

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Зофен плюс 30 mg/12,5 mg филмирани таблетки  
Zofen plus 30 mg/12,5 mg film-coated tablets

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 28,7 mg зофеноприл (*zofenopril*) под формата на 30 mg зофеноприл калций (*zofenopril calcium*) и 12,5 mg хидрохлоротиазид (*hydrochlorothiazide*).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 56,20 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Пастелно червени, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки с диаметър 9 mm и делителна черта от едната страна.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно преглъщане, а не за разделяне на равни дози.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на лека до умерена есенциална хипертония.

Тази комбинация от фиксирани дози е показана за пациенти, чието артериално налягане не се контролира оптимално само със зофеноприл.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Възрастни пациенти*

Препоръчва се титриране на дозата с отделните компоненти (т.е. зофеноприл и хидрохлоротиазид) преди преминаване към комбинацията от фиксирана доза.

Когато е подходящо от клинична гледна точка, може да се обмисли директна промяна от монотерапия към фиксирана комбинация.

##### *Пациенти без обемни или солеви дефицит*

Обичайната ефективна доза е една таблетка веднъж дневно.

##### *Пациенти, при които се подозира обемни или солеви дефицит.*

Не се препоръчва употребата на Зофен плюс.

##### *Старческа възраст (над 65 години)*

В старческа възраст при нормален креатининов клирънс не е необходима корекция на дозата.

В старческа възраст при намален креатининов клирънс (по-малко от 45 ml/min) не се препоръчва употребата на Зофен плюс.

Креатининовият клирънс може да бъде изчислен от серумния креатинин чрез следната формула на Кокрофт-Гоулт:

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

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

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефективността на Зофен плюс при деца и юноши под 18 години не е установена.

Ето защо употребата му не се препоръчва.

#### *Бъбречно увреждане и диализа*

При пациенти с хипертония и леко увреждане (креатининов клирънс >45 ml/min) може да се прилага веднъж дневно същата доза Зофен плюс, както при пациенти с нормална бъбречна функция.

При пациенти с умерено до тежко увреждане (креатининов клирънс <45 ml/min) употребата на лекарствения продукт не се препоръчва (вижте точка 4.4).

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min), Зофен плюс е противопоказан (вижте точка 4.3).

При пациенти с хипертония на диализа не се препоръчва употребата на Зофен плюс.

#### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с хипертония и леко до умерено чернодробно увреждане, при които е достигната доза от 30 mg зофеноприл самостоятелно, може да бъде използван същия режим на дозиране, както при пациенти с нормална чернодробна функция.

При пациенти с хипертония и тежко чернодробно увреждане, Зофен плюс е противопоказан.

#### Начин на приложение

Зофен плюс трябва да се прилага веднъж дневно, със или без храна.

За да се улесни преглъщането, таблетките може да се счупят на две части, които да се преглътнат една след друга в предписания час на приложение.

### **4.3 Противопоказания**

- Втори и трети триместър на бременността (вижте точка 4.4 и 4.6)
- Свръхчувствителност към зофеноприл или друг ACE-инхибитор
- Свръхчувствителност към хидрохлоротиазид или други вещества, производни на сулфонамидите
- Свръхчувствителност към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1
- Анамнеза за ангионевротичен оток, свързан с предходно лечение с ACE-инхибитор;
- Наследствен/идиопатичен ангионевротичен оток
- Тежко чернодробно увреждане
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min)
- Билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална стеноза на бъбречна артерия в случай на единствен бъбрек
- Едновременната употреба на Зофен плюс с алискирен-съдържащи продукти е противопоказана при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **ЗОФЕНОПРИЛ**

##### **Хипотония**

Както при другите АСЕ-инхибитори и диуретици, Зофен плюс може да причини силно понижаване на артериалното налягане, особено след първата доза, въпреки че симптоматична хипотония се наблюдава рядко при пациенти с неусложнена хипертония.

Хипотония е по-вероятно да се прояви при пациенти, които са дехидратирани или с изчерпани електролити вследствие диуретична терапия, ограничаване приема на сол с храната, диализа, диария или повръщане или които имат тежка ренин-зависима хипертония (вижте точка 4.5 и точка 4.8).

При пациенти със сърдечна недостатъчност, със или без придружаваща бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Това може да настъпи най-вече при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, в резултат от високите дози бримкови диуретици, хипонатриемия или функционално бъбречно увреждане.

При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония, лечението трябва да започне под строго лекарско наблюдение, за предпочитане в болница, с ниски дози и внимателно титриране на дозата. Ако е възможно, диуретичното лечение трябва да бъде временно прекратено при започване на терапия със Зофен плюс.

Тези съображения се отнасят и за пациенти с ангина пекторис или мозъчносъдова болест, при които значителното понижаване на артериалното налягане може да доведе до инфаркт на миокарда или мозъчносъдов инцидент.

При поява на хипотония, пациентът трябва да се постави в легнало положение. Може да се наложи обемозаместителна терапия чрез интравенозно приложение на физиологичен разтвор. Появата на хипотония след първата доза не изключва последващото внимателно титриране на дозата с всеки компонент от лекарствения продукт след ефективно повлияване на състоянието.

#### **Пациенти с реноваскуларна хипертония**

При лечение с АСЕ-инхибитори съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност при пациенти с билатерална стеноза на бъбречните артерии или унилатерална стеноза на артерията на единствен функциониращ бъбрек. Допълнителен фактор може да бъде лечението с диуретици. Преустановяване на бъбречната функция може да се прояви само с леки промени в серумния креатинин дори и при пациенти с унилатерална стеноза на бъбречната артерия.

При тези пациенти трябва да бъде започната терапия под строго лекарско наблюдение с ниска доза, внимателно титриране и проследяване на бъбречната функция.

