

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Zofen® 7,5 mg  
Зофен 7,5 mg  
Zofen® 30 mg  
Зофен 30 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 0-8289/11-8290	15.11.03
644/14.10.03	<i>[Signature]</i>

### 2. Количествен и качествен състав

Всяка филмирана таблетка Zofen® 7,5 mg съдържа 7,2 mg zofenopril под формата на 7,5 mg zofenopril calcium.

Всяка филмирана таблетка Zofen® 30 mg съдържа 28,7 mg zofenopril под формата на 30 mg zofenopril calcium.

За помощните вещества, виж 6.1.

### 3. Лекарствена форма

Таблетка филмирана

Zofen® 7,5 mg: бели кръгли филмирани таблетки, с вдлъбнати повърхности.

Zofen® 30 mg: бели продълговати филмирани таблетки, с делителна черта.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

*Хипертония*

Zofen® е показан за лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

*Остър миокарден инфаркт*

Zofen® 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 употреба

Zofen® 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 обемен 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.

*Пациенти, при които се подозира обемен или солеви дефицит*

При високо рискови пациенти при прием на първата доза може да настъпи хипотония (виж "Специални противопоказания и специални предупреждения за 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, тъй като максималният ефект се очаква 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 мозъчно-съдова болест, при които тежката хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

#### *Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция 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 Zofen<sup>®</sup>, 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 Zofen<sup>®</sup>; като се запазва еднократния режим на приложение.

Началната доза и режимът на дозиране на Zofen<sup>®</sup> 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 очистващи мембрани или LDL афереза (виж раздел 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба").

#### *Дозировка при пациенти в напреднала възраст*

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

При възрастни пациенти 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 нарушена чернодробна функция*

При хипертоници с леко до умерено нарушена чернодробна функция началната доза на Zofen<sup>®</sup> е половината от тази при пациенти с нормална чернодробна функция.

Zofen<sup>®</sup> е противопоказан при хипертоници с тежко нарушена чернодробна функция.

#### *Деца*

Безопасността и ефективността на Zofen<sup>®</sup> при деца не е установена. Ето защо не трябва да се прилага при деца.

#### **Остър миокарден инфаркт**

Лечението със Zofen<sup>®</sup> 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<sup>ви</sup> и 2<sup>ри</sup> ден: 7,5 mg през 12 часа

3<sup>ти</sup> и 4<sup>ти</sup> ден: 15 mg през 12 часа

от 5<sup>ти</sup> ден нататък: 30 mg през 12 часа



В случай на ниско систолно артериално налягане ( $\leq 120$  mmHg) в началото на лечението или през първите три дни след миокардния инфаркт, дневната доза не трябва да се увеличава. В случай на хипотония ( $\leq 100$  mmHg) лечението може да продължи с доза, която е понасяна преди. В случай на тежка хипотония (систолично артериално налягане под 90 mmHg в две последователни измервания през най-малко един час) приложението на Zofen<sup>®</sup> 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 \*ре4станбвява. Ако все още се откриват такива признаци, лечението трябва да продължи по-дълго.

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

#### *Дозировка при пациенти в напреднала възраст*

Zofen<sup>®</sup> трябва да се използва внимателно при пациенти с миокарден инфаркт над 75 години.

#### *Дозировка при пациенти с нарушена бъбречна функция и на диализа*

Не е установена ефективността и безопасността на Zofen<sup>®</sup> при пациенти с миокарден инфаркт и нарушена бъбречна функция или на диализа. Затова той не трябва да се използва при такива пациенти.

#### *Дозировка при пациенти с нарушена чернодробна функция*

Не е установена ефективността и безопасността на Zofen<sup>®</sup> при пациенти с миокарден инфаркт и нарушена чернодробна функция. Затова той не трябва да се използва при такива пациенти.

### **4.3 Противопоказания**

- свръхчувствителност към zofenopril calcium, други ACE инхибитори или някое от помощните вещества;
- анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с ACE инхибитори;
- наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток;
- тежко нарушена чернодробна функция;
- бременност;
- кърмене;
- жени в репродуктивна възраст, освен ако не използват ефективна контрацепция;
- билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална стеноза в случай на единствен бъбрек.

