

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Zofecard® филм таблети, 30 мг, филм-обложени таблети
INN: Зофеноприл

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета содржи 30 мг зофеноприл-калциум, што одговара на 28,7 мг зофеноприл.

Експииенси: лактоза, монохидрат. (видете под 4.4 и 6.1)

За целосна листа на експииенси, видете под точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Бели, долгнавести филм-обложени таблети со делбена црта од обете страни. Таблетата може да се подели на два еднакви делови.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Хипертензија

Зофекард е индициран во терапијата на блага до умерена есенцијална хипертензија.

Акутен инфаркт на миокардот

Зофекард е индициран во терапијата која се започнува во првите 24 часа кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот, со или без знаци и симптоми на срцева инсуфициенција, кои се хемодинамски стабилни и не примаат тромболитична терапија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Зофекард може да се употребува пред, во текот и по јадењето. Дозирањето мора да се прилагоди според одговорот на пациентот на терапијата.



Хипертензија

Прилагодувањето треба да биде одредено според измерениот притисок непосредно пред следната доза. Дозата може да се зголемува во интервал од 4 недели.

Пациенти кај кои не постои губиток на волумен или сол:

Терапијата треба да се започне со 15 мг еднаш дневно и дозата постепено да се зголемува со цел да се постигне оптимална контрола на крвниот притисок.

Вообичаената ефикасна дневна доза изнесува 30 мг еднаш дневно.

Максималната доза е 60 мг дневно и се употребува како единечна доза или поделена во две дози.

Во случај на несоодветен одговор кај пациентот, во терапијата може да се вклучат и други антихипертензивни лекови, како што се диуретиците.

Кај пациенти кај кои постои сомневање за губење на волумен или сол:

По првата доза може да дојде до хипотензија кај високо ризичните пациенти (видете под 4.4). Отпочнувањето на терапијата со АКЕ инхибитори бара корекција на недостатокот на сол и / или волумен, прекин на постојната терапија со диуретици два до три дена пред почетокот на употребата на АКЕ инхибиторите и почетна доза од 15 мг дневно. Доколку тоа не е можно, тогаш почетната доза треба да изнесува 7.5 мг дневно.

Пациентите со висок ризик од појава на тешка акутна хипотензија, треба да бидат внимателно следени, преферабилно во болнички услови, се додека се очекува максимален ефект по употребата на првата доза, како и при секое зголемување на дозата на АКЕ инхибитори и / или диуретици. Ова исто така се однесува и на пациенти со ангина пекторис или цереброваскуларни заболувања, каде прекумерната хипотензија може да резултира со инфаркт на миокардот или цереброваскуларен акцидент.

Дозирање кај пациентите со оштетувања на бубрезите и кои се на дијализа:

Кај хипертензивните пациенти со благо бубрежно оштетување (клиренс на креатининот > 45 мл/мин), може да се употреби истата доза и еднодневниот режим на дозирање со лекот Зофекард како и кај пациентите со нормална бубрежна функција. Кај пациентите со умерено до тешко оштетување на бубрезите (клиренс на креатининот < 45 мл/мин), треба да се употребува половина од терапевската доза од лекот Зофекард и нема потреба од менување на еднодневниот режим на дозирање.

Почетната доза и режим на дозирање на лекот Зофекард за хипертензивните пациенти на дијализа мора да изнесува $\frac{1}{4}$ од дозата која се употребува кај пациентите со нормална бубрежна функција.

Неодамнешните клинички испитувања покажале дека постои висока инциденца на анафилактични реакции кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори во



текот на хемодијализа со "high-flux" мембрани или во текотна ЛДЛ аферезата (видете под 4.4)

Дозирање кај повозрасни пациенти

Кај повозрасните пациенти со нормален клиренс на креатининот не е потребно прилагодување на дозата.

Кај повозрасните пациенти со намален клиренс на креатининот (под 45 мл/мин) се препорачува половина од дневната доза.

Клиренсот на креатининот се пресметува со помош на вредноста на серумскиот креатинин по следната формула:

$$\text{Клиренс на креатининот (мл/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{телесна тежина (кг)}}{\text{серумски креатинин (мг/дл)} \times 72}$$

Оваа формула го покажува клиренсот на креатининот кај мажите. За пресметување кај жените, добиената вредност се множи со 0,85.

Дозирање кај оштетување на црниот дроб:

Кај хипертензивните пациенти со благо до умерено оштетување на црниот дроб, почетната доза на лекот Зофekarд изнесува половина од дозата за пациенти со нормална функција на црниот дроб.

Кај хипертензивните пациенти со тешко оштетување на црниот дроб, лекот Зофekarд е контраиндициран.

Деца:

Сеуште не е востановена безбедна или ефикасна употреба на лекот Зофekarд кај деца. Од таа причина, не треба да се употребува за лекување на деца.

Акутен инфаркт на миокардот

Терапијата со лекот Зофekarд треба да се започне во текот од 24 часа од првите симптоми на акутен инфаркт на миокардот и да се спроведува во период од 6 недели.

Дозирањето треба да оди по следниот режим:

Првиот и вториот ден: 7,5 мг на секои 12 часа

Третиот и четвртиот ден: 15 мг на секои 12 часа

Од петтиот ден понатака: 30 мг на секои 12 часа.

Дневната доза не треба да се зголемува во случај на низок систолен притисок (≤ 120 мм Hg) на почетокот на терапијата или во текот на првите три дена од инфарктот на миокардот. Во случај на хипотензија (≤ 100 мм Hg) терапијата може да се продолжи со дозата која пациентот претходно ја толерирал. Во случај на тешка хипотензија (систолниот крвен притисок е понизок од 90 мм Hg, во две последователни мерења, во период од најмалку 1 час), терапијата со Зофekarд треба да се прекине.



