

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОКАРДІС® 30 МГ (ZOCARDIS® 30 MG)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 30 мг, що еквівалентно 28,7 мг зофеноприлу;

допоміжні речовини:

ядро: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний;

плівкова оболонка: гіпромелоза, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 6000.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору, довгасті таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насичкою для розподілу з обох боків.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні.

Код АТХ C09A A15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії лікарського засобу Зокардіс® при гіпертензії та гострому інфаркті міокарда зумовлений в основному пригніченням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у плазмі крові. Пригнічення АПФ (Кі 0,4 нМ у легенях кролів для солі зофеноприлату з аргініном) призводить до зменшення ангіотензину у плазмі крові, що веде до зниження судинозвужувальної активності та секреції альдостерону. Хоча при невеликому зменшенні рівня останнього може виникати певне підвищення концентрації калію у сироватці крові, разом з втратою натрію та рідини. Припинення оборотного впливу ангіотензину II на секрецію реніну призводить до підвищення активності реніну в плазмі крові. Активність АПФ у плазмі крові зменшується на 53,4 % та 74,4 % через 24 години після введення одиничної пероральної дози 30 мг та 60 мг зофеноприлу кальцію відповідно.

Пригнічення АПФ призводить до підвищення активності циркулюючої та локальної калікреїн-кінінової системи, що впливає на периферичну вазодилатацію через активацію системи простагландинів. Можливо, цей механізм залучений до реалізації гіпотензивного ефекту зофеноприлу кальцію та відповідає за певні побічні ефекти. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування Зокардіс® однаковою мірою призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи та стоячи, без компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень. Після застосування Зокардіс® середній системний судинний опір має тенденцію до зменшення. Для деяких пацієнтів досягнення оптимального зниження артеріального тиску може потребувати кількох тижнів терапії. Антигіпертензивний ефект підтримується при тривалій терапії. При раптовому припиненні терапії не виникає швидкого зростання артеріального тиску. На даний час немає даних щодо впливу Зокардіс® на захворюваність та летальність пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Хоча антигіпертензивні ефекти встановлені при дослідженні для всіх рас, середній відгук на монотерапію інгібітором АПФ у чорношкірих пацієнтів (зазвичай, у гіпертензивній популяції зі зниженим рівнем реніну) є меншим, ніж у пацієнтів інших рас. Така різниця зникає при додаванні діуретика. Клінічний ефект раннього застосування Зокардіс® після інфаркту міокарда може бути пов'язаний із багатьма факторами, такими як зменшення у плазмі рівнів ангіотензину II (таким чином обмежується процес шлуночкового ремоделювання, який може негативно впливати на прогноз виживання (quod vitan) пацієнта з інфарктом) та підвищення у концентрації судинорозширювальної субстанції плазми/тканинах (система простагландин-кінін).

Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне випробування зофеноприлу проведене з участю 1556 пацієнтів із попереднім інфарктом міокарда, які не отримували тромболітичну терапію. Лікування розпочиналось протягом 24 годин та тривало 6 тижнів. У групі пацієнтів, пролікованих зофеноприлом, знижувалися показники основних комбінованих кінцевих точок (важка серцева недостатність та/або летальний наслідок протягом 6 тижнів): зофеноприл 7,1 %, плацебо 10,6 %. Для групи Зокардіс® через рік покращувався рівень виживаності.

Два великих рандомізованих контрольованих випробування (ONTARGET (поточний Телмісартан самостійно та у комбінації з Раміприлом Global Endpoint Trial) та VA NEPHRON-D (нефропатія при цукровому діабеті)) вивчали застосування комбінації інгібіторів АПФ разом з інгібіторами ангіотензинових рецепторів II.

ONTARGET-дослідження, проведене з участю пацієнтів із серцево-судинними та судинно-мозковими захворюваннями або цукровим діабетом II типу, що супроводжувалися ознаками пошкодження органів-мішеней. VA NEPHRON-D - дослідження з участю пацієнтів з цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією. Ці дослідження не виявили істотного позитивного впливу на функції нирок і/або серцево-судинні результати і летальність, у той час коли спостерігається підвищений ризик гіперкаліємії, гострого пошкодження нирок та/або гіпотензії порівнянно з монотерапією. Враховуючи аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також відносяться і до інших інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

ALTITUDE (дослідження аліскірену при цукровому діабеті II типу «Використання серцево-судинної та ниркової кінцевих точок») було дослідженням, призначеним для перевірки користі від застосування аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинними захворюваннями або обома хворобами. Дослідження було достроково припинено у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних результатів. Летальні випадки, зумовлені серцево-судинними захворюваннями та інсультами були найчисельнішими в групі з аліскіреном, ніж у групі плацебо, а також про серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок) частіше повідомлялося в групі з аліскіреном, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Зофеноприл кальцію є про-ліками, оскільки активним інгібітором є сульфгідрильна частка зофеноприлат, що утворюється при гідролізі тіо-ефірами.

