

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зофен 7,5 mg филмирани таблетки
Zofen 7,5 mg film-coated tablets

Зофен 30 mg филмирани таблетки
Zofen 30 mg film-coated tablets

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Рег. №	263074/15
Датум на издаване	29.05.15, 15-04-2015

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка Зофен 7,5 mg филмирана таблетка съдържа 7,5 mg зофеноприл калций (zofenopril calcium) като 7,2 mg зофеноприл (zofenopril).

Всяка Зофен 30 mg филмирана таблетка съдържа 30 mg зофеноприл калций (zofenopril calcium) като 28,7 mg зофеноприл (zofenopril).

Помощни вещества с известен ефект:

Всяка Зофен 7,5 mg филмирана таблетка съдържа 17,35 mg лактоза монохидрат.

Всяка Зофен 30 mg филмирана таблетка съдържа 34,7 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Зофен 7,5 mg: бели, кръгли филмирани таблетки с изпъкнали повърхности.

Зофен 30 mg: бели, продълговати филмирани таблетки с делителна черта. Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хипертония

Зофен е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

Остър миокарден инфаркт

Зофен е показан за лечение, което трябва да започне през първите 24 часа при пациенти с остър миокарден инфаркт с или без признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, които са хемодинамично стабилни и не са получавали тромболитична терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Зофен може да се приема преди, по време или след хранене. Дозировката трябва да се титрира според терапевтичния отговор на пациента.

Хипертония

Необходимостта от титриране на дозата трябва да се определи от стойностите на артериалното налягане, измерено непосредствено преди приложение на следващата доза. Дозата трябва да се увеличава на интервали от четири седмици.

Пациенти без обемни или солеви дефицит



Лечението трябва да започне с 15 mg веднъж дневно и да се повишава постепенно до достигане оптимален контрол на артериалното налягане.

Обичайната ефективна доза е 30 mg веднъж дневно.

Максималната дневна доза е 60 mg, прилагани еднократно или на два приема.

В случай на недостатъчен отговор може да се добавят други антихипертензивни лекарства, като диуретици (вж. точки 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1).

Пациенти, при които се подозира обемен или солеви дефицит

При високорискови пациенти при прием на първата доза може да настъпи хипотония (вж. "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"). Започването на терапия с ACE инхибитори изисква корекция на солевия и/или обемен дефицит, преустановяване на прилаганото диуретично лечение за два до три дни преди ACE инхибицията и начална доза от 15 mg дневно. Ако това не е възможно, началната доза трябва да бъде 7,5 mg дневно.

Пациентите с висок риск от тежко протичаща остра хипотония трябва внимателно да се мониторира, за предпочитане в болница, докато трае максималният ефект след приемане на първата доза и при повишение на дозата на ACE инхибитора и/или диуретика. Това се отнася и за пациенти с ангина пекторис или мозъчносъдова болест, при които тежката хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане и на диализа

При хипертоници с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс >45 ml/min) може да се прилага същата доза и еднократен прием на Зофен, както при пациенти с нормална бъбречна функция. На пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс <45 ml/min) се прилага половината от терапевтичната доза на Зофен; като се запазва еднократния режим на приложение.

Началната доза и режимът на дозиране на Зофен при хипертоници на диализа трябва да бъде една четвърт от дозата при пациенти с нормална бъбречна функция.

Последните клинични наблюдения показват голяма честота на анафилактично-подобни реакции при пациенти на ACE инхибитори по време на хемодиализа с високо почистващи мембрани или LDL афереза (вж. точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Старческа възраст (над 65 години)

При пациенти в старческа възраст с нормален креатининов клирънс не се налага промяна в дозировката.

При пациенти в старческа възраст с понижен креатининов клирънс (под 45 ml/min) се препоръчва половината от дневната доза.

Креатининовият клирънс може да се изчисли от серумния креатинин по следната формула:

$$\text{Креатининов клирънс (ml/min)} = \frac{(140 - \text{възрастта}) \times \text{теглото (kg)}}{\text{серумен креатинин (mg/dl)} \times 72}$$

С горния метод се определя креатининовия клирънс при мъже. При жени получената стойност трябва да се умножи по 0,85.

Дозировка при чернодробно увреждане



При хипертоници с леко до умерено чернодробно увреждане началната доза на Зофен е половината от тази при пациенти с нормална чернодробна функция.

Зофен е противопоказан при хипертоници с тежко чернодробно увреждане.

Педиатрична популация (под 18 години)

Безопасността и ефективността на Зофен при деца не е установена. Ето защо не се препоръчва употреба.

Остър миокарден инфаркт

Лечението със Зофен трябва да започне до 24 часа след началото на симптомите на острия миокарден инфаркт и да продължи шест седмици.