По 6 недели терапија, треба повторно да се процени состојбата на пациентот и терапијата да се прекине кај оние пациенти кои немаат знаци на дисфункција на левата комора или срцева инсуфициенција. Доколку овие знаци се присутни, терапијата треба да се продолжи во текот на подолг период.

Доколку е потребно, пациентите треба да примаат и стандардна терапија, како што е терапијата со нитрати, аспирин и β -блокатори.

Дозирање кај стари пациенти

Зофekarд треба да се користи внимателно кај пациенти со инфаркт на миокардот кој имаат повеќе од 75 години.

Дозирање кај пациенти со ренално оштетување и кај оние на дијализа:

Не е востановена ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофekarд кај пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои оштетување на бубрезите или се на дијализа. Затоа Зофekarд не треба да се употребува во лекувањето на овие пациенти.

Дозирање кај пациентите со оштетување на црниот дроб

Не е востановена ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофekarд кај пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои оштетување на црниот дроб. Затоа Зофekarд не треба да се употребува во лекувањето на овие пациенти.

4.3. Контраиндикации

- Пречувствителност на зофеноприл-калциум, на било кој друг АКЕ инхибитор или на некоја од помошните супстанции на овој лек
- Ангioneвротски едем во анамнезата предизвикан од претходна терапија со АКЕ инхибитори
- Наследен / идиопатски ангионевротски едем
- Тешко оштетување на црниот дроб
- Второ и трето тромесечие на бременост (видете под 4.4 и 4.6)
- Жени во репродуктивниот период, освен во случај на употреба на ефикасна контрацепција
- Билатерална стеноза на реналната артерија или унилатерална стеноза на реналната артерија, при постоење на еден бубрег

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Хипотензија:

Како и другите АКЕ инхибитори, Зофekarд може да предизвика значителен пад на крвниот притисок, особено по првата доза, иако симптоматската хипотензија е ретка кај пациентите со некомплицувана хипертензија.



Оваа појава најлесно може да се случи кај пациенти кај кои постои губиток на волуменот на течности и електролити при терапија со диуретици, диететска редукција на сол, дијализа, дијареа или повраќање или кај оние кои имаат тешка ренин-зависна хипертензија (видете под 4.5 и 4.8).

Симптоматската хипотензија е забележана, главно, кај пациенти со срцева инсуфициенција со или без придружена ренална инсуфициенција. Поверојатна е кај пациенти кои се во потешок стадиум на срцева инсуфициенција, а кои примаат големи дози на диуретиците на Хенлеовата петелка, кај оние со хипонатриемија или функционално бубрежно оштетување. Кај овие пациенти, терапијата треба да се започне под строг медицински надзор, најдобро во болница, со мали дози и внимателно прилагодување на дозата.

Доколку е можно, терапијата со диуретици треба привремено да се прекине при започнување на терапијата со Зофekarд.

Ова исто така се однесува и на пациенти со ангина пекторис или цереброваскуларно заболување, кај кои прекумерниот пад на крвниот притисок може да предизвика инфаркт на миокардот или цереброваскуларен акцидент.

Доколку се развие хипотензија, пациентот треба да се стави во лежечка положба. Може да се појави потреба од надокнада на течности преку интравенско давање на физиолошки раствор. Појавата на хипотензија по иницијалната доза не го исклучува понатамошното внимателно прилагодување на дозата на лекот.

Кај пациентите со срцева инсуфициенција кои имаат нормален или низок крвен притисок, при употребата на Зофekarд може да дојде до дополнително системско намалување на крвниот притисок. Овој ефект е очекуван и не е причина за прекин на терапијата. Доколку хипотензијата стане симптоматска, може да се појави потреба од намалување на дозата или прекин на терапијата со лекот Зофekarд.

Хипотензија кај акутен инфаркт на миокардот

Терапијата со лекот Зофekarд не смее на се почнува кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот доколку постои ризик од дополнителна сериозна хемодинамичка депресија по употребата на вазодилататори. Тоа се пациенти со систолен крвен притисок < 100 мм Hg или во кардиоген шок. Терапијата со лекот Зофekarд кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот може да доведе до тешка хипотензија. Во случај на перзистентна хипотензија (систолен крвен притисок понизок од 90 мм Hg подолго од 1 час), терапијата со Зофekarд треба да се прекине. Кај пациентите со тешка срцева инсуфициенција по акутен инфаркт на миокардот, Зофekarд треба да се примени само доколку пациентот е хемодинамички стабилен.

Пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои нарушена функција на црниот дроб:

Не е востановена ефикасна и безбедна употреба на лекот Зофekarд кај пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои оштетување на црниот дроб. Од таа причина Зофekarд не треба да се употребува за лекување на овие пациенти.



Повозрасни пациенти

Зофекард треба да се употребува со посебно внимание кај пациенти со инфаркт на миокардот кои имаат ≥ 75 години.

Пациенти со реноваскуларна хипертензија

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите кај пациенти со реноваскуларна хипертензија и веќе постоечка билатерална стеноза на бубрежната артерија или стеноза на бубрежната артерија во присуство на само еден бубрег, постои зголемен ризик од тешка хипотензија и бубрежна инсуфициенција. Терапијата со диуретици може да биде придружен фактор.