Всмоктування

Зофеноприл кальцію швидко та повністю всмоктується при пероральному введенні та практично повністю перетворюється на зофеноприлат, піковий рівень якого у крові досягається через 1,5 години після перорального дозування Зокардіс®. Кінетика одиничної дози є лінійною в діапазоні доз 10-80 мг зофеноприлу кальцію, та після введення 15-60 мг зофеноприлу кальцію протягом 3 тижнів не відбувається кумуляції. Їжа у шлунково-кишковому тракті зменшує швидкість, але не рівень всмоктування, АUC зофеноприлату практично ідентичні після вживання їди або натщесерце.

Розподіл

Після введення зофеноприлу кальцію з радіоактивною міткою приблизно 88 % циркулюючої радіоактивності ex-vivo зв'язується з білками плазми, а об'єм розподілу у рівноважному стані становить 96 л.

Метаболізм

Після введення зофеноприлу кальцію з радіоактивною міткою у сечі людини ідентифіковані 8 метаболітів, що становлять 76 % радіоактивності сечі. Основним метаболітом є зофеноприлат (22 %), що потім метаболізується кількома шляхами, включаючи глюкуронідну кон'югацію (17 %), циклізацію та глюкуронідну кон'югацію (13 %), кон'югацію з цистеїном (9 %) та S-метилування тіолової групи (8 %). Після перорального застосування зофеноприлу кальцію період напіввиведення зофеноприлату становить 5,5 години, а загальний кліренс в організмі 1300 мл/хв.

Виведення

Зофеноприлат з радіоактивною міткою після внутрішньовенного введення виводиться у сечу (76 %) та кал (16 %), тоді як після перорального дозування зофеноприл кальцію з радіоактивною міткою на 69 % та 26 % радіоактивності виводиться у сечу та кал відповідно, що вказує на подвійний шлях виведення (нирки та печінка).

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку

Для пацієнтів літнього віку немає потреби у корекції дози, якщо функція нирок у нормі.

Фармакокінетика при порушенні функції нирок

На підставі порівняння основних фармакокінетичних параметрів зофеноприлу після перорального введення зофеноприлу кальцію із радіоактивною міткою встановлено, що у пацієнтів із нирковими порушеннями (кліренс креатиніну >45 та <90 мл/хв) виведення зофеноприлу відбувається з такою ж швидкістю, як і у пацієнтів без порушень (кліренс креатиніну >90 мл/хв).

У пацієнтів із помірними до важких порушеннями функції нирок (7-44 мл/хв) швидкість виведення зменшена на 50 % від норми. Це вказує, що для цих пацієнтів слід використовувати половину звичайної стартової дози Зокардіс®.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок у термінальній стадії, які перебувають на гемодіалізі та перитонеальному діалізі, швидкість виведення зменшена до 25 % від норми. Це вказує, що для цих пацієнтів слід використовувати чверть звичайної початкової дози Зокардісу®.

Фармакокінетика при порушенні функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки від помірного до важкого ступеня тяжкості, що застосовували одиничні дози зофеноприлу кальцію з радіоактивною міткою, величини C_{max} та T_{max} для зофеноприлату були аналогічні таким у пацієнтів із нормальним станом. Однак значення AUC у пацієнтів з цирозом майже вдвічі перевищували такі у пацієнтів із нормальним станом. Це вказує на те, що для пацієнтів із порушеннями функції печінки від помірного до важкого ступеня тяжкості слід використовувати половину звичайної стартової дози Зокардіс® для пацієнтів із нормальною функцією печінки.

Відсутні дані щодо фармакокінетики зофеноприлу та зофеноприлату у пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки, тому таким пацієнтам зофеноприл протипоказаний.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія

Лікування есенціальної гіпертензії легкого та середнього ступеня тяжкості.

Гострий інфаркт міокарда

Лікування пацієнтів із гострим інфарктом міокарда у перші 24 години з ознаками або симптомами (або без них) серцевої недостатності зі стабільною гемодинамікою за умови, що їм не проводили тромболітичну терапію.

Протипоказання.

Гіперчутливість до зофеноприлу кальцію або до іншого інгібітора АПФ або до одної із допоміжних речовин, які входять до складу препарату.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібітором АПФ. Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Порушення функції печінки важкого ступеня.

Вагітні жінки або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Жінки репродуктивного віку, які не застосовують ефективну контрацепцію.

Білатеральний ренальний артеріальний стеноз або односторонній у разі наявності однієї нирки. Одночасне застосування зофеноприлу з аліскірен-вмісними препаратами протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ <60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не рекомендується одночасне застосування з нижченаведеними лікарськими засобами.

Калійзберігаючі діуретики або добавки, що містять калій.