#### **Пациенти с бъбречна недостатъчност**

По време на лечението трябва да се извършва внимателно проследяване на бъбречната функция, както се приеме за подходящо. Има данни за бъбречна недостатъчност във връзка с АСЕ-инхибитори, главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или придружаващо бъбречно заболяване, включително стеноза на бъбречна артерия. При някои пациенти без явно предшестващо бъбречно заболяване са се повишили концентрациите на уреята и креатинина в кръвта, особено при придружаващо лечение с диуретици. Може да се наложи намаляване на дозата на отделните компоненти. През първите няколко седмици от лечението се препоръчва внимателно проследяване на бъбречната функция.

#### **Пациенти на диализа**

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

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

#### **Пациенти на LDL афереза**

При пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитори и провеждащи LDL афереза с декстран сулфат, може да се появят анафилактоидни реакции, подобни на тези при пациентите на хемодиализа с високоочистващи мембрани (виж по-горе). При тези пациенти се препоръчва приложение на антихипертензивни лекарствени продукти от друга група.

#### **Анафилактични реакции при десенсибилизация или след ухапване от насекоми**

В редки случаи, при пациентите, приемащи АСЕ-инхибитори по време на десенсибилизация (напр. отрова от ципокрили) или след ухапване от насекоми, са наблюдавани животозастрашаващи анафилактоидни реакции. При тези пациенти реакциите са избегнати с временното спиране на АСЕ-инхибиторите, но те се появяват отново при повторно приложение на лекарствения продукт по невнимание. Поради това трябва да се внимава с пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, които са подложени на такива процедури за десенсибилизация.

#### **Бъбречна трансплантация**

Няма опит по отношение приложението на Зофен плюс при пациенти с наскоро направена бъбречна трансплантация. Поради това не се препоръчва употреба при пациенти с 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 зофеноприл.

#### **Свърхчувствителност/Ангиоедем**

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

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

Дори в случаи, при които има подуване само на езика, без респираторен дистрес, може да се изисква наблюдение на пациентите, тъй като лечението с антихистамини и кортикостероиди може да не е достатъчно.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращ ензим предизвикват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи.

При пациенти с данни за ангиоедем, който не е свързан с терапия с АСЕ-инхибитори, може да има по-висок риск от ангиоедем при приложение на АСЕ-инхибитор (вижте 4.3 Противопоказания).

#### **Едновременната употреба на mTOR инхибитори (например сиролимус, еверолимус, темсиролимус)**

Пациентите, приемащи едновременно и mTOR инхибитори (например сиролимус, еверолимус, темсиролимус), могат да бъдат с повишен риск от ангиоедем (напр. оток на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж. Точка 4.5).

#### **Кашлица**

По време на лечението с АСЕ-инхибитори може да се появи суха и непродуктивна кашлица, която изчезва след спиране на лечението. Кашлицата, предизвикана от АСЕ-инхибитори, трябва да бъде взета предвид при диференциалната диагноза на кашлицата.

### **Чернодробна недостатъчност**

В редки случаи, АСЕ-инхибиторите се свързват със синдром, който започва с холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (понякога) смърт. Механизмът на този синдром не е ясен. Пациентите, лекувани с АСЕ-инхибитори, които развиват жълтеница или значително увеличение на чернодробните ензими, трябва да спрат АСЕ-инхибитора и да получат подходящо медицинско проследяване.

### **Хиперкалиемия**

По време на лечението с АСЕ-инхибитор може да се появи хиперкалиемия. Този ефект обикновено се усилва от калий-губещия ефект на тиазидни диуретици. Пациентите, при които има риск от поява на хиперкалиемия, са тези с бъбречна недостатъчност, захарен диабет, хипоалдостеронизъм или тези, използващи едновременно калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на сол или тези, приемащи други активни вещества, свързани с увеличаване на серумния калий (напр. хепарин котримоксазол, също познат като триметоприм/сулфаметоксазол). Ако едновременната употреба на гореспоменатите вещества се счита за подходяща, се препоръчва редовно проследяване на серумния калий (вижте точка 4.5).

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

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

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

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

### **Операция/анестезия**

АСЕ-инхибиторите могат да предизвикат хипотония или дори хипотоничен шок при пациенти, подложени на голяма операция или по време на анестезия, тъй като те могат да блокират образуването на ангиотензин II след компенсаторно освобождаване на ренин. Ако не е възможно АСЕ-инхибиторът да се спре, трябва внимателно да се проследява интраваскуларния и плазмения обем.

### **Аортна и митрална клапна стеноза/хипертрофична кардиомиопатия**

АСЕ-инхибиторите трябва да се прилагат внимателно при пациенти с митрална клапна стеноза и обструкция на изхода на лявата камера, като се избягват в случаи на кардиогенен шок и хемодинамично значима обструкция.

### **Неутропения/агранулоцитоза**

При пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. Рискът от неутропения изглежда е свързан с дозата и вида на лекарството и зависи от клиничното състояние на пациента. Наблюдава се рядко при пациенти без усложнения, но може да се появи при пациенти с някаква степен на бъбречно увреждане, особено когато е свързано със васкулит при колагеноза, напр. системен лупус еритематодес, склеродермия и лечение с имуносупресори, лечение с алопуринол или прокаинамид, или комбинация от тези усложняващи фактори. Някои от тези пациенти развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна терапия с антибиотици. Ако зофеноприл ще бъде използван при такива пациенти, се препоръчва изследване на нивото на левкоцитите и диференциална кръвна картина преди лечението и на всеки 2 седмици през

първите 3 месеца от лечението със зофеноприл, а след това периодично. По време на лечението всички пациенти трябва да се инструктират да съобщават всеки признак на инфекция (напр. възпалено гърло, температура) и да се изследва диференциална кръвна картина на левкоцитите. Зофеноприл и другите съпътстващи лекарствени продукти (вижте точка 4.5) трябва да бъдат спрени, ако се открие или подозира неутропения (неутрофили по-малко от 1000/mm<sup>3</sup>). Процесът е обратим след спиране на АСЕ-инхибитора.

