Zofil HCTZ niet aanbevolen gedurende het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van Zofil HCTZ is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Zofenopril

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

De epidemiologische bewijzen betreffende het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn niet overtuigend. Een kleine toename van het risico kan evenwel niet worden uitgesloten. Tenzij verdere behandeling met ACE-remmers essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve antihypertensiva waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en eventueel moet een andere behandeling worden gestart.

Blootstelling aan een behandeling met ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). (Zie rubriek 5.3). Mocht er blootstelling aan ACE-remmers plaatsvinden tijdens het tweede trimester van de zwangerschap, dan wordt een echografie aanbevolen voor controle van de nierfunctie en de schedel.

Zuigelingen van moeders die ACE-remmers hebben ingenomen, moeten strikt worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire

perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.

Hydrochloorthiazide mag niet worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

Borstvoeding

Aangezien er geen informatie is over het gebruik van Zofil HCTZ tijdens de periode van borstvoeding, wordt Zofil HCTZ niet aanbevolen en gaat de voorkeur uit naar andere behandelingen met een beter bewezen veiligheidsprofiel tijdens de periode van borstvoeding, vooral bij het voeden van een pasgeborene of een premature zuigeling.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. In hoge doses veroorzaken thiazides intense diurese wat de melkproductie kan remmen. Het gebruik van Zofil HCTZ tijdens de borstvoeding wordt afgeraden. Als Zofil HCTZ gebruikt wordt tijdens de periode van borstvoeding, moet de dosis zo laag mogelijk gehouden worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wanneer men voertuigen bestuurt of machines bedient moet men rekening houden met de kans op sufheid, duizeligheid of vermoeidheid.

4.8 Bijwerkingen

In gecontroleerde klinische proeven bij 597 gerandomiseerde patiënten aan wie zofenopril plus hydrochloorthiazide werd toegediend, zijn geen bijwerkingen waargenomen typisch voor dit combinatiepreparaat. De bijwerkingen bleven beperkt tot deze die eerder met zofenopril calcium of hydrochloorthiazide werden gemeld. De incidentie van bijwerkingen vertoonde geen verband met het geslacht of de leeftijd van de patiënten.

De bijwerkingen worden in een tabel weergegeven

De volgende tabel toont alle bijwerkingen die tijdens klinisch onderzoek zijn gemeld, als ten minste waarschijnlijk of mogelijk verband houdend met de behandeling met zofenopril/hydrochloorthiazide 30/12,5. Ze zijn ingedeeld per orgaanstelsel en volgens frequentie, gebaseerd op de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$)

MedDRA	Bijwerking	Frequentie
Systeem Orgaan Klasse		
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties	Soms
	Bronchitis	Soms
	Faryngitis	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercholesterolemie	Soms
	Hyperglykemie	Soms

Samenvatting van de Productkenmerken

	Hyperlipidemie	Soms
	Hypokaliëmie	Soms
	Hyperkaliëmie	Soms
	Hyperurikemie	Soms
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
	Slaperigheid	Soms
	Syncope	Soms
	Hypertonie	Soms
Hartaandoeningen	Angina pectoris	Soms
	Boezemfibrillatie	Soms
	Myocardinfarct	Soms
	Hartkloppingen	Soms
Bloedvataandoeningen	Plotselinge roodkleuring van het gezicht	Soms
	Hypotensie	Soms
	Hypertensie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Dyspneu	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Soms
	Dyspepsie	Soms
	Gastritis	Soms
	Gingivitis	Soms
	Droge mond	Soms
	Abdominale pijn	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Angio-oedeem	Soms
	Psoriasis	Soms
	Acne	Soms
	Droge huid	Soms
	Pruritus	Soms
	Urticaria	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	Soms

Nier- en urinewegaandoeningen	Poly-urie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Soms
	Grieperigheid	Soms
	Perifeer oedeem	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectiestoornissen	Soms
Onderzoeken	Verhoogd creatininegehalte	Soms
	Abnormale uitslagen van leverfunctieonderzoek	Soms