Інгібітори АПФ зменшують спричинену діуретиком втрату калію. Калійзберігаючі діуретики (спіронолактон, тріамтерен і амілорид); добавки, які містять калій чи сольові замінники, які містять калій, можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Якщо така комбінація є необхідною, то її слід застосовувати з обережністю і під частим контролем калію у сироватці крові та ЕКГ.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Клінічні дослідження показали що подвійна блокада РААС шляхом одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана зі збільшенням ризику появи таких побічних реакцій як гіпотензія, гіперкаліємія і зниження функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівнянно із застосуванням одного РААС-активного препарату.

Одночасне застосування з нижченаведеними лікарськими засобами вимагає особливої обережності.

Діуретичні засоби (тіазиди або петльові діуретики). Попереднє застосування діуретичних засобів може призвести до зневоднення і появи ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування зофеноприлом. Можливість гіпотензивного ефекту можна зменшити шляхом відміни діуретичного засобу, збільшення вживання хворим рідини та солі чи розпочинати терапію з низьких доз зофеноприлу. Подальше підвищення дози слід проводити з обережністю.

Літій. Були повідомлення про оборотне підвищення концентрації літію у сироватці крові та його токсичності при одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ. Одночасне застосування тіазидних діуретичних засобів з препаратами літію може підвищувати ризик літєвої інтоксикації і ця небезпека зростає на тлі одночасного застосування інгібіторів АПФ. Тому зофеноприл не рекомендується застосовувати одночасно з препаратами літію, а у випадку такої необхідності слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

Золото. Були повідомлення про те, що у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ яким ін'єкційно вводили золото (напр. ауротіомалат натрію), частіше розвиваються нітратоподібні реакції (симптоми вазодилатації, у тому числі припливи, нудота, запаморочення, артеріальна гіпотензія), які можуть мати досить тяжкий характер.

Анестезуючі препарати. Інгібітори АПФ можуть посилити гіпотензивну дію анестезуючих препаратів.

Наркотичні/антипсихотичні/антидепресантні препарати, барбітурати. Може виникати ортостатична артеріальна гіпотензія.

Інші антигіпертензивні засоби (бета-блокатори, альфа-блокатори, антагоністи кальцію) Можливий адитивний ефект або посилення дії препаратів. Нітрогліцерин та інші нітрати та вазодилатуючі засоби слід застосовувати з обережністю.

Циметидин. Підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Циклоспорин. Підвищений ризик розвитку порушень функцій нирок.

Алопуринол, прокаїнамід, цитостатичні засоби, імунодепресанти. Підвищується ризик розвитку реакцій гіперчутливості. Дані щодо інших інгібіторів АПФ вказують на підвищений ризик розвитку лейкопенії при одночасному застосуванні з вищезазначеними препаратами.

Протидіабетичні засоби. Дуже рідко інгібітори АПФ можуть посилити гіпоглікемізуючу дію інсуліну та пероральних протидіабетичних засобів, наприклад, препаратів сульфонілсечовини у хворих на цукровий діабет, тому, можливо, буде необхідно зменшити дозу протидіабетичних засобів для уникнення гіпоглікемії.

Гемодіаліз з використанням діалізних мембран з високою пропускною здатністю. Підвищується ризик розвитку анафілактоїдних реакцій.

Цитостатичні/імунодепресантні/системні кортикостероїдні засоби та прокаїнамід. Можуть призвести до підвищення ризику розвитку лейкопенії.

Слід врахувати при одночасному застосуванні.

Нестероїдні протизапальні засоби (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозі ≥ 3 г/добу). Може зменшитись антигіпертензивний ефект, підвищитися рівень калію у сироватці крові, в той час як може понизитися ниркова функція. Ці ефекти є оборотними і частіше зустрічаються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Дуже рідко може спостерігатися гостра ниркова недостатність, особливо у хворих з порушенням функції нирок, наприклад, у пацієнтів літнього віку або із зневодненням.

Антациди. Зменшують біодоступність інгібіторів АПФ.

Симптомімітичні засоби. Можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Нобхідно ретельно спостерігати за такими хворими, щоб бути впевненим у досягненні бажаного ефекту.

Продукти харчування. Може знижуватися швидкість, але не ступінь всмоктування зофеноприлу кальцію.

Додаткова інформація. Недоступні прямі клінічні дані щодо взаємодії зофеноприлу з іншими препаратами, що метаболізуються СYP ферментами. Однак дослідження метаболізму зофеноприлу *in vitro* демонструють відсутність потенційної взаємодії з препаратами, що метаболізуються СYP ферментами.

Особливості застосування.

Гіпотензія

Як і інші інгібітори АПФ, Зокардіс® може спричинити значне зниження артеріального тиску, особливо після застосування першої дози, хоча симптоматична гіпотензія у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без ускладнень спостерігається рідко.

Вона більш вірогідна для пацієнтів, у яких об'єм крові та електролітів виснажені через терапію діуретиками, заборону солі в дієті, діарею чи блювання, або у таких, які мають серйозну ренін-залежну гіпертензію.

У пацієнтів із серцевою недостатністю, що пов'язана або не пов'язана із нирковою недостатністю, спостерігається симптоматична гіпотензія. Вона більш вірогідна у пацієнтів із більш важкою серцевою недостатністю, що пов'язана із застосуванням високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Для пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії лікування необхідно починати під суворим медичним наглядом, бажано – у клініці, з використанням низьких доз та ретельного титрування доз.