### **Псориазис**

АСЕ-инхибиторите трябва да използват внимателно при пациенти с псориазис.

### **Протеинурия**

Протеинурия може да се появи най-вече при пациенти с подлежащо функционално бъбречно увреждане или при сравнително високи дози на АСЕ-инхибитори. При пациенти, страдащи от бъбречно заболяване, трябва да се определи протеина в урината (тест-лентички при първата сутрешна урина) преди лечение и периодично след това.

### **Пациенти с диабет**

Нивата на кръвната захар при пациенти с диабет, лекувани с перорални антидиабетни лекарствени продукти или инсулин, трябва да бъдат внимателно проследявани през първия месец на лечение с АСЕ-инхибитор (вижте точка 4.5).

### **Литий**

По принцип не се препоръчва комбинацията от литий и Зофен плюс (вижте точка 4.5).

### **Етнически разлики**

Както останалите инхибитори на ангиотензин-конвертиращ ензим, зофеноприл може да бъде по-малко ефективен за понижаване на артериалното налягане при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи.

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращ ензим предизвикват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при пациенти, които не са чернокожи.

### **Бременност**

По време на бременност не трябва да се започва лечение с АСЕ-инхибитори. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитор не е от съществена важност, планиращите бременност пациентки трябва да преминават на алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде незабавно прекратено и при необходимост да се започне алтернативно лечение (вижте точка 4.3 и 4.6).

## **ХИДРОХЛОРОТИАЗИД**

### **Бъбречно увреждане**

При пациенти с бъбречно заболяване, тиазидите могат да увеличат азотемията. Кумулативните ефекти от това активно вещество могат да се развият при пациенти с увредена бъбречна функция. Ако се установи прогресивно бъбречно увреждане, доказателство за което е увеличаващият се непротеинов азот, е необходима внимателна преоценка на терапията, като се обмисли спирането на лечението с диуретици.

### **Чернодробни нарушения**

Тиазидите трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти с нарушена чернодробна функция или прогресивно чернодробно заболяване, тъй като леките промени във водно-електролитния баланс могат да причинят чернодробна кома.

### **Метаболитни и ендокринни ефекти**

Лечението с тиазиди може да влоши глюкозния толеранс. Може да е необходима корекция на дозата инсулин или перорален антихипергликемичен лекарствен продукт (вижте точка 4.5). Латентният захарен диабет може да се изяви при лечение с тиазид.

Увеличението на нивата на холестерол и триглицериди се асоциира с терапията с тиазиден диуретик. Терапията с тиазиден диуретик може да причини хиперурикемия и/или подагра при някои пациенти.

### **Електролитен дисбаланс**

Както при всеки пациент, лекуван с диуретици, на подходящи интервали трябва да се направи периодично измерване на серумните електролити.

Тиазидите, включително хидрохлортиазид, могат да предизвикат водно-електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипонатремия и хипохлоремична алкалоза). Предупредителни признаци за воден или електролитен дисбаланс са сухота в устата, жажда, слабост, летаргия, замаяност, безпокойство, мускулна болка или крампи, мускулна умора, хипотония, олигурия, тахикардия и стомашно-чревни нарушения, като гадене или повръщане.

Въпреки че при употреба на тиазидни диуретици може да се развие хипокалиемия, съпътстващата терапия със зофеноприл може да намали предизвиканата от диуретици хипокалиемия. Рискът от хипокалиемия е най-висок при пациенти с чернодробна цироза, при пациенти с мощна диуреза, при пациенти с недостатъчен перорален прием на електролити и при пациенти, получаващи съпътстваща терапия с кортикостероиди или АСТН (виж точка 4.5). В горещи дни при пациенти с отоци може да се появи дилуционна хипонатриемия. Като цяло дефицитът на хлор е лек и обикновено не се налага лечение.

Тиазидите могат да понижат отделянето на калций с урината и могат да предизвикат временно леко повишаване на серумния калций при липса на доказани нарушения на калциевия метаболизъм. Значителната хиперкалциемия може да бъде доказателство за скрит хиперпаратиреоидизъм. Тиазидите трябва да бъдат спрени преди да бъде извършен тест за паратиреоидната функция.

Доказано е, че тиазидите увеличават отделянето на магнезий с урината, което може да доведе до хипомагнезиемия.

### **Лупус еритематодес**

При употреба на тиазиди е съобщено изостряне или активиране на системен лупус еритематодес.

### **Допинг тест**

Съдържащият се в този лекарствен продукт хидрохлортиазид може да доведе до положителен резултат при анализ на допинг тест.

### **Други**

Реакции на чувствителност могат да се появят при пациенти със или без данни за алергия или бронхиална астма.

При употреба на тиазидни диуретици са съобщени случаи на реакции на фоточувствителност (вижте точка 4.8). Ако при лечение се появи реакция на фоточувствителност, се препоръчва неговото прекратяване. Ако повторното приложение на диуретици се счете за необходимо, се препоръчва предпазване на частите от тялото, излагани на слънце или изкуствени UVA.

### **КОМБИНАЦИЯ ЗОФЕНОПРИЛ/ХИДРОХЛОРОТИАЗИД**

В допълнение към свързаните с отделните компоненти предупреждения, трябва да бъде спазвано и следното:

### **Бременност**

Зофен плюс не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.6).

### **Пациенти с бъбречна недостатъчност**

Имайки предвид ефектите на зофеноприл и хидрохлортиазид при пациенти с нарушена бъбречна функция, Зофен плюс не трябва да бъде прилаган при пациенти с умерена до тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс <45 ml/min).

### **Риск от хипокалиемия**

Комбинацията от АСЕ-инхибитор с тиазиден диуретик не изключва появата на хипокалиемия. Трябва да се извършва периодически наблюдение на серумния калий.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### **ЗОФЕНОПРИЛ**

Не се препоръчва едновременна употреба

##### **Калий-съхраняващи диуретици или калиеви добавки**

АСЕ-инхибиторите усилват предизвиканото от диуретици отделяне на калий. Калий-съхраняващите диуретици, напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид, калиевите добавки или съдържащите калий заместители на сол могат да доведат до значително увеличаване на серумния калий. Ако се налага едновременно приложение поради доказана хипокалиемия, това трябва да става внимателно и с често проследяване на серумния калий и ЕКГ (вижте точка 4.4.).