Bijkomende informatie over de afzonderlijke bestanddelen

Tijdens behandeling met Zofil HCTZ kunnen zich bijwerkingen voordoen waarvan bekend is dat ze kunnen optreden indien elk bestanddeel als monotherapie wordt gegeven:

ZOFENOPRIL

De meest voorkomende bijwerkingen die typisch zijn voor ACE-remmers en die voorkwamen in klinische proeven bij patiënten die zofenopril kregen toegediend, waren:

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak
	Asthenie	Soms

De volgende bijwerkingen zijn gezien tijdens behandeling met ACE-remmers:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bij enkele patiënten kan agranulocytose en pancytopenie voorkomen. Verder is hemolytische anemie bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie beschreven.

Endocriene aandoeningen

Niet bekend: ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: hypoglykemie

Psychische stoornissen

Zelden: depressie, stemmingswisselingen, slaapstoornissen, verwardheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: paresthesie, dysgeusie, evenwichtsstoornissen.

Oogaandoeningen

Zelden: wazig zicht.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: tinnitus.

Hartaandoeningen

In associatie met hypotensie zijn voor ACE-remmers individuele gevallen gemeld van tachycardie, hartkloppingen, aritmieën, angina pectoris, myocardinfarct.

Bloedvataandoeningen

Na het begin van de behandeling of verhoging van de dosering heeft zich ernstige hypotensie voorgedaan. Dit gebeurt vooral bij bepaalde risicogroepen (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). In associatie met hypotensie, symptomen zoals duizeligheid, gevoel van zwakte, visusstoornissen, in zeldzame gevallen met bewustzijnsverlies (syncope).

Zelden is plotselinge roodkleuring van het gezicht gemeld.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

In zeldzame gevallen zijn dyspnoe, sinusitis, rhinitis, glossitis, bronchitis en bronchospasmen gemeld. ACE-remmers zijn in verband gebracht met het optreden van angio-oedeem in een kleine subgroep van patiënten, waarbij het gezicht en de oropharyngeale weefsels betrokken waren.

In enkele gevallen heeft angio-oedeem van de bovenste luchtwegen tot fatale luchtwegobstructie geleid.

Maagdarmstelselaandoeningen

Af en toe kunnen buikpijn, diarree, obstipatie en een droge mond voorkomen.

Individuele gevallen van pancreatitis en ileus tijdens het gebruik van ACE-remmers zijn beschreven.

Zeer zelden angio-oedeem van de dunne darm.

Lever- en galaandoeningen

Individuele gevallen van cholestatische geelzucht en hepatitis tijdens het gebruik van ACE-remmers zijn beschreven.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Af en toe doen zich allergische reacties en overgevoeligheidsreacties voor in de vorm van pruritus, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische necrolyse van de epidermis, psoriasis-achtige efflorescenties, alopecie. Dit kan gepaard gaan met koorts, spierpijn, gewrichtspijn, eosinofilie en/of verhoogde ANA-titers.

Zelden is sterk transpireren gemeld.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Af en toe komt myalgie voor.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie kan zich voordoen of kan worden versterkt. Acut nierfalen is beschreven (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Zelden doen zich mictiestoornissen voor.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden: perifeer oedeem en pijn op de borst.

Onderzoeken

Stijgingen van het ureum- en creatininegehalte in bloed, reversibel na staken van de toediening, kunnen voorkomen, voornamelijk in geval van nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen en renovasculaire hypertensie.

Bij enkele patiënten werden daling van hemoglobine, hematocriet, bloedplaatjes en witte bloedplaatjes gemeld.

Ook stijgingen van de serumspiegels van leverenzymen en bilirubine zijn gemeld.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

De bijwerkingen die gerapporteerd werden bij het gebruik van hydrochloorthiazide alleen omvatten:

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Frequentie 'niet bekend': niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Leukopenie, neutropenie, agranulocytose, thrombocytopenie, aplastische anemie, hemolytische anemie, beenmerginsufficiëntie.

