

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zofénopril calcique 30,00 mg

Hydrochlorothiazide 12,50 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire: chaque comprimé pelliculé contient 56.20 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rouge pâle, rond, légèrement biconvexe, portant une barre de cassure sur une des faces.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

Cette association à dose fixe est indiquée chez les patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée avec le Zofénopril seul.

4.2. Posologie et mode d'administration

Cas général

ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé doit être utilisé à raison d'une seule prise par jour au moment ou en dehors des repas.

Il est recommandé, avant de passer à l'association à dose fixe, d'augmenter progressivement les doses des deux composants individuellement (c'est à dire le zofénopril et l'hydrochlorothiazide).

Si cela s'avère utile d'un point de vue clinique, il pourra être envisagé de passer directement d'un traitement en monothérapie à l'association fixe.

En cas de difficulté à avaler des comprimés, les comprimés pourront être fractionnés en deux et chaque moitié avalée l'une après l'autre au moment prescrit.

Adultes (de 18 à 65 ans)

Patients ne présentant pas de déplétion hydrosodée

La posologie habituelle efficace est de un comprimé par jour.

Patients susceptibles d'avoir une déplétion hydrosodée

L'emploi de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandé.

Sujets âgés (au-dessus de 65 ans)

Chez le sujet âgé présentant une clairance de la créatinine normale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Chez le sujet âgé présentant une clairance de la créatinine réduite (inférieure à 45 mL/min), l'emploi de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandé.

La clairance de la créatinine peut être calculée à partir des taux de la créatinine sérique à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault:

$$\text{ClCr (mL/min)} = \frac{[(140 - \text{age}) * \text{poids (Kg)}]}{72 * \text{Cr sérique (mg/dL)}}$$

La méthode de calcul indiquée ci-dessus permet de calculer la clairance de la créatinine chez l'homme. Chez la femme, la valeur obtenue doit être multipliée par 0,85.

Population pédiatrique (moins de 18 ans)

La sécurité et l'efficacité de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'ont pas été évaluées chez les enfants et les adolescents.

En conséquence, son emploi n'est pas recommandé.

Insuffisants rénaux et patients dialysés

Les patients hypertendus, présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 45 mL/min), pourront être traités avec la même posologie. Le schéma d'administration quotidien en une prise par jour pourra être conservé.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 45 mL/min), son emploi n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Chez les patients hypertendus sous dialyse, l'utilisation de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandée.

Insuffisants hépatiques

Chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, chez lesquels la dose de 30 mg de Zofénopril seul a été atteinte, le même schéma posologique que celui utilisé chez des patients présentant une fonction hépatique normale, peut être utilisé.

ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé est contre-indiqué chez les patients hypertendus présentant une insuffisance hépatique sévère.

4.3. Contre-indications

- Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Hypersensibilité au zofénopril ou à tout autre IEC.
- Hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide ou à tout autre sulfamide.
- Hypersensibilité à l'un des excipients.
- Antécédent d'œdème de Quincke associé à la prise d'un traitement par un IEC.
- Œdème angioneurotique héréditaire/idiopathique.
- Atteinte hépatique sévère.
- Atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Sténose bilatérale de l'artère rénale ou sténose unilatérale de l'artère rénale en cas de rein unique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ZOFENOPRIL

Hypotension :

Comme avec les autres IEC et diurétiques, ZOPRAZIDE peut provoquer une chute importante de la pression artérielle, notamment après la première dose, même si la survenue d'une hypotension symptomatique est rare chez les patients atteints d'hypertension non compliquée.

Elle est davantage susceptible de se produire dans les cas suivants: chez des patients ayant présenté une déplétion hydrosodée lors d'un traitement par des diurétiques, régime hyposodé, dialyse, diarrhée ou vomissements, ou chez des patients ayant une hypertension sévère rénine-dépendante (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.8)

En cas d'insuffisance cardiaque, accompagnée ou non d'insuffisance rénale, des cas d'hypotension symptomatique ont été observés. Ils sont plus fréquents en cas d'insuffisance cardiaque sévère lié à l'utilisation de fortes doses de diurétiques de l'anse, à la présence d'hyponatrémie ou d'insuffisance rénale fonctionnelle.

Chez les patients présentant un risque accru d'hypotension symptomatique, le traitement devra être débuté sous contrôle médical, de préférence en milieu hospitalier, avec des doses plus faibles et l'augmentation progressive de la posologie devra être effectuée prudemment. Le traitement diurétique devra, si possible, être temporairement interrompu lors de l'instauration du traitement par ZOPRAZIDE.

Cette recommandation vaut également pour les patients souffrant d'angine de poitrine ou de pathologies vasculaires cérébrales chez lesquels une chute excessive de la pression artérielle peut déclencher un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Si une hypotension survient, le patient doit être allongé sur le dos. Une correction de la déplétion volémique avec un soluté isotonique de chlorure de sodium par voie intraveineuse peut s'avérer nécessaire. Une hypotension survenant dès l'instauration du traitement (première dose) n'exclut pas une adaptation posologique ultérieure, à doses progressives, effectuée prudemment avec chacun des principes actifs du médicament, une fois que l'incident a été traité.

Hypertension rénovasculaire :

Chez les patients souffrant d'une sténose bilatérale de l'artère rénale ou de sténose de l'artère rénale en cas de rein unique, il existe un risque accru d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale lors d'un traitement avec des IEC. Le traitement concomitant avec des diurétiques peut être un facteur aggravant. L'insuffisance rénale peut survenir même si les valeurs de la créatinine sont très peu modifiées et ce, même chez des patients souffrant de sténose unilatérale de l'artère rénale.

Chez ces patients, le traitement devra être instauré sous surveillance médicale étroite, avec des doses faibles, une titration prudente et un suivi de la fonction rénale.