Губењето на бубрежната функција може да се манифестира со благи промени на серумскиот креатинин, дури и кај пациентите со унилатерална стеноза на бубрежната артерија. Доколку е апсолутно неопходна, терапијата со Зофекард треба да се отпочне во болница, под строг надзор со мали и внимателни адаптации на дозата. Терапијата со диуретици треба привремено да се прекине кога ќе се отпочне со терапијата со Зофекард и треба внимателно да се следи функцијата на бубрезите во текот на првите неколку недели од терапијата.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција:

Зофекард треба внимателно да се употребува кај пациентите со бубрежна инсуфициенција, бидејќи кај нив се бараат редуцирани дози и во текот на терапијата мора да се врши строг мониторинг на бубрежната функција. Забележани се случаи на појава на бубрежна инсуфициенција при употребата на АКЕ инхибиторите, главно кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција или со веќе постоечки бубрежни заболувања, вклучувајќи и стеноза на бубрежната артерија. Кај некои пациенти со непројавени бубрежни заболувања дошло до пораст на концентрацијата на уреа и креатинин во крвта, особено при истовремена употреба на диуретици. Може да биде неопходно да се намали дозата на АЦЕ инхибиторите и/или да се прекине терапијата на диуретикот. Се препорачува внимателен надзор на бубрежната функција во текот на првите неколку недели од терапијата.

Не е востановена ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофекард кај пациенти со инфаркт на миокардот и бубрежно оштетување. Затоа Зофекардот не треба да се употребува кај пациенти со бубрежно оштетување (серумскиот креатинин $\geq 2,1$ мг/дл и протеинурија ≥ 500 мг/ден) и инфаркт на миокардот.

Пациенти на дијализа:

Пациентите на дијализа со "high-flux" полиакрилонитрилни мембрани (на пр. AN 69) и на терапија со АКЕ инхибитори можат, во првите неколку минути од почетокот на хемодијализата, да пројават анафилактоидни реакции како што се отекување на лицето, црвенило на лицето, хипотензија и диспнеа. Се препорачува употреба на алтернативни мембрани или алтернативни антихипертензивни лекови.



Не е востановена ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофекард кај пациентите со инфаркт на миокардот кои се на дијализа. Затоа Зофекард не треба да се употребува во лекувањето на овие пациенти.

Пациенти на ЛДЛ афереза:

Пациентите на терапија со АКЕ инхибитори кои се на ЛДЛ афереза со декстран-сулфат можат да пројават анафилактоидни реакции слични на оние кои можат да се видат кај пациентите на дијализа со "high-flux" полиакрилонитрилни мембрани (видете погоре). Кај овие пациенти се препорачува употреба на друга група антихипертензивни лекови.

Анафилактички реакции во текот на десензибилизација или по убод од инсект:

Ретко, пациентите кои се под терапија со АКЕ инхибитори во текот на терапијата на десензибилизација (на пр. Пчелин отров) или по убод од инсект, можат да пројават анафилактоидни реакции кои го загрозуваат животот. Ваквите реакции можат да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ инхибитори, но при воведување на лекот повторно се појавуваат. Поради тоа е потребно да се биде многу внимателен кај пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори, а поминуваат низ терапија на десензитизација.

Трансплантација на бубрег:

Не постојат искуства кои се однесуваат на употребата на лекот Зофекард кај пациенти кај кои неодамна е извршена трансплантација на бубрег.

Примарен алдостеронизам:

Пациентите со примарен алдостеронизам генерално нема да реагираат на терапијата со антихипертензивни лекови кои делуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Поради тоа, употребата на овие лекови не се препорачува.

Ангиоедем:

Кај пациентите кои се на АКЕ инхибитори, најчесто во текот на првите недели на терапијата може да дојде до појава на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, мукозните мембрани, јазикот, глотисот и/или ларинксот. Во ретки случаи, може да дојде до појава на тежок ангиоедем по долготрајна терапија со инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Употребата на АКЕ инхибиторите мора веднаш да се прекине и да се замени со терапија со лек кој припаѓа на друга група антихипертензивни.

Ангиоедемот кој го зафаќа јазикот, глотисот или ларинксот може да биде фатален. Веднаш треба да се примени ургентна терапија, која вклучува (но не е ограничена само на) субкутана употреба на раствор на адреналин 1:1000 (0,3 до 0,5 мл) или спора интравенска употреба на адреналин 1 мг/мл (се разблажува според упатството) со внимателен надзор на ЕКГ-то и крвниот притисок. Пациентот мора да биде хоспитализиран и опсервиран најмалку 12



до 24 часа и не треба да биде отпуштен се до потполното повлекување на симптомите.

Дури и во ситуација каде постои само оток на јазикот, без респираторен дистрес, пациентот треба да биде задржан и следен се додека третманот со антихистаминици и кортикостероиди веќе не е потребен.

Кај пациентите со црна боја на кожата АКЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем отколку кај останатите.

Пациентите со ангиоедем во анамнезата, кој не бил предизвикан од терапија на АКЕ инхибитори, се под поголем ризик од појава на ангиоедем додека употребуваат АКЕ инхибитори (видете под 4.3)

Кашлица:

Во текот на терапијата со лекот Зофекард, може да се појави сува непродуктивна кашлица која исчезнува со прекин на терапијата. Кашлицата предизвикана од АКЕ инхибиторите треба да се разгледа при поставување на диференцијалната дијагноза на кашлицата.

Инсуфициенција на црниот дроб

АКЕ инхибиторите ретко се доведуваат во врска со синдромот кој започнува со холестатска жолтица и напредува до некроза на црниот дроб и понекогаш до смрт. Механизмот на овој синдром сеуште не е јасен. Кај пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори, а добијат жолтица или пораст на ензимите на црниот дроб, треба да се исклучат АКЕ инхибиторите и да се вклучи соодветна терапија.

Хиперкалиемија:

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите може да дојде до појава на хиперкалиемија.