У разі можливості на початку терапії Зокардіом® лікування діуретиками необхідно тимчасово припинити. Такий самий підхід застосовується також до пацієнтів зі стенокардією або цереброваскулярним захворюванням, у яких надлишкова гіпотензія може призвести до інфаркту міокарда або цереброваскулярного нападу.

У разі розвитку гіпотензії пацієнта слід перевести у положення лежачи на спині. Може бути необхідним заміщення електролітного об'єму шляхом внутрішньовенного введення фізіологічного розчину. Поява гіпотензії після першого дозування не заперечує наступного ретельного титрування дози препарату після ефективного контролю.

У деяких пацієнтів із серцевою недостатністю з нормальним або зниженим артеріальним тиском при застосуванні Зокардіу® може виникати додаткове зниження системного артеріального тиску. Цей ефект є очікуваним та зазвичай не є причиною припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути потрібне зменшення дози або припинення терапії Зокардіом®.

Гіпотензія при гострому інфаркті міокарда

Лікування Зокардіом® не слід розпочинати пацієнтам із гострим інфарктом міокарда, якщо існує ризик додаткової серйозної гемодинамічної депресії після лікування вазодилататорами. Це стосується пацієнтів із систолічним артеріальним тиском <100 мм Hg або у разі появи кардіогенного шоку. Лікування Зокардіом® пацієнтів із гострим інфарктом міокарда може призводити до важкої гіпотензії. У випадку тривалої гіпотензії (систолічний артеріальний тиск <90 мм Hg протягом більше ніж години) застосування Зокардіу® необхідно припинити. У пацієнтів із важкою серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда Зокардіс® необхідно застосовувати тільки якщо пацієнт має стабільний гемодинамічний стан.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда з печінковою недостатністю

Ефективність та безпека застосування Зокардіу® пацієнтам з інфарктом міокарда із печінковою недостатністю не встановлена. Тому Зокардіс® даним групам пацієнтів не слід застосовувати.

Пацієнти літнього віку

Зокардіс® слід з обережністю застосовувати пацієнтам з інфарктом міокарда віком від 75 років.

Пацієнти з реноваскулярною гіпертензією

Існує підвищений ризик появи тяжкої гіпотензії та ниркової недостатності, коли пацієнтам з реноваскулярною гіпертензією та раніше існуючим білатеральним стенозом ниркової артерії або стенозом ниркової артерії у разі наявності лише однієї нирки застосовувати інгібітори АПФ. Додатковим фактором може бути лікування діуретиками. Навіть у пацієнтів із монолатеральним стенозом ниркової артерії може виникати втрата функції нирок при лише слабких змінах рівня сироваткового креатиніну. Якщо лікування Зокардіом® вважається абсолютно необхідним, його слід розпочинати в госпіталі під суворим медичним наглядом, низьких доз та при ретельному титруванні дози. На початку терапії Зокардіом® лікування діуретиками слід тимчасово припинити та проводити моніторинг функції нирок протягом декількох перших тижнів терапії.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Зокардіс® необхідно обережно застосовувати пацієнтам із нирковою недостатністю, оскільки вони потребують зменшеного дозування. При терапії вважається важливим ретельний моніторинг функції нирок. Випадки ниркової недостатності виникали при застосуванні інгібіторів АПФ, переважно у пацієнтів із важкою серцевою недостатністю або існуючим захворюванням нирок, включно зі стенозом ниркової артерії. У деяких пацієнтів з існуючим незначним захворюванням нирок виникає підвищення концентрацій сечовини та креатиніну в крові, зокрема – при одночасному застосуванні з діуретиком. Може знадобитися зменшення дози інгібітора АПФ та/або припинення застосування діуретика. Протягом декількох перших тижнів терапії рекомендується проводити моніторинг функції нирок.

Ефективність та безпека Зокардіс® у пацієнтів з інфарктом міокарда із нирковими порушеннями не встановлена. Тому при нирковій недостатності (креатинін сироватки $\geq 2,1$ мг/дл і протеїнури ≥ 500 мг/добу) та інфаркті міокарда не слід застосовувати Зокардіс®.

Пацієнти, які перебувають на діалізі

У пацієнтів на діалізі з високопроточними поліакрилонітрильними мембранами (наприклад, AN 69), які отримують інгібітори АПФ, можливі анафілактичні реакції, такі як набряк обличчя, припливи, гіпотензія та задишка на перших хвилинах процедури гемодіалізу. Рекомендується застосовувати альтернативну мембрану або інший антигіпертензивний медичний продукт.

Ефективність та безпека Зокардісу® у пацієнтів з інфарктом міокарда, які перебувають на гемодіалізі, не встановлена. Тому таким пацієнтам його не слід застосовувати.

