

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЗОКАРДІС® ПЛЮС 30/12,5

(ZOCARDIS® PLUS 30/12.5)

Склад:

діючі речовини: зофеноприл кальцію, гідрохлоротіазид;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 30 мг, еквівалентного зофеноприлу 28,7 мг, та гідрохлоротіазиду 12,5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, поліетиленгліколь 6000, заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: пастельно-червоні, круглі, злегка опуклі з обох боків таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою для розподілу з одного боку.

Риска для поділу призначена тільки для спрощення розламування таблетки з метою легшого ковтання, а не для поділу її на рівні дози.

Фармакотерапевтична група.

Інгібітори АПФ і діуретики. Код АТХ C09B A15.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Зокардіс® Плюс 30/12,5 – це комбінований препарат, що складається із зофеноприлу, інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), та гідрохлоротіазиду, діуретичного засобу тіазидового ряду. Механізми дії обох речовин доповнюють один одного і їх антигіпертензивна дія посилюється.

Зофеноприл – сульфгідрильний інгібітор АПФ, що пригнічує фермент, який каталізує перетворення ангіотензину I в ангіотензин II – пептид з вазоконстрикторною дією. Це призводить до послаблення вазоконстрикторної активності і зменшення секреції альдостерону. Останнє може призводити до підвищення концентрації калію в сироватці крові з одночасним

виведенням з організму натрію та рідини. Розрив негативного зворотного зв'язку між ангіотензином II і секрецією реніну веде до підвищення активності реніну у плазмі крові. Механізм зниження артеріального тиску зофеноприлом ґрунтується на первинному пригніченні системи ренін-ангіотензин-альдостерон. АПФ ідентичний кініназі II, ферменту, що каталізує розпад брадикініну – потужного судинорозширювального пептиду. Це, очевидно, відіграє певну роль у реалізації терапевтичного ефекту інгібіторів АПФ.

Гідрохлоротіазид – діуретичний і антигіпертензивний засіб. Він впливає на реабсорбцію електролітів у дистальній частині ниркових каналців. Гідрохлоротіазид посилює виведення натрію і хлору у приблизно однакових кількостях. Натрійурез може супроводжуватись втратою певної кількості калію і бікарбонату. Імовірно, у зв'язку з блокадою ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, одночасний прийом гідрохлоротіазиду із зофеноприлом призводить до відновлення втрат калію, пов'язаних з дією діуретичного засобу. Діурез починається протягом 2 годин після прийому гідрохлоротіазиду, досягає максимуму приблизно через 4 години і триває близько 6–12 годин.

Інша інформація.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину II було досліджено у двох широкомасштабних рандомізованих контрольованих дослідженнях (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone і в комбінації з Ramipril Global Endpoint Trial), VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)).

ONTARGET являло собою дослідження, проведене з участю пацієнтів із серцево-судинним або цереброваскулярним захворюванням в анамнезі або цукровим діабетом II типу, що супроводжувався ознаками ураження органа-мішені. VA NEPHRON-D являло собою дослідження, проведене за участю пацієнтів із цукровим діабетом II типу та діабетичною нефропатією. Дані дослідження не виявили значущого сприятливого впливу на результат ниркових та/або серцево-судинних захворювань і на летальність від них, тоді як порівняно з монотерапією відзначався підвищений ризик розвитку гіперкаліємії, гострого ураження нирок та/або гіпотонії. Враховуючи схожість їхніх фармакодинамічних властивостей, дані результати також застосовні для інших інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II.

Тому пацієнтам із діабетичною нефропатією не слід одночасно застосовувати інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину II.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type II Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) являло собою дослідження, проведене для виявлення користі від додавання аліскірену до стандартної терапії інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину II у пацієнтів із цукровим діабетом II типу та хронічним захворюванням нирок, серцево-судинним захворюванням або з наявністю обох захворювань. Дослідження було припинено раніше у зв'язку з підвищеним ризиком небажаних наслідків. Летальність від серцево-судинних захворювань та інсульт були частішими у групі, що застосовувала аліскірен, ніж у групі плацебо, а повідомлення з важливою інформацією щодо небажаних явищ та інформацією про серйозні небажані явища (гіперкаліємія, гіпотензія і порушення функції нирок) були частішими у групі, яка приймала аліскірен, ніж у групі, що застосовувала плацебо.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ). Наявні дані епідеміологічних досліджень показали зв'язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду та розвитком НМРШ. Одне дослідження охоплювало популяцію із 71533 пацієнтів із базальноклітинною карциномою (БКК) та 8629 пацієнтів із плоскоклітинною карциномою (ПКК), які порівнювалися з 1430833 та 172462 учасниками груп контролю відповідно. Застосування високих доз гідрохлоротіазиду (сукупно ≥ 50000 мг)