Приложението трябва да бъде, както следва:

1^{ви} и 2^{ри} ден: 7,5 mg през 12 часа

3^{ти} и 4^{ти} ден: 15 mg през 12 часа

от 5^{ти} ден нататък: 30 mg през 12 часа

В случай на ниско систолно артериално налягане (≤ 120 mmHg) в началото на лечението или през първите три дни след миокардния инфаркт, дневната доза не трябва да се увеличава. В случай на хипотония (≤ 100 mmHg) лечението може да продължи с доза, която е понасяна преди. В случай на тежка хипотония (сistolно артериално налягане под 90 mmHg в две последователни измервания през най-малко един час) приложението на Зофен се преустановява.

След 6-седмично лечение трябва да се направи повторна преценка на състоянието на пациента и при липса на признаци на левокамерна дисфункция или сърдечна недостатъчност терапията се преустановява. Ако все още се откриват такива признаци, лечението трябва да продължи по-дълго.

Пациентите трябва да получават и стандартно лечение с нитрати, аспирин, бета-блокери.

Дозировка при пациенти в старческа възраст

Зофен трябва да се използва внимателно при пациенти с миокарден инфаркт над 75 години.

Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане и на диализа

Не е установена ефективността и безопасността на Зофен при пациенти с миокарден инфаркт и бъбречно увреждане или на диализа. Затова Зофен не трябва да се използва при такива пациенти.

Дозировка при пациенти с чернодробно увреждане

Не е установена ефективността и безопасността на Зофен при пациенти с миокарден инфаркт и чернодробно увреждане. Затова той не трябва да се използва при такива пациенти.

4.3 Противопоказания

- свръхчувствителност към зофеноприл калций, други ACE инхибитори или някое от помощните вещества;
- анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с ACE инхибитори;
- наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток;
- тежко чернодробно увреждане;
- втори и трети триместър от бременността (вж. раздел 4.4 и 4.6);
- жени с детероден потенциал, освен ако не използват ефективна контрацепция, или унисексуална стеноза на бъбречните артерии или унисексуална стеноза в случай на единствен бъбрек.



- едновременната употреба на Зофен с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане ($GFR < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$) (вж. точки 4.5 и 5.1).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипотония

Както и при другите ACE инхибитори, Зофен може да предизвика силно изразено намаление на артериалното налягане, особено след първата доза. При хипертоници без усложнения симптоматичната хипотония се среща рядко.

По-голяма е вероятността тя да настъпи при пациенти с обемен дефицит вследствие диуретична терапия, ограничаване приема на сол с храната, диализа, диария или повръщане, или при пациенти с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точка 4.5 и точка 4.8).

При пациенти със сърдечна недостатъчност, придружена или не от бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония, която е по-вероятно да възникне при пациентите с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което се отразява с прием на високи дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При пациенти с висок риск от симптоматична хипотония, лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение, за предпочитане в болница, с ниски дози и внимателно титриране на дозата.

Когато се започва терапия със Зофен, ако е възможно, трябва временно да се прекъсне диуретичното лечение. Това се отнася за пациенти с ангина пекторис или мозъчносъдова болест, при които експесивната хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

При проява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Може да се наложи обемозаместителна терапия чрез интравенозно приложение на физиологичен разтвор. Появата на хипотония след първата доза не изключва последващо внимателно титриране на дозата на лекарството след ефективно повлияване на състоянието.

При някои пациенти със сърдечна недостатъчност, които са с нормално или ниско артериално налягане, Зофен може да доведе допълнително намаление на артериалното налягане. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за преустановяване на лечението. Ако хипотоничта стане симптоматична, може да е необходимо намаление на дозата или преустановяване на лечението с Зофен.

Хипотония при остър миокарден инфаркт

При пациенти с остър миокарден инфаркт с риск от допълнителен сериозен срив в хемодинамиката след приложение на вазодилататор, не трябва да се започва лечение със Зофен. Това са пациенти със систолно артериално налягане $< 100 \text{ mmHg}$ или с кардиогенен шок. Лечението със Зофен при пациенти с остър миокарден инфаркт може да предизвика тежка хипотония. В случай на персистираща хипотония (сistolно артериално налягане $< 90 \text{ mmHg}$ за повече от един час), приложението на Зофен трябва да се преустанови. При пациенти с тежка сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт, Зофен се прилага само ако пациентът е хемодинамично стабилен.

Пациенти с остър миокарден инфаркт и нарушена чернодробна функция

Не е установена ефективността и безопасността на Зофен при пациенти с миокарден инфаркт и чернодробно увреждане. Затова не трябва да се прилага при такива пациенти.

Старческа възраст

Зофен трябва да се прилага внимателно при пациенти с миокарден инфаркт на възраст ≥ 75 години.