Пацієнти, яким проводять аферез ЛПНЩ

У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ та проводять аферез ЛПНЩ із декстран сульфатом, можливі анафілактичні реакції, подібні до реакцій, що спостерігаються при діалізі з високопроточними поліакрилонітрильними мембранами (див. вище). Для таких пацієнтів рекомендується застосування антигіпертензивних препаратів іншого класу.

Анафілактичні реакції при десенсибілізації або після укусів комах

Зрідка у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, при десенсибілізуючому лікуванні (наприклад, від отрути перетинчастокрилих комах) або після укусів комах виникають загрозливі для життя анафілактичні реакції. Для таких пацієнтів реакцій такого типу намагалися уникати шляхом тимчасової відміни інгібіторів АПФ, але вони поновлювалися при повторному застосуванні лікарського засобу. Тому для пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, при зазначених процедурах десенсибілізації необхідна особлива обережність.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід застосування Зокардіс® пацієнтам із нещодавнім проведенням трансплантації нирки.

Первинний альдостеронізм

Пацієнти із первинним альдостеронізмом у цілому не реагуватимуть на антигіпертензивні препарати, що діють через пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Тому застосування цього препарату не рекомендується.

Ангіоневротичний набряк

У пацієнтів може виникати ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, голосової щілини та/або гортані, що найчастіше проявляється у перші тижні лікування інгібіторами АПФ. Однак зрідка важкий ангіоневротичний набряк може розвинути після тривалого лікування інгібіторами ангіотензин перетворювального ферменту. Лікування інгібіторами АПФ слід швидко припинити та замінити препаратами, що належать до іншого класу.

Ангіоневротичний набряк язика, голосової щілини або гортані може бути летальним. Слід застосувати невідкладну терапію, що може включати, але не обмежуватися наступним: струйне введення розчину адреналіну підшкірно 1:1000 (від 0,5 до 1 мл) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну у дозі 1 мг/мл (розведений згідно з інструкцією) з суворим контролем ЕКГ та артеріального тиску. Пацієнта необхідно госпіталізувати та контролювати його стан протягом не менше 12-24 годин і не виписувати до повного зникнення симптомів.

Навіть у випадках, коли виникає тільки набряк язика без респіраторного дистрес-синдрому, може знадобитися спостереження за пацієнтом, оскільки лікування антигістамінами та кортистероїдами може бути недостатньо.

Інгібітори АПФ викликають більш високий ступінь ангіоневротичного набряку у чорношкірих пацієнтів, ніж у представників інших рас.

При застосуванні інгібітору АПФ у пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що неумовлений терапією інгібіторами АПФ, ризик ангіоневротичного набряку може зростати.

Кашель

При лікуванні Зокардіом® може виникнути сухий та непродуктивний кашель, що зникає після припинення застосування Зокардісу®. Кашель, спричинений застосуванням інгібіторів АПФ, слід розглядати при проведенні диференційного діагнозу кашлю.

Печінкова недостатність

У рідких випадках застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує до фульмінантного некрозу печінки та (іноді) до летального наслідку. Механізм такого синдрому не встановлений. Пацієнти, які застосовують інгібітори АПФ та у яких виникла жовтяниця або значне підвищення рівня печінкових ферментів, повинні припинити прийом інгібіторів АПФ та отримати відповідну медичну допомогу.

Гіперкаліємія

При лікуванні інгібіторами АПФ може виникати гіперкаліємія.

До пацієнтів із ризиком розвитку гіперкаліємії належать такі, які мають ниркову недостатність, цукровий діабет або які одночасно застосовують калій-зберігаючі діуретики, калієві добавки або сольові замінники, що містять калій; або пацієнти, які застосовують інші активні субстанції, що можуть призводити до підвищення калію у сироватці крові (наприклад, гепарин). Якщо застосування таких препаратів є необхідним, то рекомендується проводити частий контроль рівня калію у плазмі крові.

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС)

Існують докази, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик появи гіпотензії, гіперкаліємії і зниження функції нирок (у числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується.

Якщо терапія подвійної блокади вважається абсолютно необхідною, її мають проводити тільки під наглядом фахівців та за умови частого ретельного контролю функції нирок, електролітів і артеріального тиску.

Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не слід застосовувати одночасно пацієнтам з діабетичною нефропатією.

Хірургічна операція/анестезія:

Інгібітори АПФ можуть спричиняти артеріальну гіпотензію і навіть шоківий стан у пацієнтів, яким проводять порожнинні операції, або під час анестезії оскільки вони можуть блокувати утворення ангіотензину II, що призводить до компенсаторного вивільнення реніну. Якщо неможливо відмовитись від інгібітору АПФ, то слід ретельно контролювати інтраваскулярний та плазмовий об'єм.