Insuffisance rénale :

Une surveillance étroite de la fonction rénale au cours du traitement sera effectuée, si elle s'avère nécessaire. Une insuffisance rénale liée aux IEC a été observée, principalement chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère ou de pathologies rénales sous-jacentes y compris une sténose de l'artère rénale. Chez quelques patients chez lesquels aucune pathologie rénale n'était préalablement connue, une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine ont été observées, particulièrement lors de l'administration concomitante de diurétiques. Une diminution de la posologie de chacun des principes actifs peut s'avérer nécessaire. Il est recommandé de surveiller attentivement la fonction rénale pendant les premières semaines du traitement.

Dialyse :

Chez les patients traités par les IEC et qui sont dialysés avec des membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile (par exemple AN 69), des réactions anaphylactoïdes telles que gonflement facial, bouffées vasomotrices, hypotension et dyspnée peuvent survenir quelques minutes après le début de l'hémodialyse. Il est recommandé d'utiliser une autre membrane de dialyse ou un autre hypotenseur.

L'efficacité et la tolérance du zofénopril dans l'infarctus du myocarde chez des patients hémodialysés n'a pas été établie. Par conséquent, le zofénopril ne devra pas être utilisé chez ces patients.

Aphérèse de LDL :

Les patients traités avec des IEC et soumis à une aphérèse de LDL avec du dextran sulfate peuvent réagir en développant des réactions anaphylactoïdes similaires à celles des patients sous hémodialyse utilisant des membranes de haute perméabilité (voir ci-dessus). Chez ces patients, il est recommandé d'utiliser un antihypertenseur d'une autre classe.

Réactions anaphylactiques au cours d'une désensibilisation ou après une piqûre d'insecte :

Dans de rares cas, des réactions anaphylactoïdes mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir chez des patients traités avec un IEC lors d'un traitement de désensibilisation (par exemple venin d'hyménoptère) ou après une piqûre d'insecte. Chez ces mêmes patients, ces réactions ont été évitées lorsque les IEC ont été arrêtés temporairement mais elles sont réapparues en cas de ré-administration accidentelle de ces médicaments.

La prudence s'impose donc chez des patients traités par un IEC et soumis à ce type de traitement de désensibilisation.

Transplantation rénale :

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé chez des patients ayant subi une transplantation rénale récente. Son utilisation chez les transplantés rénaux n'est donc pas recommandée.

Aldostéronisme primaire :

Les patients atteints d'aldostéronisme primaire ne répondent habituellement pas à un traitement par des antihypertenseurs agissant via le système rénine-angiotensine. L'utilisation de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est donc pas recommandée.

Œdème de Quincke :

Sous traitement avec les IEC, en particulier au cours des premières semaines de traitement, un angio-œdème du visage, des membres, des lèvres, des muqueuses, de la langue, de la glotte et/ou du larynx peut survenir. Dans de rares cas cependant, des angio-œdèmes sévères peuvent survenir après un traitement à long terme avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le traitement par les IEC doit être immédiatement interrompu et remplacé par un antihypertenseur appartenant à une autre classe pharmacologique.

Un angio-œdème de la langue, de la glotte ou du larynx peut être mortel. Le traitement d'urgence doit au moins comprendre l'administration immédiate par voie sous-cutanée d'une solution d'adrénaline à 1/1000 (0,3 à 0,5 mL) ou l'administration intraveineuse lente d'adrénaline à 1 mg/mL (à diluer selon les instructions) sous surveillance ECG et de la pression artérielle. Le patient doit être hospitalisé et placé en observation pendant au moins 12 à 24 heures et il ne doit pas sortir de l'hôpital avant la disparition complète des symptômes.

Même en cas de gonflement isolé de la langue sans détresse respiratoire, les patients peuvent devoir être placés en observation car le traitement par antihistaminiques et corticoïdes peut ne pas être suffisant.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont responsables d'un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients noirs que chez les autres.

Les patients avec un antécédent d'angio-œdème non lié à un traitement par des IEC peuvent présenter un risque accru d'angio-œdème lorsqu'ils reçoivent un traitement par des IEC (voir rubrique 4.3).

Toux :

Pendant le traitement avec des IEC, une toux sèche non productive peut survenir. Elle disparaît après l'arrêt du traitement. La toux induite par les IEC doit être prise en compte lors de l'établissement d'un diagnostic différentiel de toux.

Insuffisance hépatique :

Dans de rares cas, les IEC ont été associés à un syndrome qui débute par un ictère cholestatique et qui évolue jusqu'à la nécrose hépatique fulminante et parfois la mort. Le mécanisme sous-jacent à ce syndrome n'est pas connu. Les patients recevant des IEC et développant un ictère ou une élévation marquée des enzymes hépatiques devront interrompre ce traitement et être suivis en conséquence.

Hyperkaliémie :

Au cours d'un traitement par les IEC, une hyperkaliémie peut survenir. Cet effet est habituellement atténué par l'effet hypokaliémiant des diurétiques thiazidiques. Les patients atteints d'une insuffisance rénale, d'un diabète sucré ou ceux utilisant simultanément des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments potassiques ou des sels de substitution à base de sels de potassium ou les patients prenant des produits connus pour entraîner une élévation des taux de potassium sérique (par ex. l'héparine) risquent de développer une hyperkaliémie. Si l'utilisation concomitante de ces produits s'avère nécessaire, une surveillance régulière des taux de la kaliémie doit être effectuée (voir rubrique 4.5).

Chirurgie/Anesthésie :

Au cours d'opérations importantes ou au cours d'une anesthésie, les IEC peuvent entraîner une hypotension voire un choc hypotensif car ils peuvent bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatoire de rénine. Si l'arrêt préalable de l'IEC n'est pas possible, les volumes intravasculaires et plasmatiques devront être étroitement surveillés.

Sténose des valves aortique et mitrale/cardiomyopathie hypertrophique :

Les IEC doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant une sténose de la valve mitrale et des obstacles sur la voie d'éjection du ventricule gauche. Les IEC doivent être évités en cas de choc cardiogénique et d'obstruction hémodynamiquement significative.