##### **АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен**

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

Едновременна употреба, изискваща повишено внимание

##### **mTOR инхибитори (например сиролимус, еверолимус, темсиролимус)**

Пациентите, които приемат съпътстващо лечение с mTOR инхибитори, могат да бъдат с повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

##### **Котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)**

Пациентите със съпътстващ прием на котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), могат да бъдат изложени на повишен риск от хиперкалиемия (вж. точка 4.4).

##### **Диуретици (тиазиди или бримкови диуретици)**

Предшестващото лечение с високи дози диуретици може да доведе до дехидратация и риск от хипотония, когато се започва терапия със зофеноприл (вижте 4.4). Хипотензивните ефекти могат да бъдат намалени чрез спиране на диуретика, увеличаване на приема на течности или сол или чрез започване на терапия с ниска доза зофеноприл.

##### **Анестезиращи лекарствени продукти**

АСЕ-инхибиторите могат да усилят хипотензивния ефект на определени анестезиращи лекарствени продукти.

##### **Наркотични лекарства/Трициклични антидепресанти/Антипсихотици/Барбитурати**

Може да се прояви постурална хипотония.

##### **Други антихипертензивни лекарства (напр. бета-блокери, алфа-блокери, калциеви антагонисти)**

Може да има допълнителен хипотензивен ефект или усилване на действието. Лечението с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори трябва да бъде прилагано внимателно.



### **Циметидин**

Може да увеличи риска от хипотензивни ефекти.

### **Циклоспорин**

Увеличен риск от бъбречна дисфункция при едновременно приложение на АСЕ-инхибитори.

### **Алопуринол, прокаинамид, системни кортикостероиди, цитостатични или имунопотискащи лекарства**

Увеличен риск от реакции на свръхчувствителност при едновременно приложение на АСЕ-инхибитори. Данните от други АСЕ-инхибитори показват увеличен риск от левкопения при едновременно приложение.

### **Антидиабетни лекарства**

Рядко АСЕ-инхибиторите могат да усилят понижаващия кръвната захар ефект на инсулина и пероралните антидиабетни лекарства като сулфониурейни. В такива случаи може да е необходимо да се намали дозата на антидиабетния лекарствен продукт при едновременното лечение с АСЕ-инхибитори.

### **Хемодиализа с високоочистващи полиакрилонитрил мембрани**

Увеличен риск от анафилактични реакции при едновременно лечение с АСЕ-инхибитори.

### **Симпатомиметични лекарства**

Могат да намалят антихипертензивните ефекти на АСЕ инхибиторите; пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, за да се потвърди, че е получен желаният ефект.

### **Антиациди**

Намаляват бионаличността на АСЕ-инхибиторите.

### **Храна**

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

### **Злато**

Нитритоидните реакции (симптомите на вазодилатация, които включват зачервяване, гадене, замаяност и хипотония, които могат да са много тежки) след инжектиране на препарати със злато (например натриев ауротиомалат) са докладвани по-често при пациенти, лекувани с АСЕ-инхибитори.

### Допълнителна информация

#### **СУР ензими**

Не са налични директни клинични данни за взаимодействие на зофеноприл с други активни вещества, които се метаболизират от СУР ензими. Въпреки това, метаболитните изпитвания *in vitro* със зофеноприл не показват възможно взаимодействие с активните вещества, които се метаболизират от СУР ензими.

### **ХИДРОХЛОРОТИАЗИД**

#### Едновременна употреба, изискваща повишено внимание

#### **Холестирамин и колестиполови смоли**

Абсорбцията на хидрохлоротиазид се влошава при наличието на анионно-обменни смоли. Единичните дози на холестирамин и холестиполови смоли се свързват с хидрохлоротиазид и намаляват неговата абсорбция от стомашно-чревния тракт съответно до 85% и 43%. Сулфоамидните диуретици трябва да бъдат приемани поне един час преди или четири до шест часа след тези лекарствени продукти.

### **Кортикостероиди, АСТН, амфотерицин В (парентерален), карбеноксолон, стимулиращи лаксативи**

Възможно е да има засилено отделяне на електролити, по-конкретно хипокалиемия, когато се прилагат едновременно с хидрохлоротиазид.

### **Калциеви соли**

Може да има увеличени нива на серумен калций поради намалено отделяне при едновременно приложение с тиазидни диуретици.

### **Сърдечни гликозиди**

Тиазид-индуцираната хипокалиемия или хипомагниемия благоприятстват появата на сърдечни аритмии, индуцирани от дигиталис.

### **Лекарствени продукти, свързвани с torsade de pointes**

Поради риск от хипокалиемия е необходимо внимание при едновременно приложение на хидрохлоротиазид с лекарствени продукти, свързвани с torsade de pointes, напр. някои антиаритмични лекарства, някои антипсихотици и други лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират torsade de pointes.

### **Пресорни амини (напр. адреналин)**

Възможен е понижен отговор към пресорни амини, което не е достатъчно, за да се изключи едновременното им приложение с хидрохлоротиазид.

### **Скелетно-мускулни релаксанти, недеполяризиращи (напр. тубокурарин)**

Възможен е повишен отговор към мускулни релаксанти, когато се използват с хидрохлоротиазид.

### **Амантадин**

Тиазидите може да увеличат риска от нежелани ефекти, причинени от амантадин.

### **Лекарствени продукти, използвани при лечението на подагра (пробенецид, сулфинпиразон, алопуринол)**

Може да се наложи корекция на дозата на урикозуричните лекарствени продукти, тъй като хидрохлоротиазид може да повиши нивото на серумната пикочна киселина. Може да се наложи увеличаване на дозата на пробенецид или сулфинпиразон. Съвместното приложение на тиазидни диуретици може да увеличи честотата на реакции на свръхчувствителност към алопуринол.