Immuunsysteemaandoeningen

Anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Anorexie, dehydratie, jicht, diabetes mellitus, metabole alkalose, hyperuricemie, elektrolytenstoornissen (waaronder hyponatriëmie, hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, hypochloremie, hypercalcemie), hyperglykemie, hyperamylasemie.

Psychische stoornissen

Apathie, verwarde toestand, depressie, zenuwachtigheid, rusteloosheid, slaapstoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen

Convulsies, verminderd bewustzijnsniveau, coma, hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, parese.

Oogaandoeningen

Frequentie 'niet bekend': Choroidale effusie, acute myopie, acut nauwe-kamerhoekglaucoom.

Xanthopsie, wazig zicht, myopie (verergerd), verminderde traanvorming.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Vertigo.

Hartaandoeningen

Hartaritmieën, palpitaties.

Bloedvataandoeningen

Orthostatische hypotensie, thrombose, embolie, shock

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Pneumonie, interstitiële longziekte, longoedeem.

Frequentie zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen

Droge mond, misselijkheid, braken, last van de maag, diarree, constipatie, buikpijn, paralytische ileus, flatulentie, sialoadenitis, pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Cholestatische geelzucht, cholecystitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Pruritus, purpura, urticaria, fotosensibiliteitsreactie, rash, cutane lupus erythematosus, necrotiserende vasculitis, toxische epidermale necrolyse.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Spierspasmen, myalgie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierfunctiestoornissen, acute nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, glycosurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Asthenie, pyrexie, vermoeidheid, dorst.

Onderzoeken

Veranderingen in het electrocardiogram, gestegen cholesterolspiegels, gestegen triglyceridenspiegels.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Verschijnselen van overdosering zijn ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, elektrolytenafwijkingen en nierfalen.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. Patiënten die een overdosis hebben gebruikt moeten streng worden bewaakt, bij voorkeur op een intensieve zorgen afdeling. De serumelektrolyten en het creatinine moeten regelmatig worden bepaald. De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de symptomen. Als de overdosis recent is ingenomen kan men maatregelen nemen om absorptie te voorkomen, zoals maagspoeling en toediening van adsorberende middelen en natriumsulfaat. Wanneer zich hypotensie voordoet moet de patiënt in shockhouding worden gelegd, en moet verstandig gebruik van volumevergroeters en/of behandeling met angiotensine II worden overwogen. Bradycardie of sterke vagusreacties moeten worden behandeld met atropine. Het gebruik van een pacemaker kan worden overwogen. ACE-remmers kunnen uit de circulatie

worden verwijderd door hemodialyse. Het gebruik van high-flux polyacrylonitrilmembranen moet worden vermeden.

Overdosering met hydrochloorthiazide gaat gepaard met elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. De meest voorkomende tekenen en symptomen van overdosering zijn nausea en slaperigheid. Hypokaliëmie kan leiden tot spierspasmen en/of hartritmestoornissen versterken, die verband houden met gelijktijdig gebruik van digitalisglycosiden of bepaalde antiarrhythmica.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en diuretica

ATC-code: C09B A 15

COMBINATIE ZOFENOPRIL EN HYDROCHLOORTHIAZIDE

Zofil HCTZ is een combinatieproduct met een vaste dosis zofenopril, een remmer van het “angiotensine converterend enzym” (ACE) en hydrochloorthiazide, een thiazidediureticum. Beide bestanddelen werken complementair en hebben een additieve antihypertensieve werking.

Zofenopril is een sulfhydryl ACE-remmer en blokkeert het enzym dat de omzetting van angiotensine I naar het vasoconstrictor peptide angiotensine II katalyseert, wat leidt tot een verminderde vasopressorische werking en een verminderde afscheiding van aldosteron. Deze laatste vermindering leidt tot een toename van de kaliumconcentratie in het serum en tot verlies van natrium en vocht. Het wegvallen van de negatieve feedback van angiotensine II op de renineafscheiding zorgt voor een hogere renineactiviteit in het plasma. Het mechanisme waarmee zofenopril de bloeddruk verlaagt, berust vermoedelijk voornamelijk op onderdrukking van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem. ACE is identiek met kininase II, een enzym dat bradykinine afbreekt, een krachtig vaatverwijdend peptide dat een rol lijkt te spelen in het therapeutisch effect van ACE-remmers.