Neutropénie/Agranulocytose :

Neutropénies/agranulocytoses, thrombopénies et anémies ont été rapportées chez des patients recevant des IEC. Le risque de développer une neutropénie semble lié à la posologie et dépendant de l'état clinique du patient. Il est rarement observé chez des patients ne présentant pas de complications, mais peut survenir chez des patients souffrant de troubles de la fonction rénale, en particulier lorsque sont associés des troubles vasculaires collagéniques tels que lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, et des traitements par des immunosuppresseurs, l'allopurinol ou le procainamide ou en cas d'association de ces facteurs aggravants. Certains de ces patients ont développé des affections graves qui, dans quelques cas, n'ont pas répondu à un traitement intensif par des antibiotiques.

Si le zofénopril est utilisé chez ce type de patients, il est conseillé d'effectuer une numération des globules blancs et de la formule leucocytaire avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines au cours des trois premiers mois de traitement avec le zofénopril et périodiquement par la suite. Pendant le traitement, les patients devront être informés de la nécessité de rapporter tout signe d'infection (par ex. maux de gorge, fièvre) et une numération de la formule leucocytaire doit être effectuée. Le zofénopril et les autres médicaments concomitants (voir rubrique 4.5) devront être arrêtés en cas de neutropénie suspectée ou avérée (neutrophiles inférieurs à 1000/mm³). Elle est réversible à l'arrêt de l'IEC.

Psoriasis :

Les IEC doivent être utilisés avec précaution chez les patients souffrant de psoriasis.

Protéinurie :

Elle peut survenir en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou lorsque les IEC sont utilisés à des doses relativement élevées. Chez les patients présentant des antécédents d'affection rénale, une évaluation des protéines doit être effectuée (bandelettes réactives sur la première urine du matin) avant le traitement puis périodiquement.

Patients diabétiques :

La glycémie doit être étroitement surveillée chez les patients diabétiques traités antérieurement avec des antidiabétiques oraux ou par l'insuline au cours du premier mois de traitement avec un IEC (voir rubrique 4.5)

Lithium :

L'association du lithium et de ZOPRAZIDE est généralement déconseillée (voir rubrique 4.5).

Origine ethnique :

Comme les autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le zofénopril peut avoir une moindre action antihypertensive chez les patients noirs que chez les autres.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sont responsables d'un taux plus élevé d'angio-œdèmes chez les patients noirs que chez les autres.

Grossesse :

Les IEC ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

HYDROCHLOROTHIAZIDE**Insuffisance rénale :**

Chez les patients présentant des affections rénales, les diurétiques thiazidiques peuvent provoquer une augmentation de l'urémie. Les effets cumulés de ce principe actif peuvent survenir chez des patients présentant une insuffisance rénale. En cas de survenue d'une insuffisance rénale évolutive, révélée par une augmentation de l'urémie, il conviendra de réévaluer le bien fondé du traitement, en envisageant un arrêt du diurétique.

Insuffisance hépatique :

Les diurétiques thiazidiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou une hépatopathie évolutive, étant donné que des modifications mineures de l'équilibre hydro-électrolytique peuvent précipiter le coma hépatique.

Effets métaboliques et endocriniens :

Un traitement avec des diurétiques thiazidiques est susceptible de diminuer la tolérance au glucose. Il peut être nécessaire d'adapter la posologie de l'insuline et des antidiabétiques oraux (voir rubrique 4.5). Un diabète sucré latent peut se révéler lors d'un traitement par des diurétiques thiazidiques.

Des augmentations des taux du cholestérol et des triglycérides ont été associées à un traitement avec des diurétiques thiazidiques. Un traitement par des diurétiques thiazidiques peut précipiter une hyperuricémie et/ou une goutte chez certains patients.

Déséquilibre électrolytique :

Comme chez tout patient recevant un traitement par des diurétiques, il convient d'effectuer un dosage des électrolytes sériques à intervalles appropriés.

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide peuvent entraîner des déséquilibres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique). Les signes d'alerte d'un déséquilibre hydro-électrolytique sont les suivants: sécheresse de la bouche, soif, faiblesse, léthargie, somnolence, agitation, douleurs musculaires ou crampes, fatigue musculaire, hypotension, oligurie, tachycardie et troubles gastro-intestinaux à type de nausées ou vomissements.

Bien qu'une hypokaliémie puisse survenir au cours d'un traitement avec des diurétiques thiazidiques, le traitement simultané avec le zofénopril peut diminuer l'hypokaliémie induite par le diurétique. Le risque d'hypokaliémie est plus important chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, chez les patients présentant une diurèse importante, chez ceux ayant pris par voie orale une quantité insuffisante d'électrolytes et chez les patients traités simultanément par des corticoïdes ou de l'ACTH (voir rubrique 4.5).

Une hyponatrémie de dilution peut survenir chez des patients présentant un œdème par temps chaud. La déplétion chlorée est habituellement légère et ne nécessite pas de traitement.

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer l'excrétion urinaire du calcium et entraîner une légère élévation transitoire de la calcémie, en l'absence de troubles connus du métabolisme calcique. Une hypercalcémie importante peut révéler une hyperparathyroïdie sous-jacente. Le traitement par diurétiques thiazidiques doit être interrompu avant d'effectuer les tests d'exploration de la fonction parathyroïdienne.

Il a été démontré que les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire du magnésium, pouvant conduire à une hypomagnésémie.

Lupus érythémateux :

Une exacerbation ou activation d'un lupus érythémateux disséminé a été rapportée lors d'un traitement avec des diurétiques thiazidiques.

Tests anti-dopage :

L'hydrochlorothiazide contenu dans ce médicament pourrait conduire à des résultats positifs lors de tests anti-dopage.

Autres :

Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir chez des patients présentant ou non des antécédents d'allergie ou d'asthme bronchique.

Des cas de réactions de photosensibilité ont été rapportés avec des diurétiques thiazidiques (voir rubrique 4.8). Si une réaction de photosensibilité se produit au cours du traitement, il est recommandé d'arrêter celui-ci. Si la réintroduction du diurétique est jugée nécessaire, il est recommandé de protéger les zones exposées au soleil ou aux UVA artificiels.