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

#### *Хипотония*

Както и при другите ACE инхибитори, Zofen<sup>®</sup> може да предизвика силно изразен спад в 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. За такава се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност, придружена или не от бъбречна недостатъчност. Тя е по-характерна при пациенти на високи дози бримкови диуретици или такива с хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане. При такива пациенти лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение, за предпочитане в болнични условия, с ниски дози и внимателно титриране на дозата.



Когато се започва терапия със Zofen<sup>®</sup>, ако е възможно, трябва временно да се прекъсне диуретичното лечение. Това се отнася за пациенти с ангина пекторис или мозъчно-съдова болест, при които ексцесивната хипотония може да предизвика миокарден инфаркт или мозъчно-съдов инцидент.

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

#### *Хипотония при остър миокарден инфаркт*

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

#### *Пациенти с миокарден инфаркт и нарушена чернодробна функция*

Не е установена ефективността и безопасността на Zofen<sup>®</sup> при пациенти с миокарден инфаркт и нарушена чернодробна функция. Затова той не трябва да се прилага при такива пациенти.

#### *Пациенти в напреднала възраст*

Zofen<sup>®</sup> трябва да се прилага внимателно при пациенти с миокарден инфаркт на възраст  $\geq 75$  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 билатерална стеноза на 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 Zofen<sup>®</sup> трябва да започне в болнични условия под строго лекарско наблюдение с ниски дози и внимателно титриране на дозата. При започване на терапия със Zofen<sup>®</sup>, диуретичното лечение трябва да се бъде временно преустановено и през първите няколко седмици да се следи внимателно бъбречната функция.

#### *Пациенти с бъбречна недостатъчност*

Zofen<sup>®</sup> 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 ACE инхибитори, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречната 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 ACE 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 Zofen<sup>®</sup> при пациенти с миокарден инфаркт и бъбречно увреждане. Ето защо Zofen<sup>®</sup> не трябва да се прилага при наличие на



нарушена бъбречна функция (серумен креатинин  $\geq 2.1$  mg/dl и протеинурия  $\geq 500$  mg дневно) и миокарден инфаркт.

#### *Пациенти на диализа*

При пациентите на диализа с полиакрилонитрилни високо почистващи мембрани и придружаваща терапия с ACE 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 друг антихипертензивен лекарствен продукт.

Не е установена ефективността и безопасността на Zofen® 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 ACE инхибитори и провеждащи LDL афереза с декстран сулфат, може да се появят анафилактични реакции, подобни на тези при пациентите на хемодиализа с високо почистващи мембрани (виж 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 ACE инхибитори по време на десенсибилизация или след ухапване от насекоми са наблюдавани животозастрашаващи анафилактични реакции. Те могат да се избегнат чрез временно отнемане на ACE инхибитора преди всяка десенсибилизация.

#### *Бъбречна трансплантация*

Няма опит по отношение приложението на Zofen® 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 не се препоръчва употребата на този продукт.

#### *Ангиоедем*

При пациенти, лекувани с ACE 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 ACE 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 ограничаващо се само до, незабавно подкожно приложение на разтвор на адреналин 1:1000 (0.3 до 0.5 ml) или бавно венозно 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.

#### *Кашлица*

По време на лечението със Zofen® може да се появи суха и непродуктивна кашлица, която изчезва след спиране на лекарството.

#### *Хиперкалиемия*



По време на лечението с АСЕ инхибитори може да се появи хиперкалиемия, особено при наличие на бъбречна недостатъчност и/или сърдечна недостатъчност. По принцип не се препоръчва употребата на калий-съдържащи продукти или калий съхраняващи диуретици, тъй като могат да доведат до значително повишаване на плазмения калий. Ако се наложи едновременна употреба на гореспоменатите продукти, трябва да се проследява внимателно серумния калий.

#### *Операция / Анестезия*

АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хипотония или дори хипотензивен шок по време на операция или анестезия. Ако не е възможно спирането им, трябва внимателно да се следи интраваскуларния и плазмения обем.

#### *Аортна стеноза / Хипертрофична кардиомиопатия*

АСЕ инхибиторите трябва да се прилагат внимателно при пациенти с обструкция на изхода на лявата камера.