Пациенти с реноваскуларна хипертония

При лечение с ACE инхибитори съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с реноваскуларна хипертония и предшестваща биполовна артериална



бъбречните артерии или унилатерална стеноза на артерията на единствен бъбрек. Допълнителен фактор може да бъде лечението с диуретици. Загуба на бъбречната функция може да се прояви и с леки промени в серумния креатинин дори и при унилатерална стеноза на бъбречната артерия. Ако се прецени, че е абсолютно необходимо, лечението със Зофен трябва да започне в болница под строго лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. При започване на терапия със Зофен, диуретичното лечение трябва да се бъде временно преустановено и през първите няколко седмици да се следи внимателно бъбречната функция.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Зофен трябва да се прилага внимателно при пациенти с бъбречна недостатъчност, тъй като при тях е необходимо да се намалят дозите. По време на лечението трябва да се следи внимателно бъбречната функция. Има данни за бъбречна недостатъчност във връзка с АСЕ инхибитори, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. При някои пациенти без явно предшестващо бъбречно заболяване са се повишили концентрациите на уреята и креатинина в кръвта, главно при придружаващо лечение с диуретици. В такива случаи трябва да се намали дозата на АСЕ инхибитора и/или да се спре диуретика. През първите няколко седмици от лечението се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция.

Не е установена ефективността и безопасността на Зофен при пациенти с миокарден инфаркт и бъбречно увреждане. Ето защо Зофен не трябва да се прилага при наличие на бъбречно увреждане (серумен креатинин $\geq 2,1$ mg/dl и протеинурия ≥ 500 mg/ден) и миокарден инфаркт.

Пациенти на диализа

При пациентите на диализа с полиакрилонитрилни високо-очистващи мембрани (напр. AN 69) и придружаваща терапия с АСЕ инхибитори може да се появят анафилактични реакции, като подуване на лицето, зачервяване, хипотония и диспнея няколко минути след започване на хемодиализата. Препоръчва се да се използват алтернативни мембрани или алтернативен антихипертензивен лекарствен продукт.

Не е установена ефективността и безопасността на Зофен при пациенти с миокарден инфаркт, подложени на хемодиализа. Поради това той не трябва да се прилага при тези пациенти.

Пациенти на LDL афереза

При пациентите, лекувани с АСЕ инхибитори и провеждащи LDL афереза с декстран сулфат, може да се появят анафилактични реакции, подобни на тези при пациентите на хемодиализа с високо очистващи мембрани (вж. по-горе). При тях се препоръчва приложение на антихипертензивно лекарство от друга група.

Анафилактични реакции по време на десенсибилизация или след ухапване от насекоми

В редки случаи, при пациентите, приемащи АСЕ инхибитори по време на десенсибилизация или след ухапване от насекоми са наблюдавани животозастрашаващи анафилактични реакции. При същите пациенти, тези реакции се били избегнати чрез временно оттегляне на АСЕ инхибитора, но са се появили отново при неумишлено повторно приложение на лекарствения продукт. Ето защо е необходимо внимание при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, подложени на такива десенсибилизационни процедури.

Бъбречна трансплантация

Няма опит по отношение приложението на Зофен при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация.

Първичен алдостеронизъм

Пациентите с първичен алдостеронизъм по принцип не се повлияват от антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на ренин-ангиотензиновата система. Ето защо се препоръчва употребата на този продукт.



Ангиоедем

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, може да се наблюдава ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса, който се среща най-често през първите седмици от лечението. В редки случаи може да се развие ангиоедем след продължително лечение с инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим. Лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да се прекъсне и да се замени с лекарство от друга група.

Ангиоедемът, ангажиращ езика, глотиса или ларинкса, може да бъде фатален. Трябва да се проведе лечение по спешност, включващо (но не само ограничаващо до това) незабавно подкожно приложение на разтвор на адреналин 1:1000 (0,3 до 0,5 ml) или бавно интравенозно адреналин 1 mg/ml (който трябва да се разтвори според инструкциите) с проследяване на ЕКГ и артериалното налягане. Пациентът се хоспитализира и се наблюдава най-малко 12 до 24 часа и се изписва само след пълно обратно развитие на симптомите.

Дори в случаи, когато отока обхваща само езика, без респираторен дистрес, пациентите може да се нуждаят от наблюдение, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

АСЕ инхибиторите причиняват ангиоедем в по-висока честота при чернокожите пациенти, в сравнение с нечернокожи пациенти.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитор, могат да са с повишен риск от ангиоедем по време на получаване на АСЕ инхибитор (вж. точка 4.3 Противопоказания).

Кашлица

По време на лечението със Зофен може да се появи суха и непродуктивна кашлица, която изчезва след спиране на лекарството. Кашлицата, индуцирана от АСЕ инхибитор, трябва да се има предвид в диференциалната диагноза на кашлицата.