Пациенти кои се под ризик да развијат хиперкалиемија се оние со ренална инсуфициенција, дијабетес или пациенти кои истовремено употребуваат диуретици кои го штедат калиумот, суплементите на калиумот или супституенти соли кои содржат калиум; или кај пациенти кои се на терапија со други активни супстанции кои го подигаат нивото на калиумот во плазмата (на пр. Хепарин). Доколку е неопходна истовремена употреба на овие прапарати, треба да се спроведе со чести контроли на серумскиот калиум (видете под 4.5).

Хируршки процедури / Анестезија:

АКЕ инхибиторите можат да предизвикаат хипотензија или дури и хипотезивен шок кај пациентите во текот на поголема хируршка интервенција или во текот на анестезијата, со оглед на тоа што го блокираат формирањето на ангиотензинот II по ослободувањето на ренинот.

Доколку не е можно да се прекине терапијата со АКЕ инхибитори, треба внимателно да се следи интраваскуларниот волумен и волуменот на плазмата.

Аортна стеноза, стеноза на митралните залистоци/Хипертрофична кардиомиопатија:



АКЕ инхибиторите треба да се употребуваат со внимание кај пациентите со стеноза на митралните залистоци и со опструкција на протокот од левата комора.

Неутропенија/Агранулоцитоза:

Кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори, забележани се случаи на неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија. Ризикот од неутропенија зависи од дозата и типот на лекот, како и од клиничката состојба на пациентот. Ретко се забележува кај некомплицуваните пациенти, но може да се појави кај оние со извесен степен на оштетување на бубрезите, особено доколку е придружен со заболувања на васкуларниот колаген, на пр. системски лупус ериматозус, склеродермија и кај терапија со имunosупресиви, терапија со алопуринол или прокаинамид или при комбинација на овие фактори. Некои од овие пациенти можат да развијат тешки инфекции кои не респондираат на интензивната антибиотска терапија.

Доколку Зофekarдот се употребува кај овие пациенти, се препорачува да се утврди бројот на бели крвни клетки и да се прави диференцијална крвна слика во однос на состојбата пред почетокот на терапијата, секои две недели во текот на првите три месеци од терапијата, а подоцна периодично. Пациентите треба да бидат предупредени да пријават било каков знак на инфекција во текот на терапијата (на пр. болка во грлото, грозница) кога треба да се направи диференцијалната состојба на белите крвни клетки. Зофеноприл како и другата терапија која се употребува истовремено (видете под 4.5) треба да се прекине доколку се открие појава на неутропенија (помалку од $1000/\text{mm}^3$ неутрофили) или доколку има сомневање за нејзина појава.

Неутропенијата е реверзибилна по прекилот на употребата на АКЕ инхибиторите.

Псоријаза:

АКЕ инхибиторите мора да се употребуваат со посебно внимание кај пациентите со псоријаза.

Протеинурија:

Протеинуријата се појавува особено кај пациентите со постоечко оштетување на бубрежната функција, или при релативно големи дози на АКЕ инхибитори. Пациентите со бубрежни заболувања во анамнезата, пред терапијата треба да го утврдат нивото на протеини во урината (индикатор лентата треба да се натопи со првата утринска урина) и тоа да подолжат да го прават периодично.

Пациенти со дијабетес:

Во текот на првите месеци од терапијата со АКЕ инхибитори (види под 4.5) треба внимателно да се следи нивото на гликозата кај дијабетичарите кои се на терапија со орални антидијабетици или инсулин (видете под 4.5).

Литиум:

Не се препорачува комбинација на Литиум и лекот Зофekarд (видете под 4.5)



Раса:

Како и останатите АКЕ инхибитори, Зофекардот може да има помала ефикасност во поглед на намалувањето на крвниот притисок кај припадниците на црната раса.

Кај пациентите со црна боја на кожата АКЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем отколку кај останатите.

Бременост:

АКЕ инхибиторите не треба да се воведуваат во текот на бременоста. Доколку терапијата со АКЕ инхибиторите не се смета за неопходна, пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на друга антихипертензивна терапија која има востановен добар безбедносен профил за употреба за време на бременост. Кога ќе се установи бременост, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и да се започне друга терапија (видете под 4.3 и 4.6).

Останато:

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретка наследна нетолеранција на галактоза, дефицит на лактаза или глукозно-галактозна малапсорпција не треба да го употребуваат овој лек.

4.5. Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Комбинации кои не се препорачуваат:

Диуретици кои штедат калиум и суплементи на калиум. АКЕ инхибиторите го намалуваат губењето на калиумот индуциран од диуретиците. Диуретиците кои штедат калиум, на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, суплементи на калиум или супституенти на соли кои содржат калиум, можат да доведат до значителен пораст на серумскиот калиум. Доколку е неопходна нивна истовремена употреба, треба да се употребуваат со внимание, со честа контрола на серумскиот калиум и ЕКГ, поради можната појава на хипокалиемија (видете 4.4).

Внимание при употребата

Диуретици (тиазидни или диуретици на Хенлиевата петелка):

Пациентите кои биле на терапија со високи дози на диуретици, а особено доколку постои губиток на волумен и/или сол, можат да се соочат со прекумерно намалување на крвниот притисок по започнувањето на терапијата со АКЕ инхибитори (видете под 4.4). Веројатноста од појавата на хипотензивно дејство може да се намали со укинување на диуретиците, зголемување на внесот на течности или сол или со започнување на терапијата со помали дози на зофеноприл.