#### *Неутропения / Агранулоцитоза*

Рискът от неутропения е свързан с дозата и типа на лекарството и зависи от клиничното състояние на пациента. Рядко се наблюдава при пациенти без усложнения. Може да се появи при пациенти с бъбречна недостатъчност, особено когато се дължи на колагеноза, напр. системен лупус еритематозес, склеродермия и лечение с имunosупресори. 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.

### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

#### **Лекарства, които не се препоръчват**

*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 и да се следи често серумния калий.

#### **Предпазни мерки при употреба**

*Диуретици:* пациентите на диуретици и особено тези с обемен и/или соли дефицит, може да почувстват рязък спад в артериалното налягане след започване на терапията с АСЕ инхибитор. Тази вероятност може да се намали, като се започне с по-ниски дози от АСЕ инхибитора.

След това трябва да се внимава при увеличаването на дозата.

*Литий:* едновременното приложение на АСЕ инхибитори с литий може да намали екскрецията на литий. Трябва да се проследяват често серумните нива на лития.

*Анестетици:* АСЕ инхибиторите може да засилят хипотензивния ефект на определени анестетици.

*Наркотични лекарства / Антипсихотици:* може да се прояви постурална хипотония.

*Антихипертензивни лекарства:*  $\beta$ -блокери,  $\alpha$ -блокери и диуретиците могат да засилят хипотензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

*Симетидин:* може да увеличи риска от хипотензивен ефект.



*Циклоспорин:* повишен риск от бъбречна дисфункция при едновременна употреба с АСЕ инхибитори.

*Алопуринол:* 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.

*Инсулин или перорални хипогликемични лекарства:* повишен риск от хипогликемия, когато се прилагат едновременно с АСЕ инхибитори.

*Хемодиализа с високо очистващи мембрани:* повишен риск от анафилактични реакции при едновременна употреба с АСЕ инхибитори.

*Цитостатици или имunosупресивни лекарствени продукти, системни кортикостероиди или прокаинамид:* едновременната употреба с АСЕ инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения.

## **Внимание**

*Нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти:* 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 при пациенти с нарушена бъбречна функция.

*Антиацидни лекарства:* намаляват бионаличността на АСЕ инхибиторите.

*Симпатикомиметици:* могат да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ инхибиторите.

*Алкохол:* засилва хипотензивния ефект.

*Храна:* може да намали скоростта, но не и степента на абсорбция на zofenopril calcium.

## **Други лекарствени взаимодействия**

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

## **4.6 Бременност и кърмене**

Zofen<sup>®</sup> е противопоказан при бременност и не трябва да се използва от жени в репродуктивна възраст, освен ако не употребяват ефективна контрацепция.

Действието АСЕ инхибитори върху плода през втория и третия триместър се свързва с неонатална хипотония, бъбречна недостатъчност, лицево-черепни деформации и/или смърт. Има данни, че намалената бъбречна функция на плода се отразява в олигохидрамнион при майката. Във връзка с олигохидрамниона се съобщава за контрактури на крайниците, краниофациални деформации, белодробна хипоплазия и забавяне на вътреутробния растеж. Новородените, които по време на вътреутробното развитие са излагани на действието на АСЕ инхибитори, трябва да се наблюдават внимателно за хипотония, олигурия и хиперкалиемия. Олигурията трябва да се третира с поддържане на артериалното налягане и бъбречната перфузия.

Не е известно дали приложението на АСЕ-инхибитори, ограничено през първия триместър, ще подейства неблагоприятно на плода. Жените, които забременяват по време на лечение с АСЕ инхибитор, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода.

*Употреба по време на кърмене*



Тъй като zofenopril calcium се екскретира в кърмата, Zofen® не трябва да се използва от кърмачки.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни за ефекта на Zofen® 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 Zofen®. Те са подредени по системи и по честота, спазвайки следната схема: много чести (=1/10), чести (=1/100, <1/10), нечести (= >1/1000, <1/100), редки (= >1/10000, <1/1000), много редки (= <1/10000).