Чернодробна недостатъчност

Рядко, АСЕ инхибитори се свързват със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром е неизяснен. Пациенти, които получават АСЕ инхибитори и развиват жълтеница или имат отчетливо покачване на чернодробните ензими, трябва да прекратят употребата на АСЕ инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване.

Хиперкалиемия

По време на лечението с АСЕ инхибитори може да се появи хиперкалиемия. Пациентите с риск от развитие на хиперкалиемия включват такива с бъбречна недостатъчност, захарен диабет или едновременно приложение на калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи солеви заместители; или пациенти, приемащи други вещества, свързани с увеличение на серумния калий (напр. хепарин) особено при наличие на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност. Ако се наложи едновременна употреба на гореспоменатите продукти, те трябва да се използват при често проследяване на серумния калий. (вж. раздел 4.5).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Операция/Анестезия

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хипотония или дори хипотензивен шок при пациенти, подложени на голяма операция или анестезия, тъй като те могат да блокират вторичното образуване на ангиотензин II вследствие на компенсаторното освобождаване на ренин. Ако не е възможно спирането на АСЕ инхибитора, трябва внимателно да се следи интраваскуларния и плазмения обем.

Стеноза на аортната и митралната клапа/Хипертрофична кардиомиопатия

АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат внимателно при пациенти със стеноза на митралната клапа и с обструкция на изхода на лявата камера.

Неутропения/Агранулоцитоза

Неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия са съобщавани при пациенти, получаващи АСЕ инхибитори. Рискът от неутропения е свързан с дозата и вида на лекарството и зависи от клиничното състояние на пациента. Рядко се наблюдава при пациенти без усложнения. Може да се появи при пациенти с някаква степен на бъбречно увреждане, особено когато е асоциирано с васкулит при колагеноза, напр. системен лупус еритематодес, склеродермия и при лечение с имunosупресори, лечение с алопуринол или прокаинамид или с комбинация от тези усложняващи фактори. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които, в малко от случаите, не отговарят на интензивно антибиотично лечение.

Ако зофеноприл се използва при такива пациенти, препоръчително е да се направи изследване на бели кръвни клетки и диференциална кръвна картина преди лечението, на всеки 2 седмици по време на първите 3 месеца от лечението със зофеноприл и периодично след това. По време на лечението всички пациенти трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, висока температура), като в тези случаи трябва да се направи диференциално броене на белите кръвни клетки. Зофеноприл и други съпътстващи лекарства (вж. т. 4.5) трябва да бъдат преустановени ако се диагностицира неутропения (неутрофили под $1000/\text{mm}^3$) или ако има съмнение за това.

Тя е обратима след прекъсване на АСЕ инхибитора.

Псориазис

АСЕ инхибиторите трябва да се използват предпазливо при пациенти с псориазис.

Протеинурия

Протеинурията може да се появи при пациенти с нарушена бъбречна функция или при относително високи дози на АСЕ инхибиторите. Пациенти с предшестващо бъбречно заболяване трябва да направят тест за определяне на белтък в урината (тест ленти при първа сутрешна урина) преди лечението и периодично след това.

Пациенти с диабет

Нивата на кръвната захар трябва стриктно да се наблюдават при диабетици, които преди това са лекувани с перорални антидиабетни лекарства или инсулин, през първия месец от лечението с АСЕ инхибитор (вж. раздел 4.5).

Литий

По принцип комбинацията на литий със Зофен не се препоръчва (вж. раздел 4.5).

Раса

Както и при другите АСЕ инхибитори, зофеноприл може да бъде по-малко ефективен за намаляване на артериалното налягане при чернокожи в сравнение с нечернокожи пациенти.



Ангиотензин конвертиращите ензимни инхибитори причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти в сравнение с нечернокожи пациенти.

Бременност

АСЕ инхибиторите не трябва да се започват по време на бременност. Освен ако терапията с АСЕ инхибитор не се счита за есенциална, при планиране на бременност трябва да се смени с алтернативна антихипертензивна терапия, която е с доказан профил на безопасност за употреба при бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с АСЕ инхибитори трябва веднага да се спре и, ако е наложително, да се започне алтернативна терапия (виж. раздели 4.3 и 4.6).

Други

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост като Ларр-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременна употреба не се препоръчва

Калий съхраняващи диуретици и калиеви добавки

АСЕ инхибиторите намаляват калиевата загуба, предизвикана от диуретиците. Калий съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или калий-съдържащите соли заместители може да доведат до значително повишаване на серумния калий. Ако е показана едновременна употреба при доказана хипокалиемия, те трябва да се прилагат внимателно с често мониториране на серумния калий и ЕКГ (вж. раздел 4.4).

АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Едновременната употреба изисква внимание

Диуретици (тиазидни и бримкови)

Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да доведе до обемен дефицит и риск от хипотония при започване на терапията със зофеноприл (вж. 4.4). Тези хипотензивни ефекти могат да се намалят, като се спре диуретика и се повиши приема на течности или сол, или като се започне с по-ниска доза зофеноприл.