пов'язувалося зі скоригованим співвідношенням ризиків (СР) 1,29 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 1,23–1,35) для БКК і 3,98 (95 % ДІ: 3,68–4,31) – для ПКК. Чіткий взаємозв'язок між сукупною дозою та відповіддю організму спостерігався як для БКК, так і для ПКК. Інше дослідження показало можливий зв'язок між раком губи (ПКК) та дією гідрохлоротіазиду: 633 пацієнти з раком губи порівнювались із 63067 учасниками контрольної групи із використанням стратегії вибірки з урахуванням ризику. Було продемонстровано взаємозв'язок між сукупною дозою та реакцією: скориговане СР становило 2,1 (95 % ДІ: 1,7–2,6), що збільшувалося до СР 3,9 (3,0–4,9) при застосуванні високих доз (~ 25000 мг) і СР 7,7 (5,7–10,5) при найвищій сукупній дозі (~ 100000 мг) (див. також розділ «Особливості застосування»).

Фармакокінетика.

Спільний прийом зофеноприлу та гідрохлоротіазиду незначною мірою або практично не впливає на біодоступність діючих речовин окремо. Комбінований препарат біоеквівалентний обом моноречовинам, прийнятим одночасно.

ЗОФЕНОПРИЛ.

Зофеноприл є проліками, оскільки активним інгібітором є вільна сульфгідрильна сполука, зофеноприлат, що утворюється в результаті тіоефірного гідролізу.

Всмоктування. Зофеноприл при пероральному прийомі швидко та повністю всмоктується і майже повністю перетворюється у зофеноприлат. Максимальна концентрація в крові досягається через 1,5 години після перорального застосування зофеноприлу. Кінетика окремої дози є лінійною в інтервалі доз 10–80 мг зофеноприлу. Після прийому 15–60 мг зофеноприлу протягом 3 тижнів кумуляції немає. Наявність їжі у шлунково-кишковому тракті знижує швидкість, але не ступінь всмоктування, а площа під кривою «концентрація – час» (AUC) зофеноприлату до і після їди майже ідентична.

Розподіл. Приблизно 88 % циркулюючої радіоактивної речовини, виміряної ex vivo після прийому міченого радіоактивним ізотопом зофеноприлу, зв'язується з білками плазми, а об'єм розподілу в рівноважному стані становить 96 літрів.

Біотрансформація. У сечі людини після прийому міченого радіоактивним ізотопом зофеноприлу були виявлені вісім метаболітів, що становлять 76 % загального вмісту радіоактивної речовини в сечі. Основним метаболітом є зофеноприлат (22 %), який потім метаболізується декількома шляхами, включаючи кон'югацію з глюкуроновою кислотою (17 %), циклізацію і кон'югацію з глюкуроновою кислотою (13 %), кон'югацію з цистеїном (9 %) і S-метилування тіолової групи (8 %).

Виведення. Радіоактивно мічений зофеноприлат після внутрішньовенного введення виводиться з сечею (76 %) та калом (16 %), а після перорального застосування в сечі та калі виявляється 69 % та 26 % від загального вмісту радіоактивної речовини відповідно, що свідчить про наявність двох шляхів виведення, а саме – через нирки та печінку. Період напіввиведення зофеноприлату після перорального застосування зофеноприлу становить 5,5 годин, а його загальний кліренс в організмі – 1300 мл/хв.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку. Пацієнтам літнього віку з нормальною нирковою функцією корекція дози не потрібна.

Фармакокінетика при порушенні функції нирок. На основі порівняння ключових

фармакокінетичних параметрів зофеноприлату, виміряних після перорального застосування радіоактивно міченого зофеноприлу, встановлено, що у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну > 45 та < 90 мл/хв) зофеноприл виводиться з організму з такою ж швидкістю, що і у пацієнтів із нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну > 90 мл/хв). У пацієнтів із помірним або тяжким порушенням функції нирок (7–44 мл/хв) швидкість виведення знижена приблизно до 50 % від нормальної. У пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю, які отримують сеанси гемодіалізу та перитонеального діалізу, швидкість виведення знижена до 25 % від нормальної.

