

Склад

діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 7,5 мг, що еквівалентно 7,2 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, круглі, опуклі з обох боків таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), монокомпонентні.

Код АТХ С09А А15.

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 зниження рівня ангіотензину II у плазмі крові, у результаті чого зменшується судинозвужувальна активність та секреція альдостерону. Водночас при невеликому зменшенні рівня останнього можливе деяке підвищення концентрації калію у сироватці крові, що супроводжується втратою натрію та рідини. Внаслідок інгібування впливу ангіотензину II на секрецію реніну підвищується активність реніну в плазмі крові. Активність АПФ у плазмі крові зменшується на 53,4 % та 74,4 % через 24 години після введення разової 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 Зокардісу[®] однаковою мірою призводить до зниження артеріального тиску у положенні лежачи та стоячи без компенсаторного підвищення частоти серцевих скорочень. Після застосування Зокардісу[®] 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 сьогодні немає даних щодо впливу препарату Зокардіс[®] на захворюваність та летальність пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Хоча у дослідженні антигіпертензивний ефект встановлено для пацієнтів всіх рас, середня відповідь на монотерапію інгібітором АПФ у представників негроїдної раси (зазвичай у гіпертензивній популяції зі зниженим рівнем реніну) є меншою, ніж у інших пацієнтів. Така різниця зникає при додаванні діуретика. Клінічний ефект раннього застосування Зокардісу[®] після інфаркту міокарда може бути пов'язаний із багатьма факторами, такими як зменшення у плазмі рівня ангіотензину II (таким чином обмежується процес шлуночкового ремоделювання, який може негативно впливати на прогноз виживання пацієнта з інфарктом) та підвищення концентрації судинорозширювальної субстанції у плазмі/тканинах (система простагландин-кінін).

Рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження зофеноприлу проведено 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 (тяжка серцева недостатність та/або летальний наслідок протягом 6 тижнів): зофеноприл – 7,1 %, плацебо – 10,6 %. Через рік рівень виживаності був кращим у групі застосування препарату Зокардіс[®].

Інша інформація

У двох великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (поточний телмісартан як монотерапія та у комбінації з раміприлом, Global Endpoint Trial) і 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 ураження органів-мішеней. VA NEPHRON-D– дослідження, проведене 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, тоді як спостерігався підвищений ризик гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або розвитку гіпотензії порівняно з монотерапією. Зважаючи на аналогічні фармакодинамічні властивості, ці результати також стосуються й 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 застосування аліскірену при цукровому діабеті II типу із використання серцево-судинної та ниркової кінцевих точок) – дослідження користі додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокаторами рецепторів ангіотензину II для пацієнтів з цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або обома хворобами. Дослідження було достроково припинено у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних результатів. Кількість летальних випадків, зумовлених серцево-судинними захворюваннями та інсультами, була більшою в групі застосування аліскірену, ніж у групі плацебо, а також про серйозні побічні реакції (гіперкаліємія, гіпотензія та порушення функції нирок) частіше повідомлялося в групі аліскірену, ніж у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Зофеноприл кальцію є проліками, оскільки активним інгібітором є сульфгідрильна частка зофеноприлат, що утворюється при гідролізі тіоефірами.

Всмоктування

Зофеноприл кальцію швидко та повністю всмоктується при пероральному прийомі та практично повністю перетворюється на зофеноприлат, піковий рівень якого у крові досягається через 1,5 години після перорального застосування Зокардісу®. Кінетика разової 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 всмоктування препарату, але не його рівень, а показники AUC зофеноприлату практично однакові після прийому під час їди або натще.

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.

Біотрансформація

Після введення зофеноприлу кальцію з радіоактивною міткою у сечі людини ідентифіковано 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

Радіоактивно мічений зофеноприлат після внутрішньовенного введення виводиться із сечею (76 %) та калом (16 %), тоді як після перорального застосування зофеноприлу кальцію з радіоактивною міткою 69 % та 26 % радіоактивності виводиться із сечею та калом відповідно, що вказує на подвійний шлях виведення (нирки та печінка).