Литий

Съобщавано е обратимо повишение на серумните концентрации на лития и на токсичността при едновременно приложение на АСЕ инхибитори с литий. Съвместната употреба на тиазидни диуретици може да повиши риска от интоксикация с литий и да повиши вече повишения риск от интоксикация с литий с АСЕ инхибитори. Поради това Зофен не се препоръчва в комбинация с литий и да трябва внимателно да се проследяват нивата на серумния литий ако се изисква едновременно приложение.

Злато

Нитритни реакции (симптоми на вазодилатация включващи зачервявания, гадене, замаяност и хипотония, които могат да бъдат тежки) след инжектиране на злато (например натриев ауротиамалат) са докладвани по-често при пациенти приемащи терапия с АСЕ инхибитори.



Анестетици

АСЕ инхибиторите може да засилят хипотензивния ефект на определени анестетици.

Наркотични лекарства/Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Барбитурати

Може да се прояви постурална хипотония.

Други антихипертензивни лекарства (например β -блокери, α -блокери, калциеви антагонисти)

може да доведат до адитивен хипотензивен ефект или до усилване. Лечението с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори, трябва да се употребява внимателно.

Циметидин

Може да увеличи риска от хипотензивен ефект.

Циклоспорин

Повишен риск от бъбречна дисфункция при едновременна употреба с АСЕ инхибитори.

Алопуринол, прокаинамид, цитостатици или имуносупресивни лекарства

Повишен риск от реакции на свръхчувствителност при едновременно приложение с АСЕ инхибитори. Данните от другите АСЕ инхибитори показват повишен риск от левкопения при едновременна употреба.

Антидиабетни лекарства

Рядко АСЕ инхибиторите могат да повишат понижаващия кръвната захар ефект на инсулина или пероралните антидиабетни лекарства, като сулфонилурейните, при диабетици. В такива случаи може да е необходимо да се намали дозата на антидиабетните лекарства при едновременно лечение с АСЕ инхибитори.

Хемодиализа с високо очистващи диализни мембрани

Повишен риск от анафилактични реакции при едновременна употреба с АСЕ инхибитори.

Цитостатици или имуносупресивни лекарства, системни кортикостероиди или прокаинамид

Едновременната употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

Да се има предвид при едновременна употреба

Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (включително ацетилсалицилова киселина ≥ 3 g/дневно)

Приложението на нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти може да понижи антихипертензивния ефект на АСЕ инхибитора. Нещо повече, описано е, че НСПВС и АСЕ инхибиторите имат адитивен ефект по отношение повишение на серумния калий, което може да влоши бъбречната функция. По принцип тези ефекти са обратими и се срещат най-вече при пациенти с компроментирана бъбречна функция. Рядко може да се появи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с компрометирана бъбречна функция, напр. пациенти в старческа възраст или при обезводняване.

Антацидни лекарства

Намаляват бионаличността на АСЕ инхибиторите.

Симпатикомиметици

Могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите; пациентите трябва внимателно да се проследяват за постигане на желания ефект.

Храна

Може да намали скоростта, но не и степента на резорбция на зофеноприл калций.

Допълнителна информация



Няма директни клинични данни за взаимодействие на зофеноприл с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP ензимите. Метаболитните изследвания със зофеноприл *in vitro* не показват потенциално взаимодействие с лекарства, които се метаболизират чрез CYP ензимите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. раздел 4.4). Употребата на ACE инхибитори е противопоказана през втория и третия триместър на бременността (вж. раздел 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно тератогенният ефект на ACE инхибиторите през първия триместър на бременността не са доказателствени. Въпреки това не може да се изключи леко повишение на риска. Освен ако терапията с ACE инхибитор не е есенциална, терапията на пациентите, които планират бременност, трябва да бъде сменена с алтернативна антихипертензивна терапия с установен профил на безопасност при употреба при бременност. Когато бременността е диагностицирана, лечението с ACE инхибитор трябва веднага да се спре и, ако е подходящо, да се започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на лечение с ACE инхибитор през втория и третия триместър индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрацион, забавена черепна осификация) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. раздел 5.3). При експозиция на ACE инхибитор през втория триместър на бременността, се препоръчва ултразвуково изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали ACE инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония (вж. раздели 4.3 и 4.4).

Кърмене

Поради липса на информация относно употребата на Зофен по време на кърмене, Зофен не се препоръчва. По време на кърмене се препоръчва алтернативно лечение с по-добре доказан профил на безопасност, особено докато се кърми новородено или преждевременно родено дете..