Hydrochloorthiazide is een diureticum en een antihypertensivum. Het beïnvloedt het distaal renaal tubulair mechanisme van de elektrolytenreabsorptie. Hydrochloorthiazide verhoogt de uitscheiding van natrium en chloride in ongeveer gelijke hoeveelheden. Natriurese kan gepaard gaan met licht verlies van kalium en bicarbonaat. Vermoedelijk door blokkering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem draagt gelijktijdige toediening van zofenopril bij tot een omkering van het kaliumverlies door deze diuretica. Met hydrochloorthiazide begint de diurese binnen de 2 uur, bereikt een piek na ongeveer 4 uur en duurt ongeveer 6 tot 12 uur.

Andere informatie:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige

farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Niet-melanome huidkanker: op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Één onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ($\geq 50\ 000$ mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ($\sim 25\ 000$ mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ($\sim 100\ 000$ mg) (zie ook rubriek 4.4).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van zofenopril en hydrochloorthiazide heeft weinig of geen invloed op de biologische beschikbaarheid van elk van beide werkzame bestanddelen. De combinatietablet is bio-equivalent aan de gelijktijdige toediening van de afzonderlijke werkzame stoffen.

ZOFENOPRIL

Zofenopril is een pro-drug; de actieve remmer is de vrije sulphydrylverbinding zofenopriilaat, die wordt gevormd door hydrolyse van de thio-ester.

Absorptie

Zofenopril wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd, en wordt vrijwel volledig omgezet in zofenopriilaat, waarvan de maximale bloedspiegels 1,5 uur na een orale dosis zofenopril worden bereikt. De kinetiek na eenmalige toediening verloopt lineair voor doses tussen 10 en 80 mg zofenopril en na toediening van 15 - 60 mg zofenopril gedurende 3 weken doet zich geen accumulatie voor. De aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal vermindert de snelheid maar niet de mate van absorptie en de AUC's van zofenopriilaat in nuchtere toestand en na het gebruik van voedsel zijn vrijwel identiek.

Distributie

Ongeveer 88% van de ex-vivo gemeten circulerende radioactiviteit na toediening van een radioactief gelabelde dosis zofenopril wordt aan plasma-eiwit gebonden; het steady state verdelingsvolume is 96 liter.

Biotransformatie

In menselijke urine zijn na inname van een radioactief gelabelde dosis zofenopril acht metaboliëten geïdentificeerd, die met elkaar 76% van de radioactiviteit in de urine uitmaken. De belangrijkste

metaboliet is zofenoprilaat (22%), dat langs verschillende wegen wordt gemetaboliseerd, onder andere door glucuronideconjugatie (17%), cyclisatie en glucuronideconjugatie (13%), cysteïneconjugatie (9%) en S-methylering van de thiolgroep (8%).

Eliminatie

Intraveneus toegediend radioactief gelabeld zofenoprilaat wordt in de urine (76%) en in de faeces (16%) uitgescheiden, terwijl na een orale dosis radioactief gelabeld zofenopril respectievelijk 69% en 26% van de radioactiviteit in urine en faeces wordt teruggevonden; dit wijst erop dat de eliminatie langs twee routes verloopt (nieren en lever). Na orale toediening van zofenopril is de halfwaardetijd van zofenoprilaat 5,5 uur en de totale lichaamsklaring 1300 ml/min.

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Farmacokinetiek bij oudere personen

Bij oudere personen is geen dosisaanpassing nodig als de nierfunctie normaal is.