Фармакокінетика у окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

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

Порушення функції нирок

На підставі порівняння основних фармакокінетичних параметрів зофеноприлу після перорального застосування радіоактивно міченого зофеноприлу кальцію 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 з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 90 мл/хв).

У пацієнтів із помірними до тяжких порушеннями функції нирок (7–44 мл/хв) швидкість виведення зменшена на 50 % від норми. Це вказує на те, що таким пацієнтам слід застосовувати половину звичайної стартової дози Зокардісу®.

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 на те, що таким пацієнтам слід застосовувати чверть звичайної початкової дози Зокардісу®.

Порушення функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості, що застосовували разові дози радіоактивно міченого зофеноприлу кальцію, показники C_{max} та T_{max} зофеноприлату були аналогічними таким у пацієнтів без порушень печінкових функцій. Однак значення AUC у пацієнтів з цирозом майже вдвічі перевищували такі у пацієнтів з нормальною функцією печінки. Це вказує на те, що пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості слід призначати половину звичайної стартової дози Зокардісу®, яку застосовують пацієнтам із нормальною функцією печінки.

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

Показання

Артеріальна гіпертензія

Лікування есенціальної гіпертензії легкого та середнього ступеня тяжкості.

Гострий інфаркт міокарда

Лікування гострого інфаркту міокарда (перші 24 години) з ознаками та симптомами (або без них) серцевої недостатності зі стабільною гемодинамікою за умови, що тромболітичну терапію не проводили.

Протипоказання

Гіперчутливість до зофеноприлу кальцію або до іншого інгібітора АПФ, або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату.

Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний з попереднім лікуванням інгібітором АПФ.

Одночасне застосування із сакубітрілом/валсартаном. Лікування препаратом Зокардіс® слід починати не раніше ніж через 36 годин після останнього прийому сакубітрілу/валсартану (див. розділи «Особливості застосування» та

«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спадковий або ідіопатичний ангіоневротичний набряк.

Порушення функції печінки тяжкого ступеня.

Білатеральний ренальний артеріальний стеноз або артеріальний стеноз єдиної функціонуючої нирки.

Вагітність або планування вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Препарат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, які не застосовують ефективну контрацепцію.

Одночасне застосування лікарського засобу Зокардіс® з препаратами, що містять аліскірен, протипоказано пацієнтам із цукровим діабетом або нирковою недостатністю (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіоневротичного набряку

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та сакубітрілу/валсартану протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином може призвести до підвищення ризику розвитку ангіоневротичного набряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Не рекомендується одночасне застосування з нижченаведеними лікарськими засобами.

Калійзберігаючі діуретичні засоби, добавки, що містять калій, сольові замінники, що містять калій, та інші лікарські засоби, що підвищують рівень калію

Хоча рівень калію у сироватці крові звичайно залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які застосовують зофеноприл, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики (наприклад спіронолактон, тріамтерен або амілорид), добавки, які містять калій, чи сольові замінники, які містять калій, можуть призвести до значного підвищення рівня калію у сироватці крові. Також слід

дотримуватися обережності при одночасному застосуванні зофеноприлу з іншими агентами, що підвищують рівень калію у сироватці крові, такими як триметоприм та ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик, аналогічно амilorиду. Тому комбінація зофеноприлу із перерахованими вище лікарськими засобами не рекомендована. Якщо така комбінація є необхідною, то її слід застосовувати з обережністю та часто контролювати рівень калію у сироватці крові.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен

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 гостра ниркова недостатність), порівняно із застосуванням одного РААС-активного препарату (див. розділ «Протипоказання», «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування з нижченаведеними лікарськими засобами вимагає особливої обережності.

Діуретичні засоби (тіазиди або петльові діуретики). Попереднє застосування високих доз діуретичних засобів може призвести до зневоднення і ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початку лікування зофеноприлом.