### Допълнителна информация

#### **Взаимодействия при лабораторни изследвания**

Поради ефекта си върху калциевия метаболизъм, тиазидите могат да повлияят изследванията за паратиреоидната функция.

#### **КОМБИНАЦИЯ ЗОФЕНОПРИЛ/ХИДРОХЛОРОТИАЗИД**

В допълнение към свързаните с отделните компоненти предупреждения, трябва да бъде спазвано и следното:

#### Не се препоръчва едновременна употреба

#### **Литий**

Едновременната употреба с тиазидни диуретици може да повиши риска от литиева токсичност или да увеличи вече високия риск от литиева токсичност при прием на АСЕ-инхибитори. Поради това, Зофен плюс не се препоръчва за едновременна употреба с литий и ако комбинацията се окаже необходима, трябва да се проследяват внимателно серумните нива на литий.

## **Клинична биохимия**

Тиазидите могат да понижат серумните нива на РВІ (Protein Bound Iodine) протеин-свързан йод) без признаци на тиреоидни нарушения.

### Едновременна употреба, изискваща повишено внимание

#### **Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (включително ASA $\geq 3$ g/ден)**

Прилагането на нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства може да намали антихипертензивното действие на АСЕ-инхибиторите и диуретиците. Освен това е описано, че НСПВС и АСЕ-инхибиторите оказват адитивен ефект върху увеличаването на серумния калий, при което може да се понижи бъбречната функция. Тези ефекти са по принцип обратими и се появяват най-вече при пациенти с нарушена бъбречна функция. В редки случаи може да настъпи остра бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, напр. в старческа възраст или дехидратирани пациенти.

#### **Алкохол**

Увеличава хипотензивния ефект на АСЕ-инхибиторите и хидрохлоротиазид.

#### **Триметоприм**

Едновременното приложение на АСЕ-инхибитори и тиазиди с триметоприм увеличава риска от хиперкалиемия.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Бременност

#### *Зофеноприл и хидрохлоротиазид*

Имайки предвид ефектите върху бременността на отделните компоненти на този комбиниран продукт, употребата на Зофен плюс не се препоръчва по време на първия триместър от бременността (вижте точка 4.4). Употребата на Зофен плюс е противопоказана през втори и трети триместър на бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

#### *Зофеноприл*

Употребата на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вижте точка 4.4). Употребата на АСЕ-инхибитори е противопоказана през втори и трети триместър на бременността (вижте точка 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните доказателства относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не дават възможност за заключения; въпреки това леко увеличение на риска не може да се изключи. Освен ако продължаването на лечението с АСЕ-инхибитор не е от съществена важност, планиращите бременност пациентки трябва да преминат на алтернативно антихипертензивно лечение, което има доказан профил на безопасност при употреба по време на бременност. При установяване на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва да бъде незабавно прекратено и при необходимост да се започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на АСЕ-инхибитор по време на втори и трети триместър предизвиква фетотоксичност при хора (понижена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавена осификация на черепа) и токсичност при новороденото (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вижте точка 5.3). Ако експозицията на АСЕ-инхибитор е станала през втори триместър на бременността, се препоръчва изследване с ултразвук на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат внимателно проследяване за хипотония (вижте точка 4.3 и 4.4).

#### *Хидрохлоротиазид*

Налице е ограничен опит за хидрохлоротиазид по време на бременност, особено през първи триместър. Изпитванията с животни не са достатъчни.

Хидрохлоротиазид преминава през плацентата. Въз основа на фармакологичния механизъм на действие на хидрохлоротиазид, неговата употреба през второто и третото тримесечие може да компрометира фето-плацентарната перфузия и това доведе до ефекти за плода и новороденото като жълтеница, нарушения на електролитния баланс и тромбоцитопения.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за гестационни отоци, гестационна хипертония или прееклампсия поради риск от понижаване на плазмения обем и плацентарна хипоперфузия, без постигане благоприятен ефект върху протичане на заболяването.

Хидрохлоротиазид не трябва да се използва за есенциална хипертония при бременни жени освен в редки случаи, когато не може да се приложи друго лечение.

#### Кърмене

Тъй като няма информация за употребата при кърмене, Зофен плюс не се препоръчва.

Предпочита се алтернативно лечение с по-добре установен профил на безопасност при кърмене, особено когато се кърми новородено или недоносено кърмаче.

#### *Хидрохлоротиазид*

Хидрохлоротиазид се екскретира в кърмата при хора в малки количества. Тиазиди във високи дози, които водят до интензивна диуреза, може да подгиснат образуването на кърма.

Употребата на Зофен плюс по време на кърмене не се препоръчва. Ако Зофен плюс се използва по време на кърмене, дозите трябва да се подържат колкото може по-ниски.

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

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. При шофиране и работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да възникнат сънливост, замаяност и отпадналост.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

При контролирани клинични проучвания, включващи 597 пациенти, рандомизирани за получаване на зофеноприл плюс хидрохлоротиазид, не са наблюдавани нежелани реакции, специфични за този комбиниран продукт. Нежеланите реакции са ограничени до тези, съобщени по-рано за зофеноприл калций и хидрохлоротиазид. Честотата на нежеланите лекарствени реакции не показва връзка между пола или възрастта на пациентите.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблицата по-долу показва всички нежелани реакции, които са съобщени при клинични проучвания, които са поне вероятно-възможно свързани с лечението със зофеноприл/хидрохлоротиазид 30/12,5. Те са подредени по система-орган клас и честота, като е използвана следната схема: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $\leq 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $\leq 1/1\ 000$ ); много редки ( $\leq 1/10\ 000$ ).