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефекта на Зофен върху способността за шофиране. При шофиране или работа с машини трябва да се знае, че в редки случаи може да се появи сънливост, световъртеж или отпадналост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В таблицата са изброени всички нежелани лекарствени реакции, възникнали в клиничната практика при приложението на Зофен. Те са подредени по системи и по честота, спазвайки следната схема: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), редки ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), много редки ($\leq 1/10000$).

Нарушения на нервната система

Чести: замаяност, главоболие

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Чести: кашлица

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене/повръщане

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив



Редки: ангиоедем

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулни крампи

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: умора

Нечести: астения

Следните нежелани реакции се наблюдавани при лечение с АСЕ инхибитори.

Нарушения на кръвта и лимфната система

При някои пациенти може да се появи агранулоцитоза и панцитопения.

Докладвани са случаи на хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много рядко хипогликемия

Психични нарушения

Рядко депресия, промени в настроението, смущения в съня, състояние на объркване

Нарушения на нервната система

Понякога параестезия, дисгезия, нарушения в равновесието

Нарушения на очите

Рядко замъглено виждане

Нарушения на ухото и лабиринта

Рядко шум в ушите

Сърдечни нарушения

Индивидуални случаи на тахикардия, палпации, аритмия, ангина пекторис, миокарден инфаркт са съобщавани при АСЕ инхибитори свързани с хипотония.

Съдови нарушения

Тежка хипотония се появява след започване и увеличение на дозата на лечението. Това се случва най-вече при определени рискови групи (вж. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Свързани с хипотонията са симптоми като замаяност, чувство на слабост, нарушено зрение, рядко с нарушения на съзнанието (синкоп). Рядко се появява зачервяване.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Рядко са докладвани диспнея, синусит, ринит, глосит, бронхит и бронхоспазъм. Употребата на АСЕ инхибитори се свързва с появяна ангионевротичен оток при малки подгрупи пациенти, засягащ тъканите на лицето и орофарингса. В изолирани случаи ангионевротичен оток, обхващащ горните дихателни пътища, е причинил фатална обструкция на дихателните пътища.

Стомашно-чревни нарушения

Понякога може да се появи коремна болка, диария, запек или сухота в устата.

Описани са индивидуални случаи на панкреатит и илеус във връзка с АСЕ инхибитори.

Много рядко ангиоедем на тънките черва.

Хепато-билиарни нарушения



Описани са индивидуални случаи на холестатична жълтеница и хепатит във връзка с ACE инхибитори.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Понякога, могат да се появят алергични реакции и реакции на свръхчувствителност, като сърбеж, уртикария, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, подобни на псориазис ексфлоресценции, алоpecia. Това може да бъде придружено от висока температура, миалгия, артралгия, езинофилия и/или повишен титър на АНА (ANA). Рядко се проявява хиперхидроза.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Понякога може да се прояви миалгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Може да се появи или да се влоши бъбречна недостатъчност. Докладвана е остра бъбречна недостатъчност (вж. Специални мерки и предупреждения при употреба).

Рядко се проявяват смущения в уринирането.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Рядко еректилна дисфункция.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много рядко периферен оток и болки в гърдите.

Изследвания

Може да настъпи повишение на кръвната урея и креатинин, които са обратими при спиране на употребата, особено при наличие на бъбречна недостатъчност и реноваскуларна хипертония.

При някои пациенти са докладвани намаление на хемоглобина, хематокрита, броя на тромбоцитите и белите кръвни клетки. Също са били докладвани и повишени серумни нива на чернодробните ензими и билирубина.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

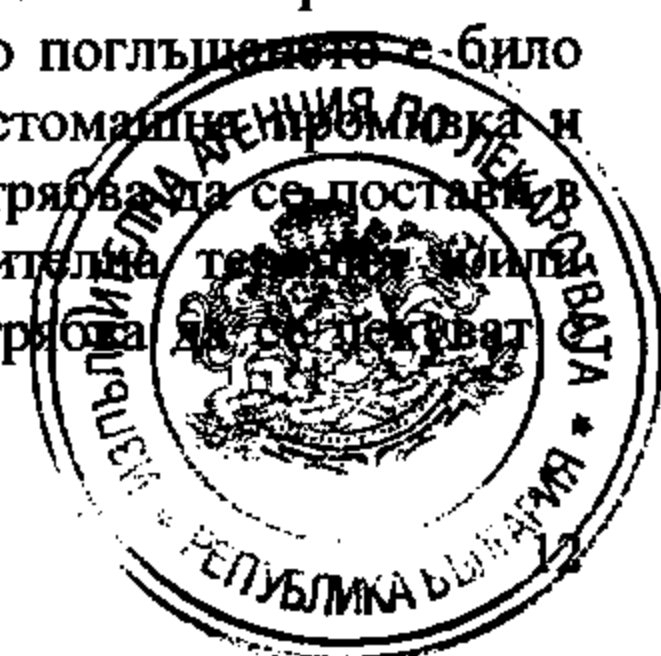
тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране са тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, нарушение на електролитното равновесие и бъбречна недостатъчност.