Аортальний, мітральний стеноз або гіпертрофічна кардіоміопатія. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю для лікування хворих з обструкцією висхідного тракту лівого шлуночка.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Були повідомлення про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ. Вважається, що ризик нейтропенії залежить від дози та типу, а також клінічного статусу пацієнта. Нейтропенія рідко розвивається у пацієнтів із неускладненою клінічною картиною. Нейтропенія може розвинути у пацієнтів з легким ступенем ниркової недостатності та особливо при патології судин як прояву колагенозу, наприклад, при системному червоному вовчаку, склеродермії, при лікуванні імунодепресантами, алопуринолом, прокаїнамідом, а також при поєднанні цих ускладнюючих факторів. У деяких із цих пацієнтів розвиваються серйозні інфекції, що в певних випадках не відповідають на інтенсивну терапію антибіотиками.

При застосуванні зофеноприлу у таких пацієнтів рекомендується визначати кількість білих клітин крові та проводити диференційний аналіз перед терапією, кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців терапії зофеноприлом та періодично після її завершення. При лікуванні слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про будь-які ознаки інфекції (наприклад, запалення у горлі, лихоманка) та проводити диференційний підрахунок білих клітин крові. При встановленні чи підозрі на нейтропенію (кількість нейтрофілів менше 1000/мм³) зофеноприл та інші супутні препарати слід відмінити.

Зазначений синдром є оборотним після відміни інгібітору АПФ.

Псоріаз

Інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів, хворих на псоріаз. Протеїнурія може виникати, зокрема, у пацієнтів, які вже мають порушення ниркової функції або які приймають відносно високі дози інгібіторів АПФ. У хворих із захворюванням нирок в анамнезі необхідно визначати вміст білка у сечі (тест-полоска у першій ранішній порції сечі) до лікування та періодично після його початку.

Пацієнти з цукровим діабетом

У пацієнтів з цукровим діабетом, які вже застосовують протидіабетичні препарати або інсулін, у перший місяць лікування інгібітором АПФ слід ретельно контролювати рівень цукру в крові. Комбінація літію та Зокардісу® в цілому не рекомендується.

Раса

Як і інші інгібітори АПФ, зофеноприл може бути менш ефективним при зменшенні артеріального тиску у чорношкірих людей, ніж у представників інших рас.

Інгібітори АПФ мають більший ризик виклику ангіоневротичного набряку у чорношкірих пацієнтів.

Вагітність

Зокардіс® протипоказаний вагітним жінкам та жінкам, які планують завагітніти. Якщо під час лікування Зокардісом® підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для застосування вагітним.

Інше

Цей лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам з рідкісною спадковою патологією, що супроводжується непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або порушенням метаболізму глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інгібітори АПФ протипоказані вагітним жінкам та жінкам, які планують завагітніти. Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенезу внаслідок застосування інгібіторів АПФ у

I триместрі вагітності не є неспростовними, однак незначне підвищення ризику не виключається. У разі необхідності тривалої терапії інгібіторами АПФ жінкам, які планують вагітність, показане альтернативне лікування антигіпертензивними засобом, безпека застосування яких доведена. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування вагітним. У випадку застосування інгібіторів АПФ у II та III триместрах вагітності не виключена поява ефектів фетотоксичності (погіршення ниркової функції, маловоддя, затримка осифікації кісток черепа), а у новонароджених – ниркової недостатності, артеріальної гіпотензії та гіперкаліємії. У випадку появи ефектів фетотоксичності під час терапії інгібітором АПФ у II та III триместрах вагітності пацієнткам показане ультразвукове дослідження для перевірки функції нирок та стану кісток черепа. Дітей, матері яких у період вагітності застосовували інгібітори АПФ слід ретельно спостерігати на рахунок артеріальної гіпотензії.

Лактація

Оскільки інформація про застосування зофеноприлу у період годування груддю відсутня, його застосування не рекомендується. У період годування груддю, особливо новонароджених або недоношених дітей, краще застосовувати альтернативні, більш безпечні лікарські засоби.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень стосовно впливу зофеноприлу на здатність керувати автотранспортом або роботі з іншими механізмами не проводили. Під час застосування препарату можуть виникнути сонливість, запаморочення або втомлюваність, тому пацієнти повинні це враховувати і з обережністю оцінювати свою здатність до керування автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Зокардіс® застосовувати незалежно від прийому їжі. Дозування слід добирати відповідно до терапевтичної відповідної реакції пацієнта.

Артеріальна гіпертензія

Дозу препарату добирають індивідуально, залежно від рівня артеріального тиску, перед прийомом наступної дози. Підвищення дози проводиться з інтервалом 4 тижні.

Пацієнти без водного і сольового виснаження. Лікування розпочинати з дози 15 мг 1 раз на добу та підвищувати дозу до оптимального артеріального тиску. Зазвичай ефективна доза становить 30 мг на добу. Максимальна доза становить 60 мг на добу, яку можна прийняти за 1 раз або розділити на 2 прийоми. У разі необхідності можуть бути додатково призначені інші антигіпертензивні препарати, наприклад діуретики.