MedDRA-база данни на системно-органни класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция	Нечести
	Бринхит	Нечести
	Фарингит	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперхолестеролемия	Нечести
	Хипергликемия	Нечести
	Хиперлипидемия	Нечести
	Хипокалиемия	Нечести

	Хиперкалиемия	Нечести
	Хиперурикемия	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
	Сомнолентност	Нечести
	Синкоп	Нечести
	Хипертония	Нечести
Психични нарушения	Безсъние	Нечести
Сърдечни нарушения	Ангина пекторис	Нечести
	Предсърдно мъждене	Нечести
	Инфаркт на миокарда	Нечести
	Сърцебиене	Нечести
Съдови нарушения	Зачервяване	Нечести
	Хипотония	Нечести
	Хипертония	Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
	Диспнея	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Нечести
	Диспепсия	Нечести
	Гастрит	Нечести
	Гингивит	Нечести
	Сухота в устата	Нечести
	Коремна болка	Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Ангионевротичен оток	Нечести
	Псориазис	Нечести
	Акне	Нечести
	Суха кожа	Нечести
	Сърбеж	Нечести
	Уртикария	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Полиурия	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести
	Грипоподобно заболяване	Нечести
	Периферен оток	Нечести
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Еректилна дисфункция	Нечести
Изследвания	Повишаване на креатинина	Нечести

	Отклонения в тестовете за чернодробна функция	Нечести
--	---	---------

### Допълнителна информация за отделните компоненти

При лечение със Зофен плюс могат да възникнат нежелани реакции, наблюдавани при лечение с отделните компоненти, прилагани като монотерапия:

#### Зофеноприл

Най-честите нежелани ефекти, типични за АСЕ-инхибиторите, наблюдавани в клинични проучвания при пациенти, лекувани със зофеноприл, са следните:

MedDRA-база данни на системно-органни класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
	Главоболие	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести
	Повръщане	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести
	Ангиоедем	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Чести
	Астения	Нечести

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

#### *Нарушения на кръвта и лимфната система*

При малко пациенти може да възникне агранулоцитоза и панцитопения.

Има съобщения за хемолитична анемия при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа.

#### *Нарушения на ендокринната система*

С неизвестна честота, недостатъчна секреция на антидиуретичен хормон.

#### *Нарушения на метаболизма и храненето*

Много рядко хипогликемия.

#### *Психични нарушения*

Рядко депресия, промяна в настроението, смущения на съня, състояние на обърканост.

#### *Нарушения на нервната система*

Понякога парестезия, дисгезия, нарушение на равновесието.

#### *Нарушения на очите*

Рядко замъглено зрение.

#### *Нарушения на ухото и лабиринта*

Рядко тинитус.

#### *Сърдечни нарушения*

Съобщени са отделни случаи на тахикардия, сърцебиене, аритмия, ангина пекторис, инфаркт на миокарда при АСЕ-инхибитори във връзка с хипотония.

#### *Съдови нарушения*

След започване на лечение или увеличение на дозата се е появила тежка хипотония. Това се случва особено при определени рискови групи (вижте „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“). Заедно с хипотонията, симптоми като замаяност, чувство на слабост, влошено зрение, рядко с нарушено съзнанието (синкоп).

Рядко се появява зачервяване.

#### *Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Рядко се съобщават диспнея, синусит, ринит, глосит, бронхит и бронхоспазм. АСЕ-инхибиторите се свързват с възникване на ангионевротичен оток, обхващащ лицето и орофарингеалните тъкани, при малка подгрупа от пациенти. При изолирани случаи ангионевротичен оток, обхващащ горните дихателни пътища, е причинил фатална обструкция на дихателните пътища.

#### *Стомашино-чревни нарушения*

Понякога могат да възникнат болки в корема, диария, запек и сухота в устата. В отделни случаи във връзка с АСЕ-инхибитори са описани панкреатит и илеус. Много рядко ангиоедем на тънкото черво.

#### *Хепато-билиарни нарушения*

В отделни случаи във връзка с АСЕ-инхибитори са описани холестатична жълтеница и хепатит.

#### *Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Понякога могат да възникнат алергични реакции и реакции на свръхчувствителност като пруритус, уртикария, еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, подобен на псориазис обрив, алопеция.

Това може да бъде придружено от температура, миалгия, артралгия, еозинофилия и/или повишени ANA-титри.

Рядко възниква хиперхидроза.

#### *Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Понякога може да се появи миалгия.

#### *Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Може да се появи бъбречна недостатъчност или да се влоши. Съобщавана е остра бъбречна недостатъчност (вижте “Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба”).

Рядко може да възникнат микционни нарушения.

#### *Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Рядко еректилна дисфункция.

#### *Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Много рядко периферен оток и болка в гърдите.

#### *Изследвания*

Възможно е повишение на кръвната урея и креатинин, обратими при спиране на лечението, особено при наличие на бъбречна недостатъчност, тежка сърдечна недостатъчност и реноваскуларна хипертония.

При няколко пациенти е докладвано понижаване на хемоглобина, хематокрита и броя на тромбоцитите и левкоцитите.

Съобщено е и увеличение на серумните нива на чернодробните ензими и билирубина.

#### Хидрохлоротиазид

Докладваните нежелани реакции при самостоятелна употреба на хидрохлоротиазид включват:

*Нарушения на кръвта и лимфната система*

Левкопения, неутропения, агранулоцитоза, тромбоцитопения, апластична анемия, хемолитична анемия, костномозъчна недостатъчност.

*Нарушения на имунната система*

Анафилактична реакция.

*Нарушения на метаболизма и храненето*

Анорексия, дехидратация, подагра, захарен диабет, метаболитна алкалоза, хиперурикемия, електролитен дисбаланс (включително хипонатриемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипохлоремия, хиперкалциемия), хипергликемия, хиперамилаземия.

*Психични нарушения*

Апатия, състояние на обърканост, депресия, нервност, безпокойство, смущения на съня.

*Нарушения на нервната система*

Конвулсии, нарушено съзнание, кома, главоболие, замаяност, парестезия, пареза.