Литиум: Забележано е реверзибилно зголемување на концентрацијата на серумскиот литиум, како и зголемување на неговата токсичност во текот на истовремената употреба со АКЕ инхибитори. Истовремената употреба со



тиазидни диуретици може уште повеќе да го зголеми ризикот од токсичноста на литиумот, кој е во основа зголемен со употребата на АКЕ инхибиторите.

Од таа причина не е препорачлива истовремената употреба на лекот Зофекард и литиумот. Доколку истовремената употреба е неопходна, потребно е внимателно следење на нивоата на серумскиот литиум.

Злато: Нитроидна реакција (симптоми на вазодилатација кои вклучуваат црвенило на лицето, мачнина, вртоглавица и хипотензија, кои можат да бидат многу тешки) е почесто забележана кај пациентите кои се на истовремена терапија со препарати од злато (на пр. натриумауротиомалат) и АКЕ инхибитори.

Анестетици: АКЕ инхибиторите можат да го засилат хипотензивното дејство на одредени анестетици.

Наркотици / Трициклични антидепресиви / Антипсихотици / Барбитурати: Може да дојде до постуирална хипотензија.

Останати антихипертензивни лекови (на пр. β -блокатори, α -блокатори, калциумски антагонисти): Со употребата на овие лекови може да се засили хипотензивното дејство. Потребно е внимание при истовремената употреба со нитроглицерин, останатите нитрати или вазодилататори.

Циметидин: Може да го зголеми ризикот од хипотензивно дејство.

Циклоспорин: Истовремената употреба со АКЕ инхибиторите може да го зголеми ризикот од бубрежна дисфункција.

Алопуринол, прокаинамид, цитостатици или имуносупресиви: Истовремената употреба со АКЕ инхибиторите го зголемува ризикот од хипертензивна реакција. Податоците за другите АКЕ инхибитори укажуваат на зголемен ризик од леукопенија кога се употребуваат истовремено.

Антидијабетици: Во ретки случаи АКЕ инхибиторите можат да го потенцираат хипогликемиското дејство на инсулинот и оралните антидијабетици како што е сулфонилуреата кај дијабетичарите. Доколку се употребуваат истовремено, може да се појави потреба од намалување на дозата на антидијабетикот.

Хемодијализа со "high-flux" мембрани: Истовремената употреба со АКЕ инхибитори го зголемува ризикот од анафилактични реакции.

Цитостатици или имуносупресивни лекови, системски кортикостероиди или прокаинамид: Истовремената употреба со АКЕ инхибиторите може да доведе до зголемен ризик од леукопенија.

Да се земе во предвид при паралелна употреба:

Нестероидните антиинфламаторни лекови (вклучувајќи ја и ацетилсалицилната киселина ≥ 3 г/ден): Употребата на нестероидните антиинфламаторни лекови може да го редуцира антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите. Исто така, неведено е дека НСАИЛ и АКЕ инхибиторите покажуваат адитивно дејство на зголемување на серумскиот калиум, додека бубрежната функција може да се намали. Овие ефекти се, во принцип, реверзибилни, а се појавуваат кај пациенти со загрозувана бубрежна функција. Во



ретки случаи може да се појави акутна бубрежна инсуфициенција, особено кај пациенти со загрошена бубрежна функција, како што се повозрасните или дехидрираните пациенти.

Антациди: Ја редуцира биорасположивоста на АКЕ инхибиторите.

Симпатомиметици: Можат да го редуцираат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите. Пациентите треба да бидат внимателно следени со цел да се потврди постигнувањето на саканите ефекти.

Храна: Може да ја редуцира брзината, но не и степенот на ресорпција на зофеноприл-калциумот.

Дополнителни информации:

Не се расположиви директни клинички податоци за интеракциите на зофеноприл со другите лекови кои се метаболизираат преку CYP ензимите. *In vitro* метаболитичките студии со зофеноприл покажале дека нема потенцијални интеракции со лекови кои се метаболизираат преку CYP ензимите.

4.6. Бременост и лактација

Бременост

Употребата на АКЕ инхибиторите не е препорачлива во текот на првото тромесечие од бременоста (видете под 4.4). Употребата на АКЕ инхибиторите е контраиндицирана во текот на второто и третото тромесечие од бременоста (видетете под 4.3 и 4.4)

Доказите од епидемиолошките студии, кои го испитувале ризикот од тератогеност по терапијата со АКЕ инхибиторите во текот на првото тромесечие од бременоста, не се убедливи; меѓутоа мало зголемување на ризикот не може да се исклучи. Пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со докажано поволен безбедносен профил за употреба во бременоста, освен доколку продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибитори не е неопходно. Кога ќе се востанови бременоста, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и доколку е тоа потребно, да се започне алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на фетусот на АКЕ инхибитори, во текот на второто и третото тромесечие, има фетотоксично дејство (намалување на бубрежната функција, олигохидроамнион, деформитети на черепот) и покажува неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете под 5.3). Кај пациентките кои се изложени на дејството на АКЕ инхибиторите во текот на второто и третото тромесечие на бременоста, се препорачува да се направи ехо на бубрежната функција и на черепот. Новороденчињата, чии мајки земале АКЕ инхибитори, треба да бидат внимателно следени за појава на хипотензија (видете под 4.3 и 4.4)



Лактација

Со оглед дека нема информации за употребата на лекот Зофекард во текот на периодот на доење, неговата употреба во овој период не е препорачлива, туку се препорачува алтернативна терапија со подобар безбедносен профил во текот на периодот на доење. Ова особено се однесува на пациентки кои дојат новороденчиња или предвремено родени бебиња.

4.7. Влијание на лекот врз управувањето со моторни возила или машини

Нема студии за влијанието на лекот Зофекард врз способноста за управување со моторни возила. При управувањето со моторни возила или машини, треба да се има во предвид дека понекогаш може да се појави зашеметеност, вртоглавица или замор.