ASSOCIATION ZOFENOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE

Outre les mises en garde propres à chacun des produits, il conviendra de tenir compte des mises en garde suivantes:

Grossesse :

ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé n'est pas recommandé au cours du premier trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Insuffisance rénale :

Compte tenu de l'effet du zofénopril et de l'hydrochlorothiazide chez les patients présentant une insuffisance rénale, ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé ne doit pas être administré à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 45 mL/min).

Risque d'hypokaliémie :

L'association d'un IEC et d'un diurétique thiazidique ne permet pas d'exclure la survenue d'une hypokaliémie. Il convient d'effectuer une surveillance régulière de la kaliémie.

Intolérance au galactose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase de Lapp :

Ce produit contient du lactose. Par conséquent, les patients souffrant d'une intolérance héréditaire rare au galactose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

ZOFENOPRIL

Associations contre-indiquées

ASSOCIATIONS NON RECOMMANDEES

Diurétiques épargneurs de potassium ou suppléments en potassium :

Les IEC atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique tels que la spironolactone, le triamterène ou l'amiloride, les suppléments potassiques, ou des substituts du sel contenant du potassium, peuvent conduire à une augmentation significative de la kaliémie. Si une utilisation concomitante est indiquée en raison d'une hypokaliémie documentée, ces diurétiques doivent être utilisés avec précaution et un contrôle fréquent de la kaliémie et de l'ECG est nécessaire (voir rubrique 4.4.).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse) :

Un traitement antérieur avec des diurétiques à fortes doses peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation du traitement avec le zofénopril (Cf. 4.4). Les effets hypotenseurs peuvent être diminués par l'arrêt du diurétique, par l'augmentation de l'absorption de liquides ou de sels ou en instaurant un traitement à une faible dose de zofénopril.

Anesthésiques:

Les IEC peuvent augmenter les effets hypotenseurs de certains anesthésiques.

Narcotiques/ Antidépresseurs tricycliques/Antipsychotiques/Barbituriques :

Une hypotension orthostatique peut survenir.

Autres agents antihypertenseurs (par exemple: bêta-bloquants, alpha- bloquants, antagonistes calciques) :

Il peut survenir des effets hypotenseurs ou une potentialisation de leurs effets. Un traitement concomitant avec de la trinitrine ou d'autres dérivés nitrés doit être administré avec prudence.

Cimétidine :

La cimétidine peut augmenter le risque d'effet hypotenseur.

Ciclosporine :

La ciclosporine peut augmenter le risque de dysfonction rénale lors d'un traitement simultané avec des IEC.

Allopurinol, procainamide, cytostatiques ou immunosuppresseurs :

Risque accru de réactions d'hypersensibilité lors de l'utilisation simultanée d'IEC. Les données provenant d'autres IEC montrent un risque accru de leucopénie lors d'une utilisation simultanée.

Antidiabétiques :

Dans de rares cas, les IEC peuvent potentialiser les effets hypoglycémiants de l'insuline et des antidiabétiques oraux tels que les sulfonylurées chez les diabétiques. Dans ce cas, il peut être nécessaire de diminuer la dose de l'antidiabétique lors du traitement simultané avec les IEC.

Hémodialyse utilisant des membranes de haute perméabilité :

Risque accru de réactions anaphylactoïdes en cas d'utilisation simultanée d'IEC.

Sympathomimétiques :

Ils peuvent diminuer les effets antihypertenseurs des IEC; les patients devront être surveillés attentivement afin de s'assurer que l'effet souhaité a été atteint.

Anti-acides:

Ils diminuent la biodisponibilité des IEC.

Prise de nourriture:

Elle peut diminuer la vitesse d'absorption mais pas l'importance de l'absorption du zofénopril.

Sels d'or

Des réactions nitritoïdes (symptômes de vasodilatation incluant bouffées vasomotrices, nausées, étourdissements et hypotension, qui peuvent être très sévères) suivant une injection de sels d'or (par exemple l'aurothiomalate de sodium) ont été rapportées plus fréquemment chez les patients recevant un traitement par IEC.

Informations supplémentaires

Enzymes du CYP : il n'existe pas de données cliniques directes sur l'interaction du zofénopril avec d'autres principes actifs qui sont métabolisés par les enzymes du CYP. Cependant, des études métaboliques in vitro conduites avec le zofénopril ont montré l'absence d'interactions potentielles avec des principes actifs qui sont métabolisés par les enzymes du CYP.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Résines de cholestyramine et de colestipol :

L'absorption de l'hydrochlorothiazide est altérée en présence de résines échangeuses d'anions. Des doses uniques soit de résines de cholestyramine ou de colestipol se fixent à l'hydrochlorothiazide et diminuent son absorption au niveau du tractus gastro-intestinal de respectivement 85% et 43%.

Les sulfamides diurétiques doivent être pris au moins une heure avant ou 4 à 6 heures après ces médicaments.

Corticoïdes, ACTH, amphotéricine B (voie parentérale), carbénoxolone, laxatifs stimulants :

Il peut survenir une déplétion électrolytique en particulier une hypokaliémie lors de l'administration simultanée avec l'hydrochlorothiazide.

Sels de calcium :

Une augmentation de la calcémie en raison d'une diminution de l'excrétion peut survenir lors d'une administration simultanée avec des diurétiques thiazidiques.

Glucosides cardiotoniques :

Une hypokaliémie ou une hypomagnésémie induite par des diurétiques thiazidiques favorisent la survenue d'arythmie cardiaque induite par les digitaliques.

Médicaments donnant des torsades de pointes :

En raison du risque de survenue d'une hypokaliémie, des précautions s'imposent lors de l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide et de médicaments donnant des torsades de pointes, comme par exemple certains antiarythmiques, certains antipsychotiques et d'autres médicaments connus pour induire des torsades de pointes.