Ймовірність гіпотензивного ефекту можна зменшити, якщо відмінити діуретик, збільшити вживання хворим рідини та солі чи розпочати терапію з низьких доз зофеноприлу.

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 літієвої інтоксикації, що зростає на тлі одночасного застосування інгібіторів АПФ. Тому зофеноприл не рекомендується застосовувати одночасно з препаратами літію, а у разі такої необхідності слід ретельно контролювати рівень літію у сироватці крові.

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

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

Наркотичні/трициклічні антидепресанти/антипсихотики/барбітурати. Може виникати ортостатична артеріальна гіпотензія.

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

Циметидин. Підвищується ризик розвитку артеріальної гіпотензії.

Циклоспорин. Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ із циклоспорином. Рекомендується спостереження за рівнем калію у сироватці крові.

Гепарин. Гіперкаліємія може виникнути при одночасному застосуванні інгібіторів АПФ із гепарином. Рекомендується спостереження за рівнем калію у сироватці крові.

Алопуринол, цитостатичні засоби, імунодепресанти, системні кортикостероїди та прокаїнамід. При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик розвитку реакцій гіперчутливості. Одночасне застосування з інгібіторами АПФ може підвищувати ризик розвитку лейкопенії.

Протидіабетичні засоби. Рідко інгібітори АПФ можуть посилити гіпоглікемізуючу дію інсуліну та пероральних протидіабетичних засобів, наприклад препаратів сульфонілсечовини, у хворих на цукровий діабет. Тому при сумісному призначенні з інгібіторами АПФ, можливо, буде необхідно зменшити дозу протидіабетичних засобів.

Гемодіаліз з використанням діалізних мембран з високою пропускною здатністю. При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик розвитку анафілактоїдних реакцій.

Слід врахувати при одночасному застосуванні.

Нестероїдні протизапальні засоби (у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозі ≥ 3 г/добу). Може зменшитись антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Крім того, НПЗЗ та інгібітори АПФ додатково підвищують рівень калію у сироватці крові, тоді як ниркова функція може погіршитися. Ці ефекти є оборотними і частіше виникають у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Рідко може спостерігатися гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів з

порушенням функції нирок, зокрема у літніх або зневоднених пацієнтів.

Антациди зменшують біодоступність інгібіторів АПФ.

Симптоміметичні засоби можуть зменшити антигіпертензивний ефект інгібіторів АПФ. Необхідно 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 щодо 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 у пацієнтів із порушенням водно-сольового обміну через терапію діуретиками, обмеження солі в дієті, діарею чи блювання або у тих, хто має серйозну ренінзалежну 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 тяжкою серцевою недостатністю, що пов'язана із застосуванням високих доз петльових діуретиків, гіпонатріємією або порушеннями функції нирок. Лікування пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної гіпотензії необхідно починати під суворим медичним наглядом, бажано – у клініці, з використанням низьких доз та з ретельним титруванням дозування.

У разі можливості на початку терапії Зокардісом® 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 Зокардісу[®] може виникати додаткове зниження системного артеріального тиску. Це очікуваний ефект, який зазвичай не є причиною припинення лікування. Якщо гіпотензія стає симптоматичною, може бути потрібне зменшення дози або припинення терапії Зокардісом[®].

Гіпотензія при гострому інфаркті міокарда

Лікування Зокардісом[®] 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 Нг або у разі появи кардіогенного шоку. Лікування Зокардісом[®] пацієнтів із гострим інфарктом міокарда може призводити до тяжкої гіпотензії. У випадку тривалої гіпотензії (сistolічний артеріальний тиск

< 90 мм Нг протягом більше ніж 1 години) застосування Зокардісу[®] необхідно припинити. Пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю після гострого інфаркту міокарда Зокардіс[®] необхідно застосовувати тільки у разі, якщо пацієнт має стабільний гемодинамічний стан.

Пацієнти з гострим інфарктом міокарда з печінковою недостатністю

Не встановлені ефективність та безпека застосування Зокардісу[®] пацієнтам із печінковою недостатністю у разі виникнення в них інфаркту міокарда. Тому Зокардіс[®] даним групам пацієнтів не слід застосовувати.