4.8. Несакани дејства

Подолу се наведени сите несакани дејства кои се забележани во текот на клиничката пракса кај пациентите третирани со лекот Зофекард. Наведени се според системот на органи и рангирани според фреквенцијата на појавување: многу чести ($\geq 1 / 10$); чести ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$); повремени ($\geq 1 / 1,000$, $< 1 / 100$); ретки ($\geq 1 / 10,000$, $< 1 / 1,000$); многу ретки ($< 1 / 10,000$),

Пореметувања на нервниот систем

Чести:

Вртоглавица, главоболки

Респираторни, торакални и медиастинални пореметувања

Чести:

Кашлица

Гастроинтестинални пореметувања

Чести:

Мачнина / повраќање

Пореметувања на ниво на кожата и поткожните ткива

Повремени:

Осип

Ретки:

Ангиоедем

Пореметувања на мускулно-скелетното врзивното и коскеното ткиво

Повремени:

Грчеви во мускулите

Општи пореметувања и реакции на местото на употреба

Чести:

Умор

Повремени:



Астенија

Забележани се следните несакани дејства во текот на терапијата со АКЕ инхибитори

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

Кај мал број на пациенти може да се појави агранулоцитоза и панцитопенија.

Кај пациентите со дефицит на глукозо-6-фосфат дехидрогеназа забележана е хемолитична анемија.

Пореметувања на метаболизмот и исхраната

Многу ретко се појавува хипогликемија

Психијатриски пореметувања

Во ретки случаи забележана е депресија, промени на расположението, пореметување на сонот, состојба на конфузија.

Пореметувања на нервниот систем

Повремено се појавува парестезија, чувство на гадење, пореметување на рамнотежата.

Пореметувања на видот

Ретко се појавува замаглен вид.

Пореметување на центарот за рамнотежа и уво

Ретко: зуење во ушите

Кардиолошки пореметувања

Забележани се индивидуални случаи на тахикардија, палпитации, аритмии, ангина пекторис, инфаркт на миокардот кај употреба на АКЕ инхибитори придружено со хипотензија.

Васкуларни пореметувања

Забелегана е појава на тешка хипотензија по започнувањето на терапијата или при зголемување на дозата. Ова е особено забележано кај одредени ризични групи (видете под 4.4). Можат да се појават симптоми како што се вртоглавица, чувство на слабост, ослабен вид, ретко со пореметување на свеста (синкопа). Ретко се јавува црвенило на лицето.



Респираторни, торакални и медијастинални пореметувања

Ретко се забележани диспнеа, синуситис, ринитис, глоситис, бронхитис и бринхоспазам. Кај мал број пациенти, употребата на АКЕ инхибиторите предизвикала појава на ангинаевротски едем кој ги зафатил лицето и орофаренгиалното ткиво. Во изолирани случаи на ангинаевротски едем кој ги има зафатено горните дишни патишта причинува и нивна фатална опструкција.

Гастроинтестинални пореметувања

Повремено може да дојде до појава на абдоменална болка, дијареа, констипација и сувост на устата.

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите, забележани се индивидуални случаи на панкреатитис и илеус. Многу ретко може да дојде до појава на ангиоедем на тенкото црево.

Хепатобилијарни пореметувања

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите, забележани се индивидуални случаи на холестазна жолтица и хепатитис.

Пореметувања на кожата и поткожните ткива

Повремено можат да се појават алергиски реакции и реакции на хиперсензитивност, како што се пруритис, уртикарија, ерутема мултиформа, Steven-Johnson-ов синдром, токсична некролиза на епидермот, ефлоресценција слична на псоријаза и алопеција.

Можат да бидат проследени со грозница, мијалгија, артралгија, еозинофилија и/или со зголемување на АНА титарот.

Ретко се појавува хиперхидроза.

Пореметувања на мускулно-скелетното врзивно и коскено ткиво

Повремено може да се јави мијалгија.

Пореметувања на бубрезите и уринарниот систем

Може да се појави или да дојде до засилување на бубрежната инсуфициенција. Забележана е појава на акутна бубрежна инсуфициенција (види под „Посебни мерки на внимание“).

Ретко може да дојде до појава на абнормална миктурија.

Пореметувања на репродуктивниот систем и на дојките

Ретко се случува да дојде до еректилна дисфункција.



Општи пореметувања и реакции на местото на употреба

Многу ретко е забележана појава на периферни отоци и болка во градите.

Лабораториски испитувања

Може да дојде до пораст на уреата и креатининот во плазмата, што е реверзибилна појава која се повлекува по прекилот на терапијата, особено при постоење на бубрежна инсуфициенција, тешка срцева инсуфициенција и реноваскуларна хипертензија.

Кај неколку пациенти пријавено е намалување на хемоглобинот, хематокритот, тромбоцитите и белите крвни зрна.

Забележан е и пораст на вредностите на ензимите на црниот дроб и серумскиот билирубин.