Amines pressives (par ex. adrénaline) :

Diminution possible de la réponse aux amines pressives mais qui n'est pas suffisante pour en exclure leur emploi avec l'hydrochlorothiazide.

Myorelaxants du muscle squelettique, non-dépolarisants (par ex. tubocurarine) :

Possible augmentation de la réactivité au myorelaxant lors d'une utilisation avec l'hydrochlorothiazide.

Amantadine :

Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter le risque de survenue des effets indésirables causés par l'amantadine.

Médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (probénécide, sulfinpyrazone, allopurinol) :

Une adaptation de la posologie des médicaments uricosuriques peut s'avérer nécessaire car l'hydrochlorothiazide peut augmenter les taux sériques d'acide urique. L'augmentation de la posologie du probénécide ou de la sulfinpyrazone peut être nécessaire. L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.

Informations supplémentaires

Interactions avec les paramètres biologiques : en raison de leurs effets sur le métabolisme calcique, les diurétiques thiazidiques peuvent interférer avec les tests d'exploration de la fonction parathyroïdienne.

ASSOCIATION ZOFENOPRIL/HYDROCHLOROTHIAZIDE

Outre les interactions liées à chacun des composants actifs seuls, les précautions suivantes doivent être respectées:

Associations contre-indiquées

ASSOCIATIONS NON RECOMMANDEES

Lithium :

L'administration simultanée de diurétiques thiazidiques peut entraîner une augmentation du risque d'intoxication au lithium et augmenter le risque d'intoxication au lithium déjà présent avec les IEC.

Par conséquent, la prise simultanée de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé et de lithium n'est pas recommandée; si une telle association est nécessaire, une surveillance attentive de la lithémie s'impose.

Biochimie :

Les diurétiques thiazidiques peuvent diminuer les taux sanguins d'iode lié aux protéines sans apparition de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (y compris l'acide acétylsalicylique $\geq 3\text{g/jour}$) :

L'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut entraîner une diminution des effets antihypertenseurs des IEC et des diurétiques. En outre, il a été rapporté que les AINS et les IEC exercent un effet additif sur l'augmentation de la kaliémie alors que la fonction rénale peut diminuer. Ces effets sont en principe réversibles et surviennent en particulier chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Dans de rares cas, une insuffisance rénale aiguë peut survenir, en particulier chez des patients ayant une fonction rénale compromise comme les sujets âgés ou déshydratés.

Alcool :

L'alcool augmente l'effet hypotenseur des IEC et de l'hydrochlorothiazide.

Triméthoprimé :

L'administration simultanée d'IEC et de diurétiques thiazidiques avec le triméthoprimé augmente les risques d'hypercalcémie.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Zofénopril et HCTZ

Compte tenu des effets de chacun des composants de cette association sur la grossesse, l'utilisation de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation de ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Zofénopril

L'utilisation d'IEC est déconseillée pendant le 1^{er} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation des IEC est contre-indiquée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition à des IEC au 1^{er} trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant, une petite augmentation du risque de malformation congénitale ne peut être exclue. A moins que le traitement par IEC ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé de modifier le traitement antihypertenseur chez les patientes qui envisagent une grossesse pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par IEC doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux IEC au cours des 2^e et 3^e trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3). En cas d'exposition à des IEC à partir du 2^e trimestre de la grossesse, il est recommandé de faire une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voûte du crâne. Les nouveau-nés de mères traitées par IEC doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Hydrochlorothiazide

Les données concernant l'utilisation de l'hydrochlorothiazide pendant la grossesse, et particulièrement pendant le 1^{er} trimestre, sont limitées. Les études chez l'animal sont insuffisantes.

L'hydrochlorothiazide traverse la barrière placentaire. Compte tenu du mécanisme d'action pharmacologique de l'hydrochlorothiazide, son utilisation au cours des 2^e et 3^e trimestres de grossesse peut diminuer la perfusion fœto-placentaire et entraîner des effets fœtaux et néonataux tels qu'un ictère, un déséquilibre électrolytique et une thrombocytopénie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'œdème gestationnel, l'hypertension gestationnelle ou la pré-éclampsie en raison du risque de diminution de la volémie et de l'hypoperfusion placentaire, sans effet bénéfique sur l'évolution de la maladie.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être utilisé pour traiter l'hypertension artérielle essentielle chez les femmes enceintes sauf dans les rares cas où aucun autre traitement n'est possible.

Allaitement

En raison de l'absence d'information disponible sur l'utilisation de ZOPRAZIDE au cours de l'allaitement, ZOPRAZIDE est déconseillé. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité bien établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Hydrochlorothiazide

L'hydrochlorothiazide est excrété en petite quantité dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques à forte dose, en causant une diurèse intense, peuvent inhiber la production de lait. L'utilisation de ZOPRAZIDE n'est pas recommandée durant l'allaitement. Si ZOPRAZIDE est utilisé pendant l'allaitement, les doses doivent être maintenues aussi faibles que possible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude portant sur la capacité à conduire des véhicules ou d'utiliser des machines n'a été réalisée. Il convient de rappeler aux personnes conduisant des véhicules ou utilisant des machines, qu'une somnolence, des vertiges ou de la fatigue peuvent parfois survenir.

4.8. Effets indésirables

Au cours d'études cliniques contrôlées portant sur 597 patients randomisés pour recevoir le zofénopril plus l'hydrochlorothiazide, aucune réaction indésirable spécifique à cette association n'a été observée. Les réactions indésirables ont été limitées à celles rapportées antérieurement avec le zofénopril calcium seul ou l'hydrochlorothiazide seul. L'incidence des effets indésirables n'a pas montré de corrélation avec le sexe ou l'âge des patients.

Le tableau ci-dessous indique toutes les réactions indésirables rapportées au cours des études cliniques considérées comme ayant un lien de causalité au moins probable ou possible avec l'association

zofénopril/hydrochlorothiazide dans un rapport de doses de 30/12,5. Ils sont indiqués par système d'organe et classés par fréquence selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1,000$, $\leq 1/100$); rares ($\geq 1/10,000$, $\leq 1/1,000$); très rares ($\leq 1/10,000$).