Пацієнти літнього віку

Зокардіс[®] слід з обережністю застосовувати літнім (віком від 75 років) пацієнтам з інфарктом міокарда.

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 артерії єдиної функціонуючої нирки застосовувати інгібітори АПФ. Додатковим фактором може бути лікування

діуретиками. У пацієнтів із монолатеральним стенозом ниркової артерії можлива втрата функції нирок навіть при слабких змінах рівня сироваткового креатиніну. Якщо лікування Зокардісом[®] вважається абсолютно необхідним, його слід розпочинати в госпіталі під суворим медичним наглядом, з низьких доз та при ретельному титруванні дози. На початку терапії Зокардісом[®] 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 нижчого дозування. Під час терапії важливим є ретельний моніторинг функції нирок. При застосуванні інгібіторів АПФ були випадки ниркової недостатності, які виникали переважно у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або існуючим захворюванням нирок, у т. ч. зі стенозом ниркової артерії. У деяких пацієнтів з існуючим незначним захворюванням нирок підвищується концентрація сечовини та креатиніну в крові, зокрема при одночасному застосуванні з діуретиком. Може бути потрібне зменшення дози інгібітора АПФ та/або припинення застосування діуретика. Протягом декількох перших тижнів терапії рекомендується проводити моніторинг функції нирок.

Не встановлені ефективність та безпека застосування Зокардісу[®] пацієнтам із нирковими порушеннями при виникненні у них інфаркту міокарда. Тому при нирковій недостатності (креатинін сироватки ³ 2,1 мг/дл і протеїнурія ³ 500 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 лікарський засіб.

Ефективність та безпека застосування Зокардісу[®] пацієнтам 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 декстрану сульфатомом, 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) або після укусів комах виникають загрозливі для життя анафілактичні реакції. Реакцій такого типу намагалися уникати шляхом тимчасової відміни інгібіторів АПФ, але вони поновлювалися при повторному застосуванні лікарського засобу таким пацієнтам. Тому щодо пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, при зазначених процедурах десенсибілізації необхідна особлива обережність.

Трансплантація нирки

Відсутній досвід застосування препарату Зокардіс[®] пацієнтам із нещодавно проведеною трансплантацією 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.

Гіперчутливість/ ангіоневротичний набряк

У пацієнтів можуть 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 тяжкий ангіоневротичний набряк може розвинути після тривалого лікування інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. У таких випадках застосування інгібіторів АПФ слід швидко припинити та замінити препаратами іншого класу для продовження терапії.

Ангіоневротичний набряк язика, голосової щілини або гортані може бути летальним. Слід застосувати невідкладну терапію, що може включати струминне введення розчину адреналіну підшкірно 1:1000 (від 0,3 до 0,5 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 бути необхідним спостереження за станом пацієнта, оскільки лікування антигістамінами та кортикостероїдами може бути недостатньо.

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

При застосуванні інгібітору АПФ у пацієнтів з ангіоневротичним набряком в анамнезі, що не зумовлений терапією інгібіторами АПФ, ризик ангіоневротичного набряку може зростати (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та сакубітрилу/валсартану протипоказане через підвищений ризик розвитку ангіоневротичного набряку. Лікування сакубітрилом/валсартаном слід починати не раніше ніж через 36 годин після останнього прийому лікарського засобу Зокардіс[®]. Лікування препаратом Зокардіс[®] слід починати не раніше ніж через 36 годин після останнього прийому сакубітрилу/валсартану (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином може підвищити ризик розвитку ангіоневротичного набряку (наприклад, набряк дихальних шляхів або язика із порушенням дихання або без) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Пацієнтам, які вже застосовують інгібітори АПФ, слід приділяти особливу обережність на початковому етапі терапії рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сиролімусом, еверолімусом, темсиролімусом) та вілдагліптином.