4.9. Предозирање

Симптомите на предозирањето се тешка хипотензија, шок, ступор, брадикардија, пореметување на електролитите и бубрежна инсуфициенција. Во случај на предозирањето, пациентот треба да се држи под строг надзор, најдобро на одделението за интензивна нега. Треба често да се контролираат серумските електролити и креатининот. Тераписките мерки зависат од природата и тежината на симптомите. Во случај да не поминало многу време од ингестијата, можат да се применат мерки за превенција на ресорпцијата, како што се гастричната лаважа и употребата на адсорбенти и натриум сулфат. Доколку дојде до хипотензија, пациентот треба да се постави во положба при шок и да се разгледа употребата на експандери на волуменот и/или терапија со ангиотензин II. Брадикардијата и екстензивната вагусна реакција треба да се третираат со атропин. Може да се разгледа употребата на пес мејкер. АКЕ инхибиторите можат да се отстранат од циркулацијата со примена на хемодијализа. Треба да се избегнуваат "high-flux" полиакрилонитрилните мембрани.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитор
АТС код: C09AA15

Поволното дејство на Зофенакардот на хипертензијата и акутниот инфаркт на миокардот се појавува примарно како резултат на супресијата на ренин-ангиотензин-алдостерон системот во плазмата. Инхибицијата на АКЕ (K_i 0,4 nM за аргининските соли на зофеноприлатот во белите дробови на зајакот) резултира во намалување на ангиотензинот II во плазмата, што доведува намалување на вазопресорните активности и редукција на секрецијата на



алдостерон. И покрај тоа што тоа намалување е мало, може да дојде до благо зголемување на серумскиот калиум заедно со губењето на натриумот и течностите. Прекилот на негативната повратна спрега на ангиотезинот II на секрецијата на ренин има за резултат зголемување на активноста на ренинот во плазмата. Активноста на АКЕ во плазмата, 24 часа по употребата на единечна доза од 30 мг, односно 60мг зофеноприл-калциум, е супримирана за 53,4%, односно 74,4%.

Инхибицијата на АКЕ резултира во зголемување на активноста на циркулирачкиот и локалниот каликреин-кинин систем кој со активацијата на простагландинскиот систем придонесува за периферната вазодилатација. Можно е да е тој систем вклучен во хипотензивното дејство на зофеноприл-калциумот, како и да е одговорен за одредени несакани дејства.

Кај пациентите со хипертензија, употребата на лекот Зофекард доведува до намалување на крвниот притисок во лежечка и стоечка положба, скоро во ист степен, без компензиран пораст на срцевата фреквенција. Средниот системски васкуларен отпор има тенденција на опаѓање по употребата на лекот Зофекард.

Постигнувањето на оптимална редукција на крвниот притисок кај пооделни пациенти може да бара терапија во траење од неколку недели. Антихипертензивното дејство се одржува во тек на долготрајна терапија.

Наглото прекинување на терапијата не е поврзано со нагло зголемување на крвниот притисок. За сега не постојат податоци кои се однесуваат на влијанието на лекот Зофекард на морбидитетот и морталитетот кај хипертензивните пациенти.

И покрај тоа што антихипертензивното дејство е забележано во студиите на сите раси, хипертензивните пациенти од црната раса (вообичаено ниско-ренинската хипертензивна популација) имале понизок просек на одговор на монотерапијата со АКЕ инхибитори отколку пациентите од друга раса. Оваа разлика исчезнува доколку во терапијата се додадат диуретици.

Клиничкото дејство настанато при раната употреба на лекот Зофекард по инфарктот на миокардот може да биде поврзано со многу фактори, како што се редукцијата на нивото на ангиотензин II во плазмата (во овој случај лимитирачкиот процес на вентрикуларното ремоделирање кое може негативно да влијае врз виталната прогноза кај постинфарктните пациенти) и порастот на концентрацијата на вазодилататорни супстанции (простагландин-кинин системот) во плазмата/ткивата.

Спроведено е рандомизирано, плацебо-контролирано клиничко истражување на дејството на Зофекард филм таблетите врз 1556 пациенти со инфаркт на предниот ѕид на миокардот кои не примале тромболитична терапија. Терапијата е започната во рамките на 24 часа и продолжена во текот на 6 недели. Инциденцата на примарно комбинираниот исход (тешка срцева инсуфициенција и/или смрт во рок од 6 недели) редуциран е кај пациентите третирани со зофеноприл (зофеноприл 7,1%, плацебо 10,6%). Стапката на преживување во текот на една година е зголемена во Зофекард групата.



5.2. Фармакокинетски својства

Зофеноприл-калциумот е пролек, а активниот инхибитор е слободно сулфхидрил соединение, зофеноприлат, кое настанува со хидролиза на тио-естерот.

Ресорпција:

Зофеноприл-калциумот по оралната употреба брзо и комплетно се ресорбира и подлежи на скоро комплетна конверзија во зофеноприлат, кој достигнува максимална концентрација во крвта по 1,5 час од примањето на оралната доза на Зофекард таблетите. Кинетиката на единечната доза е линеарна во опсег од 10-80 мг зофеноприл-калциум и нема акумулација по употребата на 15-60 мг зофеноприл-калциум во рокот на 3 недели. Присуството на храната во гастроинтестиналниот тракт ја намалува брзината, но не и степенот на ресорпција и ПКС вредностите на зофеноприлатот се скоро идентични при воздржување од храна и во состојба на ситост.

Дистрибуција:

Приближно 88% од циркулирачката радиоактивност мерена *ex vivo* по употребата на радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум се врзува за плазмените протеини и волуменот на дистрибуција во состојба на рамнотежа изнесува 96L.

Метаболизам:

Во 76% од уринарната радиоактивност по примена доза од радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум во урината на човекот идентификувани се осум метаболити. Главниот метаболит е зофеноприлат (22%), кој потоа се метаболизира на неколку начини, вклучувајќи глукуронска конјугација (17%), циркулација и глукуронска конјугација (13%), цистеинска конјугација (9%) и S-метилација на тиолска група (8%). Полувремето на елиминација на зофеноприлатот изнесува 5,5 часа, а неговиот вкупен клиренс од организмот изнесува 1300 mL/мин по оралната употреба на зофеноприл-калциумот.