Infections et infestations	
<i>Peu fréquents:</i>	Infections, Bronchites, Angines
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
<i>Peu fréquents:</i>	Hypercholestérolémie, Hyperglycémie, Hyperlipidémie, Hypokaliémie, Hyperkaliémie, Hyperuricémie.
Affections psychiatriques	
<i>Peu fréquents:</i>	Insomnie
Affections du système nerveux	
<i>Fréquents:</i>	Vertiges, Maux de tête
<i>Peu fréquents:</i>	Somnolence, Syncope, Hypertonie
Affections cardiaques	
<i>Peu fréquents:</i>	Angine de poitrine, Fibrillation auriculaire, Infarctus du myocarde, Palpitations
Affections vasculaires	
<i>Peu fréquents:</i>	Bouffées vasomotrices, Hypotension, Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
<i>fréquents:</i>	Toux
<i>Peu fréquents:</i>	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	
<i>Peu fréquents:</i>	Nausées, Dyspepsie, Gastrite, Gingivite, Sécheresse de la bouche, Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
<i>Peu fréquents:</i>	Oedème de Quincke, Psoriasis, Acné, Sécheresse cutanée, Prurit, Urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
<i>Peu fréquents:</i>	Douleurs dorsales
Affections du rein et des voies urinaires	
<i>Peu fréquents:</i>	Polyurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
<i>Peu fréquents:</i>	Asthénie, Symptômes pseudo-grippaux, Œdème périphérique.
Affections des organes de reproduction et du sein	
<i>Peu fréquents:</i>	Dysfonction érectile
Investigations	
<i>Peu fréquents:</i>	Augmentation de la créatinine, valeurs des paramètres de la fonction hépatique anormales

Informations complémentaires sur chacun des composants:

Les réactions susceptibles de survenir avec chacun des composants donnés en monothérapie au cours d'un traitement avec ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé sont les suivantes:

Zofénopril

Les effets indésirables les plus fréquents, caractéristiques des IEC, survenus au cours d'études cliniques conduites chez des patients traités avec le zofénopril, ont été les suivantes:

Affections du système nerveux: fréquents: vertiges, maux de tête;

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: fréquents: toux;

Affections gastro-intestinales: fréquents: nausées/vomissements;

Affections de la peau et du tissu sous-cutané: peu fréquents: éruptions; rares: œdème de Quincke

Affections musculo-squelettiques et systémiques: peu fréquents: spasmes musculaires;

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: fréquents: fatigue ; peu fréquents : asthénie

Les réactions indésirables suivantes ont été observées lors d'un traitement avec des IEC:

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Chez quelques patients, une agranulocytose et une pancytopenie peuvent se produire.

Il a été fait état d'anémie hémolytique chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase.

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée : sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très rarement, hypoglycémie.

Affections psychiatriques

Rarement, dépression, troubles de l'humeur, troubles du sommeil, état confusionnel.

Affections du système nerveux

Parfois, paresthésie, dysgueusie, trouble de l'équilibre.

Affections oculaires

Rarement, vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Rarement, acouphènes.

Affections cardiaques

Quelques cas isolés de tachycardie, palpitations, arythmie, angine de poitrine, infarctus du myocarde ont été rapportés lors d'un traitement par des IEC en association avec une hypotension.

Affections vasculaires

Une hypotension sévère a été observée au début du traitement ou en cas d'augmentation de la posologie, en particulier chez certains groupes à risques (voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). En association avec une hypotension, des symptômes tels que vertiges, sensation de faiblesse, troubles de la vue, rarement accompagnés de troubles de la conscience (syncope) peuvent survenir.

Dans de rares cas, des bouffées vasomotrices ont été observées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rarement des dyspnées, sinusites, rhinites, glossites, bronchites et bronchospasmes ont été rapportés. Les IEC ont été associés à l'apparition d'œdème de Quincke du visage et des tissus rhino-pharyngés chez un petit nombre de patients. Des cas isolés d'œdème de Quincke touchant les voies aériennes supérieures ont entraîné une obstruction mortelle des voies respiratoires.

Affections gastro-intestinales

Des douleurs abdominales, des diarrhées, une constipation et une sécheresse de la bouche peuvent parfois être observées.

Des cas isolés de pancréatite et d'iléus ont été décrits lors de traitements par IEC.

Très rarement, œdème de Quincke touchant l'intestin grêle.

Affections hépato-biliaires

Des cas isolés d'ictère cholestatique et d'hépatite ont été décrits lors de traitements par IEC.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Des réactions allergiques et d'hypersensibilité peuvent parfois être observées telles que prurit, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécro-épidermolyse aiguë, efflorescences de type psoriasis, alopécie. Ces symptômes peuvent être accompagnés de fièvre, myalgies, arthralgies, éosinophilie et/ou d'une augmentation des taux des anticorps antinucléaires (AAN).

De rares cas d'hyperhidrose ont été rapportés.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Des myalgies ont parfois été observées.

Affections du rein et des voies urinaires

Une insuffisance rénale peut survenir ou s'aggraver. Une insuffisance rénale aiguë a été rapportée (voir Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Des troubles de la miction sont survenus dans de rares cas.

Affections des organes de reproduction et du sein
Rarement, troubles de l'érection.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Très rarement, œdème périphérique et douleurs thoraciques.

Investigations

Une augmentation des taux sanguins d'urée et de créatinine, réversible à l'arrêt du traitement, peut survenir, en particulier en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque sévère et d'hypertension rénovasculaire. Chez quelques patients, des diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des plaquettes et des globules blancs ont été rapportées. Des augmentations des taux sériques des enzymes hépatiques et de la bilirubine ont également été rapportées.