Пацієнти із підозрою на водне або сольове виснаження

У пацієнтів із високим ризиком такої патології може виникати гіпотензія при застосуванні першої дози. Для початку терапії інгібіторами АПФ необхідна корекція дефіциту солей та об'єму крові припинення тривалої терапії діуретиками за 2-3 дні до початку прийому інгібіторів АПФ та початкова доза 15 мг на добу. Якщо це неможливо, початкова доза повинна становити 7,5 мг на добу.

Пацієнтам із високим ризиком такої патології необхідний суворий моніторинг щодо серйозної гострої гіпотензії, бажано – у клініці, після застосування першої дози, коли очікується максимальний ефект та якщо дози інгібітора АПФ та/або діуретика підвищуються. Це також стосується пацієнтів із стенокардією або цереброваскулярним захворюванням, у яких надлишкова гіпотензія може призвести до інфаркту міокарда або цереброваскулярного нападу.

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів, які знаходяться на діалізі

Пацієнтам із гіпертензією та нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну >45 мл/хв) призначати такі ж дози Зокардісу®, як і пацієнтам з нормальною функцією нирок. Пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 45 мл/хв) Зокардісу® призначати у половинній терапевтичній дозі 1 раз на добу. Початкова доза для пацієнтів, які знаходяться на гемодіалізі, становить четверту частину дози, яку призначають хворим з нормальною функцією нирок. Початкова доза та режим дозування Зокардісу® для пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів, які знаходяться на діалізі, повинні становити

1/4 дози, що встановлена для пацієнтів із нормальною функцією нирок.

Останні проведені клінічні випробування встановили високу вираженість анафілактоїд-подібних реакцій у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ при гемодіалізі із високопроточними мембранами або при аферезі ЛПНЩ.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Для пацієнтів літнього віку із нормальним кліренсом креатиніну немає необхідності в регулюванні дози. Для пацієнтів літнього віку зі зниженим кліренсом креатиніну (<45 мл/хв) рекомендується половина добової дози.

Кліренс креатиніну можна розрахувати за наступною формулою:

$$\text{Кліренс креатиніну (мл/хв)} = \frac{(140 - \text{вік}) \times \text{масу тіла (кг)}}{\text{сироват. креатинін (мг/дл)} \times 72}$$

Наведена формула дозволяє вирахувати кліренс креатиніну для чоловіків. Для жінок отримане значення слід помножити на 0,85.

Дозування при печінковій недостатності

Для пацієнтів із незначними або помірними порушеннями функцій печінки початкова доза Зокардісу® становить половину дози, яку призначають пацієнтам з нормальною функцією печінки. Пацієнтам з тяжкими порушеннями функцій печінки Зокардісу® протипоказаний.

Гострий інфаркт міокарда

Лікування Зокардісом® слід розпочинати протягом 24 годин після появи перших симптомів інфаркту міокарда та продовжувати протягом 6 тижнів. Слід застосовувати таку схему дозування:

1 та 2 доба: 7,5 мг кожні 12 годин;

3 та 4 доба: 15 мг кожні 12 годин;

з 5-ї доби і далі: 30 мг кожні 12 годин.

У випадку низького систолічного тиску (≤ 120 мм рт.ст.) на початку лікування та протягом наступних трьох діб після розвитку інфаркту міокарда добову дозу підвищувати не слід. У випадку артеріальної гіпотензії (≤ 100 мм рт.ст.) лікування продовжувати, застосовуючи дозу, яку призначали раніше. У випадку тяжкої гіпотензії (≤ 90 мм рт.ст. при двох послідовних вимірах тиску з проміжком не менше 1 години) прийом Зокардісу® слід припинити. Через 6 тижнів лікування, після аналізу стану пацієнта, лікування

припинити для пацієнтів без ознак лівошлуночкової дисфункції або серцевої недостатності. Якщо ці ознаки залишились, лікування можна продовжувати протягом тривалого часу. Слід також застосовувати відповідне стандартне лікування, таке як лікування нітратами, ацетилсаліциловою кислотою або β -адреноблокаторами.

Дозування для пацієнтів літнього віку

Зокардіс® слід застосовувати з обережністю для лікування хворих на інфаркт міокарда віком від 75 років.

Дозування для пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів, які перебувають на діалізі

Ефективність і безпека застосування Зокардіс® при лікуванні хворих з інфарктом міокарда та з порушеннями функцій нирок або тих, які перебувають на гемодіалізі, не були встановлені, тому призначати Зокардіс® таким пацієнтам не слід.

Дозування для пацієнтів із печінковою недостатністю

Ефективність і безпека застосування Зокардіс® при лікуванні пацієнтів з інфарктом міокарда та з порушеннями функцій печінки не були встановлені, тому призначати Зокардіс® таким пацієнтам не слід.

Діти.

Безпека та ефективність застосування Зокардіс® при лікуванні дітей не встановлені, тому його не слід призначати дітям.

Передозування.