Екскреција:

Радиоактивно обележениот зофеноприлат употребен интравенски, се елиминира преку урината (76%) и фецесот (16%), додека по орална употреба на доза радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум, 69% односно 26% од радиоактивноста се наоѓа во урината односно во фецесот, укажувајќи на двоен пат на елиминација (преку цуцрезите и црниот дроб).

Фармакокинетика кај повозрасните пациенти:

Кај повозрасните пациенти не е потребно прилагодување на дозата доколку бубрежната функција е нормална.

Фармакокинетика при бубрежна дисфункција:



Врз основа на споредбата на клучните фармакокинетички параметри на зофеноприлатот измерени по оралната употреба на радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум, пациентите со благо оштетување на бубрезите (клиренс на креатининот > 45 и < 90 mL/мин) го елиминираат зофеноприлот од организмот со иста брзина како и лицата со нормална бубрежна функција (клиренс на креатининот > 90 mL/мин).

Кај пациентите со умерено до тешко оштетување на бубрезите (клиренс на креатининот 7 - 44 mL/мин), брзината на елиминирањето е редуцирана за околу 50% од нормалната. Ова укажува на тоа дека кај овие пациенти треба да се употребува половина од вообичаената почетна доза од лекот Зофекард.

Кај пациентите во терминален стадиум на заболување на бубрезите кои се на хемодијализа и перитонеална дијализа, брзината на елиминација е редуцирана на 25% од нормалната. Ова укажува на тоа дека кај овие пациенти треба да се употребува четвртина од вообичаената почетна доза од лекот Зофекард.

Фармакокинетика кај пациенти со дисфункција на црниот дроб

Кај пациентите со блага до умерена дисфункција на црниот дроб, по употребата на единечна доза радиоактивно обележен зофеноприл-калциум, C_{max} и T_{max} вредностите на зофеноприлатот биле приближни до вредностите кај лицата со нормална функција на црниот дроб. Меѓутоа, ПКК вредностите кај циротичните пациенти биле околу два пати поголеми од овие вредности кај здрави лица, што укажува на тоа дека иницијалната доза на лекот Зофекард за пациентите со блага до умерена хепатичка дисфункција, треба да биде половина од иницијалната доза за лицата со нормална функција на црниот дроб.

Нема фармакокинетички податоци за зофеноприлот и зофеноприлатот кај пациентите со тешка дисфункција на црниот дроб и затоа зофеноприл е контраиндициран кај овие пациенти.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Во студиите за токсичност со повторени орални дози кои се спроведени на три видови цицачи, ефектите од третманот биле воглавно оние кои вообичаено се јавуваат кај АКЕ инхибиторите. Ова вклучува и намалување на бројот на еритроцитите, пораст на концентрацијата на уреа во серумот, намалување на тежината на срцето и хиперплазија на јукстагломеруларните келии што се појавува при дози значително поголеми од максимално препорачаните дози за луѓето. Во студиите на токсичноста со повторени орални дози кај кучиња, при големи дози дошло до појава на крвна дискразија предизвикана од имунолошкиот механизам специфичен за врстата на која се правени испитувањата.

Во текот на едногодишната студија на токсичност со повторена орална доза изведена кај мајмуни, не се забележани значителни промени во цитохром P450 ензимските активности.

Во студиите на репродуктивна токсичност, зофеноприлот предизвикал дозно-зависна редукција на брзината на растот на потомците, а исто така и



нефротоксичноста и редукцијата на постнаталната способност за живот при дози од 90 до 270 мг/кг во F_1 генерацијата. Третманот со зофеноприл во текот на бременоста предизвикал фетална и развојна токсичност кај потомците на стаорците, како и ембрио- и фето- токсичноста на зајациите, но само при дози токсични за мајката.

Студиите на генотоксичност покажале дека зофеноприлот не е ниту мутаген ниту кластоген.

Студиите спроведени кај глувци и стаорци не откриле ниту еден доказ на канцерогеност. Само во студијата со глувци се појавил пораст на инциденца на атрофија на тестисите, но клиничкото значење на овој податок не е познато.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:

Целулоза, микрокристална

Лактоза, монохидрат

Скроб, пченкарен

Магнезиум-стеарат

Силициум-диоксид, колоиден, безводен

Филм-обвивка:

Хипромелоза

Титан-диоксид

Макрогол 400

Макрогол 6000

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

Нема посебни барање за чување на лекот

6.5. Пакување

ПВДЦ/ПВЦ/АЛ блистер, пакување од 28 или 60 филм-обложени таблети

Zofecard[®], филм-обложени таблети, 28 x (30 мг): Пакување: блистер, 2 x 14 филм-обложени таблети

Zofecard[®], филм-обложени таблети, 60 x (30 мг): Пакување: блистер, 4 x 15 филм-обложени таблети

Не мора сите големини на пакување да бидат ставени во промет.



6.6. Специјални мерки за чување

Нема посебни барања за користење, ракување и отстранување.

7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА ДООЕЛ ЗАСТАПНИК ЗА Berlin-Chemie AG (Menarini Group),
Ул. Сава Ковачевиќ 13 бр.9, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Zofecard[®], 30 мг, филм-обложени таблети, 28 x 30 мг:

Zofecard[®], 30 мг, филм-обложени таблети, 60 x 30 мг:

9. ДАТА НА ПРВА АВТОРИЗАЦИЈА / ДАТА НА ОБНОВУВАЊЕТО

Zofecard[®], 30 мг, филм-обложени таблети, 28 x 30 мг:

Zofecard[®], 30 мг, филм-обложени таблети, 60 x 30 мг:

10. ДАТА НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