*Нарушения на очите*

Ксантопсия, замъглено зрение, миопия (влошена), понижена лакримация.

*Нарушения на ухото и лабиринта*

Световъртеж.

*Сърдечни нарушения*

Сърдечни аритмии, сърцебиене.

*Съдови нарушения*

Ортостатична хипотония, тромбоза, емболия, шок

*Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения*

Пневмонит, интерстициална белодробна болест, белодробен оток.

*Стомашно-чревни нарушения*

Сухота в устата, гадене, повръщане, стомашен дискомфорт, диария, запек, коремна болка, паралитичен илеус, флатуленция, сиалоаденит, панкреатит.

*Хепато-билиарни нарушения*

Холестатична жълтеница, холецистит.

*Нарушения на кожата и подкожната тъкан*

Сърбеж, пурпура, уртикария, реакции на фоточувствителност, обрив, кожен лупус еритематодес, некротизиращ васкулит, токсична епидермална некролиза.

*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*

Мускулни спазми, миалгия.

*Нарушения на бъбреците и пикочните пътища*

Бъбречно увреждане, остра бъбречна недостатъчност, интерстициален нефрит, глюкозурия.

*Нарушения на възпроизводителната система и гърдата*

Еректилна дисфункция.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*

Астения, висока температура, умора, жажда.



### *Изследвания*

Промяна в електрокардиограмата, повишен холестерол в кръвта, повишени стойности на триглицериди в кръвта.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

## **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране са тежка хипотония, шок, ступор, брадикардия, електролитни нарушения и бъбречна недостатъчност.

Лечението е симптоматично и поддържащо. След предозиране пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно, за предпочитане в интензивно отделение. Серумните електролити и креатинин трябва често да се проследяват. Терапевтичните мерки зависят от характера и тежестта на симптомите. Ако поглъщането е станало скоро, могат да бъдат взети мерки за предотвратяване на абсорбция като стомашна промивка и прилагане на адсорбенти и натриев сулфат. Ако възникне хипотония, пациентът трябва да бъде поставен в антишоково положение и да бъде обмислено разумното използване на обемозаместващи разтвори и/или лечение с ангиотензин II. Брадикардията или силната вагална реакция се лекуват чрез приложение на атропин. Може да бъде обмислена употребата на пейсмейкър. АСЕ инхибиторите могат да бъдат отстранени от кръвообращението чрез хемодиализа. Употребата на високоочистващи полиакрилонитрил мембрани трябва да се избягва.

Предозирането с хидрохлоротиазид е свързано с изчерпване на електролити (хипокалиемия, хипохлоремия) и дехидратация в резултат на интензивна диуреза. Най-честите признаци и симптоми на предозиране са гадене и сомнолентност. Хипокалиемията може да доведе до мускулни спазми и/или да усилва сърдечните аритмии, свързани с едновременната употреба на дигиталисови гликозиди или определени антиаритмични лекарствени продукти.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: АСЕ-инхибитори и диуретици  
АТС код: С09В А 15

#### *Комбинация зофеноприл/хидрохлоротиазид*

Зофен плюс е лекарствен продукт, който съдържа комбинация от фиксирани дози зофеноприл, инхибитор на ангиотензин–конвертиращия ензим (АСЕ) и хидрохлоротиазид, тиазиден диуретик. Двата компонента имат допълващо се действие и оказват адитивен антихипертензивен ефект.

Зофеноприл е АСЕ-инхибитор, съдържащ сулфхидрилна група, който блокира ензима, катализиращ превръщането на ангиотензин I във вазоконстрикторния пептид ангиотензин II, което води до намалена вазопресорна активност и до понижена секреция на алдостерон. Последното може да доведе до увеличение на концентрацията на калий в серума, заедно със загуба на натрий и течности. Прекратяването на отрицателната обратна връзка на ангиотензин

П върху секрецията на ренин води до повишена плазмена ренинова активност. Приема се, че основният механизъм, чрез който зофеноприл понижава артериалното налягане, е подтискане на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. ACE е идентичен на кининаза II – ензим, който разгражда брадикинина. Брадикинин е мощен вазодилатиращ пептид, което има значение за терапевтичния ефект на ACE-инхибиторите.

Хидрохлоротиазид е диуретик и антихипертензивен лекарствен продукт. Повлиява механизма на електролитна реабсорбция в дисталния бъбречен тубул. Хидрохлоротиазид увеличава екскрецията на натрий и хлор в приблизително равни количества. Натрийурезата може да бъде придружена от известна загуба на калий и бикарбонат. Предполага се, че чрез блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система, едновременното приложение на зофеноприл може да предотврати загубата на калий, свързана с тези диуретици. След прием на хидрохлоротиазид, диурезата започва в рамките на 2 часа, максимален ефект след около 4 часа и продължава от 6 до 12 часа.

#### Друга информация

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

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

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

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

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

## **5.2. Фармакокинетични свойства**

Едновременното приложение на зофеноприл и хидрохлоротиазид оказва малко действие или изобщо не повлиява бионаличността на двете активни вещества. Комбинираната таблетка е биоеквивалентна на едновременното приложение на отделните компоненти.

### **ЗОФЕНОПРИЛ**

Зофеноприл е предлекарство, тъй като активният инхибитор е зофеноприлат – съединение, съдържащо свободна сулфхидрилна група, което се получава от тиоестерна хидролиза.

#### Абсорбция

Зофеноприл се абсорбира бързо и пълно при перорално приложение и почти напълно се превръща в зофеноприлат, който достига максимални нива в кръвта 1,5 ч след прием на

перорално приложение на зофеноприл. Кинетичните свойства при единично приложение са линейни при доза на зофеноприл 10-80 mg. Няма акумулиране след приложение на 15–60 mg зофеноприл в продължение на 3 седмици. Наличието на храна в стомашно-чревния тракт намалява скоростта, но не и степента на абсорбция и площта под кривата (AUC) на зофеноприл е почти идентичен на гладно и след нахранване.