При предозиране пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за предпочитане в интензивно отделение. Често трябва да се проследяват серумните електролити и креатинина. Терапевтичните мерки зависят от естеството и тежестта на симптомите. Ако поглъщането е било скоро, може да се приложат превантивни мерки срещу резорбцията, като стомашна промивка и даване на адсорбенти и натриев сулфат. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в антишоково положение и да се прецени необходимостта от обемозаместителна терапия. Лечение с ангиотензин II. Брадикардията или изразените вагусови реакции трябва да се лекуват



атропин. Може да се обсъди необходимостта от поставяне на пейсмейкър. АСЕ инхибиторите могат да се отстранят от кръвообращението с хемодиализа. Трябва да се избягва използването на високо-очистващи полиакрилонитрилни мембрани.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: АСЕ инхибитор, АТС код: C09AA15

Благоприятният ефект на Зофен при хипертония и остър миокарден инфаркт изглежда се дължи главно на подтискане на плазмената ренин-ангиотензин алдостеронова система. Инхибирането на АСЕ (K_i 0,4 nM в бял дроб на заек за аргининовата сол на зофеноприлат) води до понижаване на плазмения ангиотензин II, което води до намалена вазопресорна активност и алдостеронова секреция. Въпреки че последното намаление е много слабо изразено, заедно със загубата на натрий и течности, може леко да се повиши серумната концентрация на калий. Прекъсването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин II върху рениновата секреция води до повишаване на плазмената ренинова активност. Плазмената АСЕ активност се подтиска, съответно, с 53,4% и 74,4% на 24-я час след приложение на единични перорални дози от 30 mg и 60 mg зофеноприл калций.

Инхибирането на АСЕ води до повишена активност на циркулиращата и локалната каликреин-кининова система, което допринася за периферна вазодилатация чрез активиране на простагландиновата система. Вероятно този механизъм е включен в хипотензивния ефект на зофеноприл калций и е причина за определени нежелани реакции.

При пациенти с хипертония приложението на Зофен води до понижаване на артериалното налягане в легнало и седнало положение до една и съща степен, без компенсаторно увеличаване на сърдечната честота. След приложение на Зофен има тенденция към намаляване на средното системно съдово съпротивление.

Достигането на оптимално понижаване на артериалното налягане при някои пациенти може да изисква няколко седмично лечение. Антихипертензивният ефект се поддържа по време на продължително лечение.

Внезапното спиране на лечението не води до бързо повишаване на артериалното налягане. До момента няма данни за ефекта на Зофен върху заболяемостта и смъртността при хипертоници.

Въпреки че във всички изследвани раси е установен антихипертензивен ефект, чернокожите пациенти (обикновено хипертоници с нисък ренин) се повлияват по-слабо с монотерапия с АСЕ инхибитор в сравнение с останалите. При добавяне на диуретик тази разлика изчезва.

Клиничният ефект при ранно включване на Зофен след миокарден инфаркт се свързва с много фактори, като намаляване на плазмените нива на ангиотензин II (по този начин се ограничава процеса на камерно ремоделиране, който може да повлияе неблагоприятно на прогнозата при пациент с инфаркт) и повишаване на плазмените/тъканни концентрации на вазодилаторни субстанции (простагландини-кининова система).

При 1 556 пациенти с преден инфаркт на миокарда, които не са получавали тромболитична терапия е проведено рандомизирано, плацебо-контролирано клинично проучване със зофеноприл. Лечението е започнато в първите 24 часа и е продължило 6 седмици. Честотата на първичния комбиниран краен изход (тежка сърдечна недостатъчност и/или смърт в рамките на 6 седмици) намалява при пациентите, лекувани със зофеноприл (зофеноприл 7,1%, плацебо 10,6%). Степента на преживяемост за една година се е подобрила в групата, третирана със Зофен.

Друга информация



Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчно-съдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Зофеноприл калций е предлекарство, тъй като активният инхибитор е свободното сулфхидрилно съединение, зофеноприлат, което се получава при тио-естерна хидролиза.

Резорбция

Зофеноприл калций се резорбира бързо и пълно след перорално приложение и се трансформира почти напълно до зофеноприлат, който достига пикови кръвни нива 1,5 часа след перорална доза Зофен. Кинетиката на единичната доза е линейна в дозов интервал от 10-80 mg зофеноприл калций и не се наблюдава кумулиране след прилагане на 15-60 mg зофеноприл калций в продължение на 3 седмици. Наличието на храна в стомашно-чревния тракт намалява скоростта, но не и степента на резорбция и AUCs (площите под кривата) на зофеноприлат са почти еднакви на гладно и след хранене.