<b>Общи симптоми</b>	
Чести:	Отпадналост
Нечести:	Слабост
<b>Симптоми от страна на храносмилателната система</b>	
Чести:	Гадене/повръщане
<b>Симптоми от страна на мускулно-скелетния апарат и съединителната тъкан</b>	
Нечести:	Мускулни крампи
<b>Симптоми от страна на нервната система</b>	
Чести:	Световъртеж, главоболие
<b>Симптоми от страна на дихателната система, гръдния кош и медиастинума</b>	
Чести:	Кашлица
<b>Симптоми от странана кожата и подкожната тъкан</b>	
Нечести:	Обрив
Редки:	Ангиоедем

При лечение с АСЕ-инхибитори са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

##### *Сърдечно съдова система*

След започване на лечението или повишаване на дозата е наблюдавана тежка хипотония. Това е характерно за определени рискови групи (вж. "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"). Могат да се появят симптоми, като световъртеж, чувство на слабост, зрителни нарушения, рядко с нарушение на съзнанието (синкоп).

При приложение на АСЕ-инхибитори при проява на хипотония има данни за отделни случаи на тахикардия, палпитации, аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда, транзиторни исхемични атаки и мозъчен кръвоизлив.

Много рядко има съобщения за периферен оток, ортостатична хипотония и болка в гърдите.

##### *Скелетно мускулна система*

В редки случаи могат да възникнат миалгия и мускулни крампи.

##### *Отделителна система*

Може да възникне или да се утежни бъбречна недостатъчност. Има данни за остра бъбречна недостатъчност (вж. "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

##### *Дихателна система*





Доказано е, че АСЕ инхибиторите предизвикват кашлица при голям брой пациенти. В редки случаи има съобщения за диспнея, синусит, ринит, глосит, бронхит и бронхоспазъм. АСЕ инхибиторите са свързани с начало на ангионевротичен оток при малък брой пациенти, със засягане на лицето и орофарингеалните тъкани. В изолирани случаи ангионевротичният оток, със засягане на горните дихателните пътища, е причинил фатална обструкция.

#### *Гастроинтестинален тракт*

В редки случаи могат да възникнат гадене, болки в корема, повръщане, диария, запек и сухота в устата.

Във връзка с АСЕ инхибиторите са описани отделни случаи на холестатична жълтеница, хепатит, панкреатит и илеус.

#### *Кожа и кожни придатъци*

В редки случаи могат да се появят реакции на свръхчувствителност, като обрив, пруритус, уртикария, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, псориазис-подобен обрив, алопеция. Те може да се съпътстват с втрисане, миалгия, артралгия, еозинофилия и/или повишени титри на АНА.

#### *Нервна система*

*Понякога:* главоболие, световъртеж, отпадналост.

*Рядко:* депресия, промени в настроението, разстройства в съня, парестезии, импотенция, разстройство в равновесието, объркване, шум в ушите, замъглено зрение и смущения във вкуса.

#### *Лабораторни параметри*

Може да се наблюдава повишаване на кръвната урея и плазмения креатинин, които са обратими при прекъсване на лечението, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония. При няколко пациенти има съобщения за понижаване на хемоглобина, хематокрита, броя на тромбоцитите и левкоцитите. Това включва агранулоцитоза и панцитопения. Има съобщения за хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Има данни и за повишаване на серумните нива на чернодробните ензими и на билирубина.

#### *Общо*

В редки случаи се наблюдава повишено изпотяване, зачервяване и нарушена микция.

### **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 мероприятия зависят от естеството и тежестта на симптомите. Ако поглъщането е било скоро, може да се приложат превантивни мерки срещу абсорбцията, като стомашна промивка и даване на адсорбенти и натриев сулфат. Ако настъпи хипотония, пациентът трябва да се постави в шоково положение и да се прецени необходимостта от обемозаместителна терапия и/или лечение с ангиотензин II. Брадикардията или изразените вагусови реакции трябва да се лекуват с 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 очистиращи полиакрилонитрилни мембрани.



## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: C09AA 15

Благоприятният ефект на Zofen® при хипертония и остър миокарден инфаркт изглежда се дължи главно на подтискане на плазмената ренин-ангиотензин алдостеронова система. Инхибирането на ангиотензин-конвертиращия ензим ( $K_i$  0.4 nM в бял дроб на заек за аргининовата сол на zofenoprilat) 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 ACE 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 zofenopril calcium.

Инхибирането на ACE 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 zofenopril calcium и е причина за определени нежелани лекарствени реакции.