Hydrochlorothiazide

Les événements indésirables rapportés au cours d'un traitement avec l'hydrochlorothiazide seul sont les suivants:

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Leucopénie, neutropénie, agranulocytose, thrombopénie, anémie aplasique, anémie hémolytique, insuffisance de la moelle osseuse.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Anorexie, déshydratation, goutte, diabète, alcalose métabolique, hyperuricémie, déséquilibre électrolytique (y compris hyponatrémie, hypokaliémie, hypomagnésémie, hypochlorémie, hypercalcémie), hyperglycémie, hyperamylasémie.

Affections psychiatriques:

Apathie, état confusionnel, dépression, nervosité, agitation, troubles du sommeil.

Affections du système nerveux:

Convulsions, diminution du niveau de conscience, coma, céphalées, étourdissements, paresthésie, parésie.

Affections oculaires:

Xanthopsie, vision trouble passagère, myopie (aggravée), diminution du larmoiement.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Vertige.

Affections cardiaques:

Arythmie cardiaque, palpitations

Affections vasculaires:

Hypotension orthostatique, thrombose, embolie, choc

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Pneumopathie, maladie pulmonaire interstitielle, œdème pulmonaire.

Affections gastro-intestinales :

Sécheresse de la bouche, nausées, vomissements, gêne gastrique, diarrhées, constipation, douleurs abdominales, iléus paralytique, flatulence, sialadénite, pancréatite.

Affections hépatobiliaires:

Ictère cholestatique, cholécystite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Prurit, purpura, urticaire, réactions de photosensibilité, éruptions, réactions cutanées de type lupus érythémateux, réactivation d'un lupus érythémateux, vascularite nécrosante, nécrolyse épidermique toxique.

Affections musculo-squelettiques et systémiques:
Spasmes musculaires, myalgies.

Affections du rein et des voies urinaires:
Détérioration de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, néphrite interstitielle, glycosurie.

Affections des organes de reproduction et du sein :
Dysfonction érectile.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:
Asthénie, fièvre, fatigue, soif.

Investigations:
Modification de l'électrocardiogramme, augmentation du taux sanguin de cholestérol, augmentation du taux sanguin de triglycérides.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Les symptômes de surdosage sont les suivants: hypotension sévère, choc, stupeur, bradycardie, troubles électrolytiques et insuffisance rénale.

Le traitement est symptomatique et consiste à maintenir les fonctions vitales. Après surdosage, les patients seront surveillés attentivement de préférence dans une unité de soins intensifs. Le taux sérique des électrolytes et de la créatinine doit être fréquemment contrôlé. Les mesures thérapeutiques à prendre sont fonction de la nature et de la sévérité des symptômes. S'il s'agit d'une ingestion récente, des mesures visant à empêcher l'absorption, telles qu'un lavage gastrique et l'administration d'adsorbants et de sulfate de sodium seront mises en place. Si une hypotension survient, le patient doit être placé en position de choc et l'emploi judicieux de solutés à effet d'expansion volémique et/ou d'un traitement avec de l'angiotensine II sera envisagé. Les bradycardies ou les réactions vagales sévères doivent être traitées par administration d'atropine. Le recours à un stimulateur cardiaque peut être envisagé. Les IEC peuvent être éliminés de la circulation générale par hémodialyse. L'utilisation de membranes de haute perméabilité en polyacrylonitrile doit être évitée.

Hydrochlorothiazide: les signes et symptômes sont ceux entraînés par la déplétion hydroélectrolytique (hypokaliémie, hyponatrémie) et la déshydratation due à la diurèse excessive. Les signes et symptômes les plus fréquents de surdosage sont les nausées et la somnolence. Dans le cas où un digitalique ou certains anti-arythmiques sont co-administrés, une hypokaliémie peut entraîner des spasmes musculaires et/ou accentuer les troubles du rythme cardiaque.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco-thérapeutique: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et diurétiques - Code ATC: C09B A 15

Comprimés associant le zofénopril et l'hydrochlorothiazide

ZOPRAZIDE 30 mg/12,5 mg comprimé pelliculé est l'association à doses fixes du zofénopril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) et de l'hydrochlorothiazide, un diurétique thiazidique. Ces deux composants ont des modes d'action complémentaires et ont un effet antihypertenseur additif.

Le zofénopril est un IEC possédant un groupement sulfhydryle capable d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine, enzyme impliquée dans la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II, peptide vasoconstricteur. En inhibant cette enzyme de conversion, il entraîne une diminution de l'activité

vasopressive et une réduction de la sécrétion d'aldostérone. Cette réduction peut entraîner une augmentation des concentrations sériques en potassium avec pertes hydrosodées. La suppression du rétrocontrôle négatif d'angiotensine II sur la sécrétion de rénine entraîne une augmentation de l'activité rénine plasmatique. Le mécanisme de l'action anti-hypertensive paraît essentiellement en rapport avec une inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone. L'IEC est identique à la kininase II, une enzyme qui dégrade la bradykinine, peptide vasodilatateur puissant qui semble jouer un rôle dans l'effet thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

L'hydrochlorothiazide est un diurétique et un antihypertenseur. Il intervient au niveau du mécanisme de réabsorption des électrolytes dans le tubule contourné distal. L'hydrochlorothiazide augmente l'excrétion ionique du sodium et du chlore en quantités à peu près équivalentes. La natriurèse peut s'accompagner de certaines pertes en potassium et en bicarbonates. La co-administration du zofénopril, vraisemblablement via un blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone tend à inverser la perte de potassium associée à l'utilisation des diurétiques. Lors de l'administration d'hydrochlorothiazide, la diurèse commence dans les deux heures de la prise. Son effet diurétique atteint son maximum à la quatrième heure et se prolonge pendant 6 à 12 heures.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'administration simultanée du zofénopril et d'hydrochlorothiazide a peu, voire pas, d'effet sur la biodisponibilité de chacun des deux principes actifs. Il y a bioéquivalence entre le comprimé associant les deux principes actifs et l'administration simultanée des deux principes actifs pris séparément.