Farmacokinetiek bij nierfunctiestoornissen

Uit vergelijking van de essentiële farmacokinetische parameters van zofenoprilaat, bepaald na orale toediening van radioactief gelabeld zofenopril, blijkt dat patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring > 45 en < 90 ml/min) zofenopril even snel uitscheiden als gezonde personen (creatinineklaring > 90 ml/min).

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (7- 44 ml/min), is de eliminatiesnelheid ongeveer 50% van de normale snelheid.

Bij patiënten met een nierziekte in een eindstadium, die met hemodialyse en peritoneaaldialyse worden behandeld, is de eliminatiesnelheid verminderd tot 25% van de normale snelheid.

Farmacokinetiek bij leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis die een eenmalige dosis radioactief gelabeld zofenopril kregen waren de C_{max} - en t_{max} -waarden voor zofenoprilaat vergelijkbaar met die bij gezonde personen. De AUC-waarden bij patiënten met cirrose waren echter ongeveer tweemaal hoger dan normaal, wat aangeeft dat de aanvangsdosering van zofenopril voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis de helft moet zijn van de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie.

Over de farmacokinetiek van zofenopril en zofenoprilaat bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zijn geen gegevens bekend. Daarom is zofenopril bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

HYDROCHLOORTHIAZIDE

Absorptie

Hydrochloorthiazide wordt goed geabsorbeerd (65 tot 75 %) na orale toediening. De plasmaconcentraties staan in lineair verband met de toegediende dosis. De absorptie van hydrochloorthiazide is afhankelijk van de duur van de darmtransit en is hoger wanneer de darmtransit langzaam is, bijvoorbeeld bij toediening met voedsel. Wanneer de plasmaspiegels gedurende minstens 24 uur werden gevolgd, werd een halfwaardetijd waargenomen tussen 5,6 en 14,8 uur en werden plasmapijken waargenomen binnen 1 en 5 uur na toediening.

Distributie

De thiaziden worden aanzienlijk verspreid in de lichaamsvloeistoffen en worden in grote mate (92%) aan de plasmaproteïnen gebonden, vooral albumine, waarbij de gesubstitueerde moleculen het sterkst worden gebonden. Dit resulteert in een lagere renale klaring dan de vroegere verbindingen en een langer durende werking. Er is geen verband aangetoond tussen de plasmaspiegels van hydrochloorthiazide en de mate van bloeddrukverlaging.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt hoofdzakelijk via de nieren uitgescheiden. Het meeste thiazide wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden en meer dan 95% hydrochloorthiazide komt ongewijzigd in de urine binnen 3-6 uur na een orale dosis. Bij patiënten met een nierziekte zijn de plasmaconcentraties van hydrochloorthiazide verhoogd en is de halfwaardetijd verlengd. Hydrochloorthiazide passeert de placentabarière maar niet de bloed-hersenbarrière.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In studies naar de acute toxiciteit, de toxiciteit bij herhaald gebruik en de genotoxiciteit, zijn voor de vaste combinatie zofenopril/hydrochloorthiazide geen speciale risico's bij gebruik door de mens vastgesteld.

De voortplantingstoxiciteit van de combinatie is bestudeerd bij ratten en konijnen, en zofenopril en hydrochloorthiazide bleken niet teratogeen te zijn. Bij zwangere ratten en konijnen verhoogde de combinatie de maternale toxiciteit teweeggebracht door zofenopril alleen echter aanzienlijk.

Met de combinatie zofenopril/ hydrochloorthiazide zijn geen carcinogeniciteitsstudies gedaan.

Carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten met uitsluitend zofenopril leverden geen aanwijzingen op voor carcinogeniciteit.

Niet-klinische gegevens van hydrochloorthiazide duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Hypromellose

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Magnesiumstearaat

Omhulling:

Opadry Pink 02B24436 samengesteld uit:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol 400

Rood ijzeroxide (E172)

Macrogol 6000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVDC gecoate PVC/aluminium blisterverpakking.
14, 28, 30, 50, 56, 90 of 100 filmomhulde tabletten/verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30935

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 april 2005
Datum van laatste verlenging: 18 februari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 december 2021