Кашель

При лікуванні Зокардісом[®] 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

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що починається з холестатичної жовтяниці та прогресує до фульмінантного некрозу печінки, іноді летального. 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.

Калій сироватки

Інгібітори АПФ можуть спричинити гіперкаліємію, оскільки вони інгібують вивільнення альдостерону. У пацієнтів із нормальною функцією нирок ефект зазвичай незначний. Однак у пацієнтів із порушеннями функції нирок та/або у пацієнтів, які застосовують харчові добавки, що містять калій (включаючи сольові замінники), калійзберігаючі діуретики, гепарин, триметоприм або котримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, та особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникнути гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які приймають інгібітори АПФ, а також слід контролювати вміст калію у сироватці крові та функціональний стан нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС шляхом комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Якщо подвійна блокада 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 спричинити 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 пацієнтів із мітральним

стенозом та наявністю перешкод для відтоку крові із лівого шлуночка.

Нейтропенія/агранулоцитоз

Повідомлялося про виникнення нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ. Вважається, що ризик нейтропенії залежить від дози та типу інгібітору АПФ, 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 за наявності патології судин як прояву колагенозу, наприклад, при системному червоному вовчаку, склеродермії, під час лікування 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. Під час лікування слід рекомендувати пацієнтам повідомляти про будь-які ознаки інфекції (такі як запалення у горлі, лихоманка) та проводити диференційний підрахунок білих клітин крові. При встановленні чи підозрі на нейтропенію (кількість нейтрофілів менше $1000/\text{мм}^3$) зофеноприл та інші супутні препарати слід відмінити.

Зазначений синдром є оборотним після відміни інгібітору АПФ.

Псоріаз

Інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати хворим на псоріаз.

Протеїнурія

Протеїнурія може виникати, зокрема, у пацієнтів, які вже мають порушення ниркової функції або які приймають відносно високі дози інгібіторів АПФ. У пацієнтів із захворюванням нирок в анамнезі необхідно визначати вміст білка у сечі (тест-смужка 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими

засобами та інші види взаємодій»).

Літії

Комбінація літію та Зокардісу[®] загалом не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Етнічні відмінності

Як і інші інгібітори АПФ, зофеноприл може бути менш ефективним для зменшення артеріального тиску у пацієнтів негроїдної раси, ніж у представників інших рас.

Ризик виникнення ангіоневротичного набряку внаслідок прийому інгібіторів АПФ вищий у пацієнтів негроїдної раси.

Вагітність

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

Вагітність

Інгібітори АПФ протипоказані вагітним та жінкам, які планують завагітніти (див. розділ «Протипоказання»). 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 засобами, 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 разі 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. За станом дітей, матері яких у період вагітності застосовували інгібітори АПФ, слід ретельно спостерігати щодо артеріальної гіпотензії.

Годування груддю

Оскільки інформація про застосування зофеноприлу у період годування груддю відсутня, його застосування не рекомендується жінкам, які годують груддю. 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 роботі з іншими механізмами

Досліджень впливу зофеноприлу на здатність керувати автотранспортом або працювати 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 керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Дози

Артеріальна гіпертензія

Дорослі

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 розпочинають з дози 15 мг 1 раз на добу, яку підвищують до такої, що забезпечує досягнення 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 (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»),

«Фармакодинаміка»).

Пацієнти із підозрою на водне або сольове виснаження

У пацієнтів із високим ризиком такої патології може виникати артеріальна гіпотензія після застосування першої дози (див. розділ «Особливості застосування»). Початкова доза становить

15 мг на добу за умови усунення дефіциту солей та/або води, а також припинення тривалої терапії діуретиками за 2–3 дні до початку прийому інгібіторів АПФ. Якщо це неможливо, початкова доза повинна становити 7,5 мг на добу.

Пацієнтам із високим ризиком серйозної гострої артеріальної гіпотензії необхідний суворий моніторинг, бажано – у стаціонарних умовах, до досягнення максимального ефекту після застосування першої дози і при кожному підвищенні дози інгібітора АПФ та/або діуретика. Це також стосується пацієнтів зі стенокардією або цереброваскулярним захворюванням, у яких надлишкова гіпотензія може призвести до інфаркту міокарда або цереброваскулярного нападу.