ZOFENOPRIL

Le zofénopril est un précurseur (prodrogue), la forme active étant le composé sulfhydrylé libre, le zofénoprilate, résultant d'une hydrolyse du thio-ester.

Absorption

Le zofénopril est rapidement et complètement absorbé par voie orale et il est quasi-totalement hydrolysé en zofénoprilate. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1,5 heures après l'administration orale de zofénopril. La cinétique après dose unique est linéaire entre 10 et 80 mg de zofénopril et aucune accumulation ne se produit après l'administration de 15 à 60 mg de zofénopril pendant 3 semaines. La présence de nourriture dans le tractus digestif diminue la vitesse mais pas la quantité absorbée et l'AUC du zofénoprilate est quasiment identique à jeun ou après la prise d'aliments.

Distribution

Environ 88% de la radioactivité circulante mesurée ex-vivo suite à l'administration d'une dose de zofénopril radiomarquée est fixée aux protéines plasmatiques et, à l'état d'équilibre, le volume de distribution est d'environ 96 litres.

Biotransformation

Huit métabolites, correspondant à 76% de la radioactivité urinaire ont été identifiés chez l'homme suite à l'administration d'une dose de zofénopril radiomarqué. Le métabolite principal est le zofénoprilate (22%), qui est métabolisé via différentes voies métaboliques incluant la glucurono-conjugaison (17%), cyclisation et glucurono-conjugaison (13%), la conjugaison à la cystéine (9%) et la S-méthylation du groupement thiol (8%).

Elimination

Le zofénoprilate radiomarqué administré par voie intraveineuse est éliminé par les urines (76%) et les fèces (16%) alors que suite à l'administration de zofénopril radiomarqué, respectivement 69% et 26% de la radioactivité est retrouvée dans les urines et les fèces, indiquant une double voie d'élimination (rein et foie). La demi-vie du zofénoprilate est de 5,5 heures et sa clairance totale est de 1300 mL/mn suite à l'administration orale de zofénopril.

Pharmacocinétique chez le sujet âgé

Chez le sujet âgé, si la fonction rénale est normale, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

Pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale

En comparant les paramètres pharmacocinétiques clés du zofénoprilate mesurés après administration orale de zofénopril radiomarqué, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine >45 et <90 mL/min), la vitesse d'élimination du zofénopril est la même que celle des patients dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine > 90 mL/min).

Les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (7- 44 mL/mn), éliminent le zofénopril deux fois plus lentement que les patients dont la fonction rénale est normale (vitesse d'élimination diminuée d'environ 50%).

Chez les patients au stade terminal de l'insuffisance rénale et sous dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale), la vitesse d'élimination est réduite de 25 % par rapport à la normale.

Pharmacocinétique en cas d'altération de la fonction hépatique

Les valeurs de la $C_{\max}$ et de la $T_{\max}$ chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et ayant reçu des doses uniques de zofénopril radiomarké, sont comparables à celles observées chez des sujets normaux. L'AUC chez des patients atteints de cirrhose était cependant deux fois plus élevée que chez les sujets normaux. De ce fait, la dose initiale de zofénopril, chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée doit être réduite de moitié par rapport à celle de patients ayant une fonction hépatique normale.

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques du zofénopril et du zofénoprilate chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Le zofénopril est, par conséquent, contre-indiqué chez ces patients.

HYDROCHLOROTHIAZIDE

Absorption

Après administration orale, l'hydrochlorothiazide est bien absorbé (65 à 75 %). Les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes. L'absorption d'hydrochlorothiazide est fonction de la vitesse du transit intestinal; elle est augmentée lorsque la vitesse est lente, par exemple lors d'une administration avec de la nourriture. L'observation des taux plasmatiques pendant au moins 24 heures a montré que la demi-vie varie entre 5,6 et 14,8 heures et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 5 heures après la prise.

Distribution

Les diurétiques thiazidiques sont largement distribués dans les liquides de l'organisme et sont fortement fixés aux protéines plasmatiques (92 %), en particulier à l'albumine, les molécules substituées étant les plus fortement fixées. Ceci conduit à une clairance rénale plus faible que celle des molécules précédentes et à une durée d'action plus longue. Il n'a pas été démontré de lien entre les taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide et le niveau de réduction de la pression artérielle.

Elimination

L'hydrochlorothiazide est essentiellement éliminé par le rein. Il est principalement excrété sous forme inchangée, plus de 95 % de l'hydrochlorothiazide étant retrouvé sous forme libre dans les urines 3 à 6 heures après une prise orale. Chez les patients souffrant d'une affection rénale, les concentrations plasmatiques d'hydrochlorothiazide sont augmentées et la demi-vie d'élimination allongée. L'hydrochlorothiazide passe la barrière placentaire mais pas la barrière hémato-cérébrale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité aiguë, à doses répétées et les études de génotoxicité réalisées avec l'association fixe zofénopril/hydrochlorothiazide n'ont pas démontré de risques particuliers pour un emploi chez l'homme.

La toxicité de la reproduction conduite avec l'association a été étudiée chez le rat et le lapin ; le zofénopril et l'hydrochlorothiazide n'ont pas démontré de potentiel tératogène. Néanmoins, chez les rates et les lapines gravides, l'association a augmenté de manière importante la toxicité maternelle par rapport à celle induite par le zofénopril seul.

Des études de carcinogénicité n'ont pas été conduites avec l'association zofénopril/ hydrochlorothiazide.

Des études de carcinogénicité conduites chez la souris et le rat avec le zofénopril seul n'ont pas démontré de potentiel carcinogène.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse de l'HCTZ n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé nu : Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de maïs, hypromellose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium

Pelliculage : OPADRY rose 02B24436 (hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E 172), macrogol 6000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 28, 30, 50, 56, 90 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVDC/PVC/Aluminium). Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS Luxembourg SA

1 avenue de la Gare
1611 Luxembourg
LUXEMBOURG

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pour compléter au niveau national

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 mars 2005

Date de renouvellement : 16 juillet 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18 février 2014