Симптомами передозування є тяжка артеріальна гіпотензія, шок, ступор, брадикардія, електролітні порушення та ниркова недостатність. Після передозування пацієнт повинен знаходитися під пильним наглядом лікаря, бажано у відділенні інтенсивної терапії. Слід часто контролювати рівень електролітів та креатиніну сироватки крові. Терапевтичні заходи залежать від природи та тяжкості симптомів. Якщо передозування виникло нещодавно, то необхідно промити шлунок, призначити активоване вугілля та натрію сульфат. При появі ознак артеріальної гіпотензії пацієнта слід покласти у горизонтальне положення з піднятими догори ногами. Доцільно розглянути питання про призначення засобів, що збільшують об'єм плазми крові та/або призначення ангіотензину II. У разі наявності брадикардії та значних вагусних реакцій призначати атропін, а у разі необхідності використовувати електрокардіостимулятор. Інгібітори АПФ можуть бути видалені з циркуляції за допомогою гемодіалізу. Не використовувати поліакрилонітрильні мембрани з високою пропускною здатністю.

Побічні реакції.

Нижче наведено всі побічні реакції, про які повідомляли у клінічній практиці щодо пацієнтів, які застосовували Зокардіс®. Їх викладено за системами органів та порядком частоти, використовуючи наступну класифікацію: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$) та дуже рідко ($\leq 1/10\,000$).

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, головний біль.

З боку дихальних шляхів

Часто: кашель

З боку шлунково-кишкового тракту

Часто: нудота/блювання.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Нечасто: висипання.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Нечасто: м'язові судоми

Загальні порушення та стани у місці введення

Часто: підвищена втомлюваність.

Нечасто: астенія.

Наступні побічні реакції спостерігалися при терапії інгібіторами АПФ.

З боку крові та лімфатичної системи

У деяких пацієнтів може виникати агранулоцитоз та панцитопенія.

У пацієнтів із дефіцитом глюкози-6-фосфат дегідрогенази повідомляється про гемолітичну анемію.

Порушення з боку метаболізму та травлення

Дуже рідко: гіпоглікемія.

З боку психіки

Рідко: депресія, зміна свідомості, порушення сну, стан дезорієнтації.

З боку нервової системи

Рідко: парестезія, порушення смаку, порушення рівноваги.

З боку органів зору

Рідко: замутнення зору.

З боку органів слуху та лабіринту

Рідко: шум у вухах.

З боку серцево-судинної системи

В окремих випадках для інгібіторів АПФ при наявності гіпотензії повідомляли про тахікардію, пальпітацію, аритмію, стенокардію, інфаркт міокарда.

На початку чи після підвищення терапевтичної дози виникала важка гіпотензія. Це, зокрема, стосується окремих груп ризику (див. Спеціальні попередження та вказівки щодо застосування). У разі наявності гіпотензії виникають симптоми, подібні до запаморочення, відчуття слабкості, порушення зору, рідко з порушенням свідомості (непритомність). Іноді виникають припливи.

З боку дихальної системи

Рідко повідомлялося про задишку, синусити, риніти, глосити, бронхіти та бронхоспазм. У невеликій групі пацієнтів інгібітори АПФ зумовлювали появу ангіоневротичного набряку із проявами на обличчі та ротоглоткових тканинах. В окремих випадках ангіоневротичний набряк верхніх дихальних шляхів спричиняв летальну обструкцію.

З боку шлунково-кишкового тракту

Іноді можуть виникати біль у животі, діарея, запор та сухість у роті.

В окремих випадках для інгібіторів АПФ описані панкреатит та непрохідність кишечника.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк тонкого кишечника.

З боку гепатобіліарної системи

В окремих випадках для інгібіторів АПФ описані холестатична жовтуха та гепатит.

З боку шкіри та підшкірних тканин

Іноді можуть виникати алергічні реакції та реакції підвищеної чутливості типу свербіж; кропив'янки, поліморфної еритеми, синдрому Стівенса-Джонсона, токсичного епідермального некролізу; проявів, подібних до псоріазу, алопеції.

Це може супроводжуватися лихоманкою, міалгією, артралгією, еозинофілією та/або підвищенням титру антинуклеарних антитіл.

Рідко виникає гіпергідроз.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

Іноді може виникати міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів

Може виникати або посилюватися ниркова недостатність. Повідомляли про гостру ниркову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Зрідка виникають порушення сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

Зрідка: порушення еректильної функції.

Загальні порушення та стани у місці введення

Дуже рідко: периферичний набряк та біль у грудях.

Лабораторні дослідження

Може виникати підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, оборотне після припинення прийому препарату, особливо на тлі ниркової недостатності, важкої серцевої недостатності та реноваскулярної гіпертензії.

Для деяких пацієнтів повідомлялося про зниження показників гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів та білих клітин крові.

Також повідомлялося про підвищення рівня печінкових ферментів та білірубіну у сироватці крові.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Спеціальні умови зберігання не вимагаються. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері, по 1 блістеру у картонній коробці; по 14 таблеток, вкритих плівковою оболонкою у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л. Менаріні - Фон Хейден ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія / Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника та/або представника заявника.

1, Авеню де ла Гар, Л-1611, Люксембург.