Ниркова недостатність та діаліз

Пацієнтам із артеріальною гіпертензією та нирковою недостатністю легкого ступеня тяжкості (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) Зокардіс[®] призначати у половинній терапевтичній дозі 1 раз на добу. Початкова доза та режим дозування Зокардісу[®] для пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які знаходяться на діалізі, повинна становити ¼ дози, що встановлена для пацієнтів із нормальною функцією нирок.

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

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Для пацієнтів літнього віку із нормальним кліренсом креатиніну немає необхідності коригувати дози.

Для пацієнтів літнього віку зі зниженим кліренсом креатиніну (< 45 мл/хв) рекомендується половина добової дози.

Кліренс креатиніну можна розрахувати за такою формулою:

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

Наведена формула дає

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

Печінкова недостатність

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 Зокардіс® протипоказаний.

Гострий інфаркт міокарда

Дорослі

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 разі низького систолічного тиску (≤ 120 мм рт. ст.) на початку лікування та протягом наступних трьох діб після розвитку інфаркту міокарда дозову підвищувати не слід. У разі артеріальної гіпотензії (≤ 100 мм рт. ст.) лікування продовжувати, застосовуючи дозу, яку призначали раніше. У разі 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 припинити терапію у 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.

Пацієнти літнього віку (понад 65 років)

Зокардіс® слід обережно застосовувати хворим з інфарктом міокарда віком від 75 років.

Ниркова недостатність та діаліз

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

Печінкова недостатність

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

Спосіб застосування

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

Діти

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Зокардіс® дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені. Тому не рекомендується застосовувати лікарський засіб Зокардіс® педіатричним пацієнтам.

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 припіднятими нижніми кінцівками. Доцільно розглянути питання про призначення засобів, що збільшують об'єм плазми крові, та/або застосування 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 пропускнуою здатністю.

Побічні ефекти

Таблиця побічних реакцій

Нижче наведено всі побічні реакції, про які повідомляли у клінічній практиці щодо пацієнтів, які застосовували Зокардіс®. Їх викладено за системами органів та частотою виникнення: 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 ($\leq 1/10\ 000$).

Системи органів відповідно до словника MedDRA	Побічні реакції	Частота
З боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
З боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Часто
	Блювання	Часто
З боку шкіри та підшкірних тканин	Висипання	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Рідко
З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	М'язові судоми	Нечасто
Загальні порушення	Підвищена втомлюваність	Часто
	Астенія	Нечасто

Нижчезазначені 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 глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази повідомлялося про гемолітичну анемію.

Порушення з боку метаболізму та травлення

Дуже рідко: гіпоглікемія.

З боку ендокринної системи.

Частота невідома: порушення секреції антидіуретичного гормону.

З боку психіки

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

З боку нервової системи

Рідко: порушення смаку, парестезія, порушення рівноваги.

З боку органів зору

Рідко: помутніння зору.

З боку органів слуху та лабіринту

Рідко: шум у вухах.

З боку серця

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

З боку судинної системи

На початку чи після підвищення терапевтичної дози виникала тяжка гіпотензія. Це, зокрема, стосується пацієнтів окремих груп ризику (див. розділ «Особливості 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 невеликої групи 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 після застосування інгібіторів АПФ описано панкреатит та непрохідність кишечника.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк тонкого кишечника.

З боку гепатобіліарної системи

В окремих випадках після застосування інгібіторів АПФ описано холестатичну жовтяницю 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

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, тяжкої серцевої недостатності та реноваскулярної гіпертензії.

Повідомлялося про зниження показників гемоглобіну, гематокриту, тромбоцитів та білих клітин крові у деяких пацієнтів.

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Працівники закладів охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які можливі побічні реакції.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Спеціальні умови зберігання не потрібні. Зберігати в 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 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

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