Разпределение

Приблизително 88% от циркулиращата радиоактивност, измерена *ex-vivo* след приложение на радиомаркиран зофеноприл калций, се свързва с плазмените протеини и обемът на разпределение в стабилно състояние (steady state) е 96 литра.

Биотрансформация

В урината на хора след приложение на радиомаркиран зофеноприл калций са открити осем метаболита, определящи 76% от радиоактивността в урината. Основният метаболит е зофеноприлат (22%), който след това се метаболизира по няколко пътя, включително глюкуронова конюгация (17%), циклизация и глюкуронова конюгация (13%), цистеинова конюгация (9%) и S-метилиране на тиоловата група (8%). Времето на полуживот на зофеноприлат е 5,5 часа и общият клирънс на организма е 1300 ml/min след перорално приложение на зофеноприл калций.



Елиминиране

Радиомаркираният зофеноприлат, приложен интравенозно, се елиминира в урината (76%) и изпражненията (16%). При перорално приложение на радиомаркиран зофеноприл калций, съответно 69% и 26% от радиоактивността се открива в урината и изпражненията, което показва двоен път на елиминиране (бъбреци и черен дроб).

Фармакокинетика при пациенти в старческа възраст

Когато бъбречната функция е нормална, не се налага промяна в дозата при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетика при нарушена бъбречна функция

На базата на сравнение на ключови фармакокинетични параметри на зофеноприлат, измерени след перорално приложение на радиомаркиран зофеноприл калций, пациентите с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс >45 и <90 ml/min) елиминират зофеноприлот организма със същата скорост, както и при нормалните индивиди (креатининов клирънс >90 ml/min).

При пациенти с умерено до тежко нарушена бъбречна функция (7-44 ml/min), скоростта на елиминиране намалява до около 50% от нормалната. Това показва, че тези пациенти трябва да получават половината от обичайната начална доза Зофен.

При пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа и перитонеална диализа, скоростта на елиминиране намалява до 25% от нормалната. Това показва, че тези пациенти трябва да получават една четвърт от обичайната начална доза Зофен.

Фармакокинетика при нарушена чернодробна функция

При пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, на които са давани единични дози радиомаркиран зофеноприл калций, стойностите на C_{max} и T_{max} за зофеноприлат са еднакви с тези при нормалните индивиди. AUC стойностите при пациенти с цироза обаче, са около два пъти над тези при нормалните индивиди, което показва, че при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция трябва да се дава половината от началната доза Зофен, в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

Няма фармакокинетични данни за приложение на зофеноприл и зофеноприлат при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, затова зофеноприл е противопоказан при тези пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В изследвания за токсичност с многократно перорално приложение, проведени с три вида бозайници, повечето от ефектите, свързани с лечението, са били тези, съобщавани обичайно при ACE инхибиторите. Тези промени са включвали понижаване на еритроцитите, повишаване на серумния уреен азот, намаляване на сърдечната маса и хиперплазия на юкта-гломерулните клетки, наблюдавани при много по-висока доза от максималната препоръчителна доза при хора. В изследване за токсичност с многократно перорално приложение при куче, при високи дози е наблюдавана видово-специфична имунно-медирана кръвна дискразия.

В едногодишно изследване за токсичност с многократно перорално приложение при маймуна не са наблюдавани значителни промени в цитохром P 450 ензимната активност.

В изследвания на репродуктивната токсичност, зофеноприл води до дозо-зависимо намаляване скоростта на растежа на потомството, а също и нефротоксичност и намалена постнатална жизненост при дозови нива от 90 и 270 mg/kg в поколението F1. Лечението със зофеноприл по време на бременността води до фетална токсичност и токсичност в развитието на потомството при плъхове, а също и ембрио- и фетотоксичност при зайци, но само при токсични дози за майката.

Генотоксичните изследвания са показали, че зофеноприл не е мутагенен или кластогенен.

Изследванията за канцерогенност, проведени при мишки и плъхове, не показват данни за канцерогенеза. Само в изследването при мишки е наблюдавана повишена честота на атрофия на тестисите, чието клинично значение е неизвестно.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката: микрокристална целулоза, лактоза монохидрат, кроскармелоза натрий, магнезиев стеарат, силициев диоксид, колоидален безводен.

Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (Е 171), макрогол 400, макрогол 6000.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение

6.5 Данни за опаковката

Блистер PVDC/PVC/алуминий, опаковки от:
Зофен 7,5 mg – 7, 14, 28 и 60 филмирани таблетки.
Зофен 30 mg – 7, 14, 28 и 60 филмирани таблетки.
(Не всички опаковки могат да се продават)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специфични изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)
Glienicker Weg 125
12489 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Зофен 7,5 mg – Рег. № 20030714
Зофен 30 mg – Рег. № 20030715

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25.11.2003
Дата на последно подновяване: 29.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември, 2014 г.