При пациенти с хипертония приложението на Zofen® 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 Zofen® 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 Zofen® 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 ACE инхибитор в сравнение с останалите. При добавяне на диуретик тази разлика изчезва.

Клиничният ефект при ранно включване на Zofen® 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 (простагландин-кининова система).

При 1 556 пациенти с преден инфаркт на миокарда, които не са получавали тромболитична терапия е проведено рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване с zofenopril. Лечението е започнато до 24 часа и е продължило 6 седмици. Честотата на комбинирания краен изход (тежка сърдечна недостатъчност и/или смърт в рамките на 6 седмици) намалява при пациентите, лекувани със zofenopril (zofenopril 7.1%, плацебо 10.6%). Степента на преживяемост за една година се е подобрила в групата третирана със Zofen®.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Zofenopril calcium е про-лекарство, тъй като активният инхибитор е свободното сулфхидрилно съединение, zofenoprilat, което се получава при тио-естерна хидролиза.



### *Абсорбция*

Zofenopril calcium се абсорбира бързо и пълно след перорално приложение и се трансформира почти напълно до zofenoprilat, който достига пикови кръвни нива 1.5 часа след перорална доза Zofen<sup>®</sup>. Кинетиката на единичната доза е линейна в дозов интервал от 10-80 mg zofenopril calcium и не се наблюдава кумулиране след прилагане на 15-60 mg zofenopril calcium в продължение на 3 седмици. Наличието на храна в стомашно-чревния тракт намалява скоростта, но не и степента на абсорбция и AUC (площта под кривата) на zofenoprilat са почти еднакви на гладно и след нахранване.

### *Разпределение*

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

### *Метаболизъм*

В урината на хора след приложение на радиоактивно-белязан zofenopril calcium са открити осем метаболита, определящи 76% от радиоактивността в урината. Основният метаболит е zofenoprilat (22%), който след това се метаболизира по няколко пътя, включително глюкуронидна конюгация (17%), циклизация и глюкуронидна конюгация (13%), цистеинова конюгация (9%) и S-метиране на тиоловата група (8%). Полуживотът на zofenoprilat е 5.5 часа и тоталният му клирънс е 1300 ml/min след перорално приложение на zofenopril calcium.

### *Екскреция*

Радиоактивно-белязаният zofenoprilat, приложен венозно, се елиминира в урината (76%) и изпражненията (16%). При перорално приложение на радиоактивно-белязан zofenopril calcium, 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 напреднала възраст*

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

### *Фармакокинетика при нарушена бъбречна функция*

На базата на сравнение на ключови фармакокинетични параметри на zofenoprilat, измерени след перорално приложение на радиоактивно-белязан zofenopril calcium, пациентите с леко нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс >45 и <90 ml/min) елиминират zofenoprilat от 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 Zofen<sup>®</sup>.

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 Zofen<sup>®</sup>.

### *Фармакокинетика при нарушена чернодробна функция*

При пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция, на които са давани единични дози радиоактивно-белязан zofenopril calcium, стойностите на C<sub>max</sub> и T<sub>max</sub> за zofenoprilat 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 Zofen<sup>®</sup>. Няма фармакокинетични данни за



приложение на zofenoprilat при пациенти с тежко нарушена чернодробна функция, затова zofenopril 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 юкста-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 маймуната не са наблюдавани значителни промени в цитохром P 450 ензимната активност.

В изследвания на репродуктивната токсичност, zofenopril 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 zofenopril 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 zofenopril 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 и техните количества**

*Сърцевина на таблетката:* microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, maize starch, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica

Филмово покритие: hypromellose, titanium dioxide (E171), macrogol 400, macrogol 6000.

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Не са приложени.

### **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)

Zofen® 7,5 mg – 7, 14, 28 таблетки филмирани в опаковка.

Zofen® 30 mg – 7, 14, 28 таблетки филмирани в опаковка.

(Не всички опаковки могат да се продават)

### **6.6. Препоръки при употреба**

Няма специфични изисквания

## **7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Berlin-Chemie AG (Menarini Group)



Glienicker Weg 125  
12489 Berlin  
Germany

**8. Регистрационен No в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт  
(подновяване на разрешението)**

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**  
Август 2003 г.