#### Разпределение

Приблизително 88% от циркулиращата радиоактивност, измерена *ex-vivo* след приложение на радиомаркирана доза зофеноприл, се свързва с плазмените протеини и обемът на разпределение в равновесно състояние е 96 литра.

#### Биотрансформация

В човешката урина след радиомаркирана доза зофеноприл са идентифицирани осем метаболита, на които се дължи 76% от уринарната радиоактивност. Основният метаболит е зофеноприлат (22%), който се метаболизира по няколко начина, включително чрез глюкоронова конюгация (17%), циклизация и глюкоронова конюгация (13%), конюгация с цистеин (9%) и S-метиране на тиоловата група (8%).

#### Елиминиране

Приложеният венозно радиомаркиран зофеноприлат се елиминира с урината (76%) и изпражненията (16%). След перорално приложение на радиомаркиран зофеноприл, 69% и 26% от радиоактивността се открива съответно в урината и изпражненията, което показва двоен път на елиминиране (бъбреци и черен дроб). Времето на полуживот на зофеноприл е 5,5 ч, а общият клирънс е 1 300 ml/min след перорално приложение на зофеноприл.

#### Фармакокинетични свойства в специални популации

##### *Фармакокинетични свойства в старческа възраст*

В старческа възраст не се налага корекция на дозата, когато бъбречната функция е нормална.

##### *Фармакокинетични свойства при бъбречна дисфункция*

Въз основа на сравнението на основните фармакокинетични параметри на зофеноприлат, определени след перорално приложение на радиомаркиран зофеноприл, елиминирането на зофеноприл от пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс >45 и <90 ml/min) е със същата скорост като при здрави индивиди (креатининов клирънс > 90 ml/min).

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане (7–44 ml/min), скоростта на елиминиране намалява с около 50% от нормалната.

При пациенти с терминална степен на бъбречно заболяване на хемодиализа и перитонеална диализа, скоростта на елиминиране се намалява с около 25% от нормалната.

##### *Фармакокинетични свойства при чернодробна дисфункция*

При пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция, получили единични дози радиомаркиран зофеноприл, стойностите  $C_{max}$  и  $T_{max}$  за зофеноприл са сходни с тези при здрави индивиди. Въпреки това, стойностите на AUC при пациенти с цироза са около два пъти по-високи от тези на здрави индивиди, което показва, че началната доза зофеноприл при пациенти с лека до умерена чернодробна дисфункция трябва да бъде половината от тази при пациенти с нормална чернодробна функция.

Няма фармакокинетични данни за зофеноприл и зофеноприлат при пациенти с тежка чернодробна дисфункция. Ето защо зофеноприл е противопоказан при тези пациенти.

#### ХИДРОХЛОРОТИАЗИД

##### Абсорбция

Хидрохлоротиазид се абсорбира добре (65 до 75 %) след перорално приложение.

Концентрацията в плазмата е линейно зависима от приложената доза. Абсорбцията на хидрохлоротиазид зависи от времето за преминаване през червата, като се увеличава при забавен чревен пасаж, например при прием с храна. При проследяване на плазмените нива в

продължение на поне 24 часа се наблюдава, че плазменият полуживот варира между 5,6 и 14,8 часа, а максимални плазмени нива се достигат от 1 до 5 часа след приложението.

#### Разпределение

Тиазидите се разпределят добре в телесните течности и се свързват екстензивно (92 %) с плазмените протеини, по-конкретно с албумин, като заместените молекули се свързват в най-висока степен. Това води до по-нисък бъбречен клирънс от предшестващите съединения и до по-голяма продължителност на действие. Не е демонстрирана връзка между нивата на хидрохлоротиазид в плазмата и степента на понижение на артериалното налягане.

#### Елиминиране

Хидрохлоротиазид се елиминира основно чрез бъбреците. По-голямата част от приетия тиазид се екскретира непроменен с урината и повече от 95 % от хидрохлоротиазид се открива непроменен в урината от 3 до 6 часа след прием на перорална доза. При пациенти с бъбречно заболяване плазмените концентрации на хидрохлоротиазид се увеличават, а елиминационният полуживот се удължава. Хидрохлоротиазид преминава през плацентата, но не и през кръвно-мозъчната бариера.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Фиксираната комбинация зофеноприл/хидрохлоротиазид не показва специфични рискове при употреба от хора, въз основа на изпитвания за остра токсичност, токсичност на многократно приложение и генотоксичност.

Репродуктивната токсичност на комбинацията е изследвана при плъхове и зайци, като зофеноприл и хидрохлоротиазид не показват тератогенност. Въпреки това при бременни плъхове и зайци комбинацията чувствително увеличава токсичността за майката, което се предизвиква само от зофеноприл.

Не са извършвани проучвания за канцерогенност с комбинацията зофеноприл/хидрохлоротиазид.

Проведените с мишки и плъхове проучвания за канцерогенност само със зофеноприл не показват данни за канцерогенност.

Предклиничните данни за хидрохлоротиазид не показват специфичен риск при хора въз основа на конвенционални проучвания за фармакология на безопасността, токсичност на многократно приложение, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

#### **Сърцевина на таблетката:**

Микрокристална целулоза  
Лактоза, монохидрат  
Царевично нишесте  
Хипромелоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

#### **Филмово покритие:**

Опадри розово 02B24436:  
Хипромелоза  
Титанов диоксид (E 171)  
Макрогол 400  
Железен оксид, червен (E 172)  
Макрогол 6000

### **6.2. Несъвместимости**

Не е приложимо

**6.3. Срок на годност**

3 години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Да се съхранява под 30° С.

**6.5. Вид и съдържание на опаковката**

PVDC покрити PVC/алуминиеви блистери

14, 28, 30, 50, 56, 90 или 100 филмирани таблетки/опаковка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611, Люксембург

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 20130236

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

Дата на първо разрешаване: 23.07.2013

Дата на последно подновяване: 24.04.2018

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2018