Фармакокінетика при порушенні функції печінки. У пацієнтів із порушенням функції печінки легкого або помірного ступеня, які отримували радіоактивно мічений зофеноприл одноразово, значення $C_{\max}$ та $T_{\max}$ для зофеноприлату були подібні до значень, отриманих у пацієнтів із нормальною функцією печінки. Однак значення AUC у пацієнтів із цирозом печінки були приблизно у 2 рази більшими порівняно зі значеннями AUC у пацієнтів із нормальною функцією печінки. Таким чином, пацієнтам із порушенням функції печінки легкого та середнього ступеня тяжкості слід застосовувати половину початкової дози, що рекомендується пацієнтам із нормальною функцією печінки. Дані щодо фармакокінетики зофеноприлу та зофеноприлату у пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки відсутні, тому таким пацієнтам зофеноприл протипоказаний.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД.

Всмоктування. Гідрохлоротіазид при пероральному прийомі добре всмоктується (65–75 %). Концентрація у плазмі крові лінійно залежить від прийнятої дози. Всмоктування гідрохлоротіазиду змінюється залежно від часу проходження по кишечнику, збільшуючись при більш тривалому проходженні, наприклад при прийомі з їжею. За результатами оцінки концентрації лікарського засобу у плазмі крові за добу, було встановлено, що період напіввиведення із плазми крові коливається від 5,6 до 14,8 години, а максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–5 годин після прийому.

Розподіл. Тіазиди широко розподіляються у рідинах організму і значною мірою (92 %) зв'язуються з білками плазми крові, переважно з альбуміном, причому заміщені молекули зв'язуються найбільш активно. Це призводить до більш низького ниркового кліренсу і, таким чином, до більш тривалої дії. Взаємозв'язок між рівнем гідрохлоротіазиду у плазмі крові та ступенем зниження артеріального тиску не встановлений.

Виведення. Гідрохлоротіазид виводиться переважно нирками. Основна частина препарату виводиться із сечею у незміненому стані і через 3–6 годин після перорального застосування у сечі виявляється більш ніж 95 % незміненого гідрохлоротіазиду. У пацієнтів із захворюванням нирок концентрація гідрохлоротіазиду у плазмі крові підвищується, а період напіввиведення подовжується. Гідрохлоротіазид проходить через плацентарний бар'єр, але через гематоенцефалічний він не проходить.

Доклінічні дані з безпеки.

Дослідження гострої токсичності, токсичності при багаторазовому застосуванні та генотоксичності не виявили специфічних ризиків лікарського засобу Зокардіс® Плюс 30/12,5 для людини.

Дослідження репродуктивної токсичності лікарського засобу Зокардіс® Плюс 30/12,5, проведені на щурах та кролях, також не виявили тератогенної дії зофеноприлу та гідрохлоротіазиду. Однак у вагітних щурів та кролів застосування комбінації значно підвищувало токсичність для

матері порівняно із застосуванням лише зофеноприлу.

Досліджень канцерогенності комбінації зофеноприл/гідрохлоротіазид не проводили.

Дослідження канцерогенності монотерапії зофеноприлом на мишах і щурах канцерогенних ефектів не виявили.

У стандартних доклінічних дослідженнях фармакології безпеки, токсичності при багаторазовому застосуванні, генотоксичності та канцерогенності специфічного ризику гідрохлоротіазиду для людини не виявлено.

Клінічні характеристики.

Показання.

Есенціальна гіпертензія легкого та помірного ступеня тяжкості.

Цей комбінований лікарський засіб показаний хворим з недостатньою реакцією на монотерапію зофеноприлом.

Протипоказання.

- Вагітність або планування вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- Підвищена чутливість до зофеноприлу або до будь-якого іншого інгібітора АПФ.
- Підвищена чутливість до гідрохлоротіазиду або до інших похідних сульфонамідів.
- Підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад».
- Ангіоневротичний набряк в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібітором АПФ.
- Одночасне застосування при терапії препаратом сакубітрин/валсартан. Лікування препаратом Зокардіс® Плюс 30/12,5 не можна розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останнього прийому препарату сакубітрин/валсартан (див. також розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Спадковий/ідіопатичний ангіоневротичний набряк.
- Тяжкі порушення функції печінки.
- Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).
- Двосторонній стеноз ниркової артерії або стеноз ниркової артерії єдиної нирки.
- Одночасне застосування лікарського засобу Зокардіс® Плюс 30/12,5 і препаратів, що містять аліскірен, протипоказане пацієнтам із цукровим діабетом або порушенням функції нирок (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакодинаміка»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

ЗОФЕНОПРИЛ.

Лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку ангіонабряку.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із препаратом сакубітрил/валсартан протипоказане, оскільки це підвищує ризик розвитку ангіонабряку (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сіролімусом, еверолімусом, темсіролімусом) і відлагліптином може призводити до підвищення ризику розвитку ангіонабряку (див. розділ «Особливості застосування»).

Не рекомендується одночасне застосування.

Калійзберігаючі діуретичні засоби, добавки, що містять калій, замінники солі, що містять калій, або інші засоби, які підвищують рівень калію у сироватці.

Хоча калій у сироватці зазвичай залишається у межах норми, у деяких пацієнтів, які лікуються зофеноприлом, може виникати гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретичні засоби, такі як спіронолактон, тріамтерен або амilorид та калієві добавки чи замінники солі, що містять калій, можуть призвести до значного підвищення рівня калію сироватки. Слід також дотримуватися обережності при одночасному застосуванні зофеноприлу з іншими засобами, що підвищують рівень калію сироватки, такими як триметоприм і ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), оскільки відомо, що триметоприм діє як калійзберігаючий діуретик аналогічно амilorиду. Тому комбінація зофеноприлу з вищезазначеними засобами не рекомендується. Якщо показане одночасне застосування цих засобів, то їх слід застосовувати з обережністю, регулярно контролюючи рівень калію у сироватці.

Інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II або аліскірен.

Дані клінічних випробувань показують, що подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) внаслідок комбінованого застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену пов'язана з підвищенням частоти побічних явищ, таких як артеріальна гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (у тому числі гостра ниркова недостатність), порівняно з прийомом одного засобу, який діє на РААС (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Одночасне застосування, що вимагає обережності.

Діуретичні засоби тіазидового ряду або петльової дії.

Попереднє лікування діуретичними засобами у високих дозах може призвести до зневоднення та ризику розвитку артеріальної гіпотензії на початковій стадії лікування зофеноприлом (див. розділ «Особливості застосування»).

Гіпотензивні ефекти можна зменшити шляхом відміни діуретичного засобу, збільшення вживання рідини або солі або шляхом призначення зофеноприлу у низьких початкових дозах.

Лікарські засоби для анестезії.

Інгібітори АПФ здатні посилити гіпотензивний ефект деяких анестезуючих лікарських засобів.

Наркотичні засоби/трициклічні антидепресанти/засоби/антипсихотичні

засоби/барбітурати. Можлива ортостатична артеріальна гіпотензія.

Інші антигіпертензивні засоби (наприклад β -блокатори, α -блокатори, антагоністи кальцію).

Можливий адитивний гіпотензивний ефект або потенціювання дії препаратів. Нітрогліцерин, інші нітрати або інші вазодилататори треба застосовувати з обережністю.

Циметидин.

Можливе збільшення ризику виникнення гіпотензивного ефекту.

Циклоспорин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ із циклоспорином може виникати гіперкаліємія.

Рекомендується контроль рівня калію сироватки.

Гепарин.

При одночасному застосуванні інгібіторів АПФ із гепарином може виникати гіперкаліємія.

Рекомендується контроль рівня калію сироватки.

Алопуринол, прокаїнамід, кортикостероїди для системного застосування, цитостатичні або імуносупресивні засоби.

При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ підвищується ризик виникнення реакцій гіперчутливості. Інформація стосовно інших інгібіторів АПФ вказує на підвищений ризик розвитку лейкопенії при одночасному застосуванні.

Антидіабетичні засоби.

Рідко інгібітори АПФ можуть посилювати гіпоглікемічні ефекти інсуліну та пероральних антидіабетичних засобів, наприклад препаратів сульфонілсечовини, у пацієнтів із цукровим діабетом. У таких випадках при одночасному лікуванні інгібіторами АПФ може виникнути необхідність у зменшенні дози антидіабетичного засобу.

Гемодіаліз із використанням діалізних мембран високої пропускної спроможності.

При одночасному застосуванні з інгібіторами АПФ посилюється ризик розвитку анафілактоїдних реакцій.

Симпатоміметичні засоби.

Можливе зменшення гіпотензивного ефекту інгібіторів АПФ; вимагається ретельний нагляд за пацієнтами, щоб упевнитися у досягненні бажаного ефекту.

Антацидні засоби.

Знижують біодоступність інгібіторів АПФ.

Їжа.

Може зменшувати швидкість, але не ступінь всмоктування зофеноприлу.

Препарати золота.

Були повідомлення про те, що у пацієнтів, які отримують терапію інгібіторами АПФ, частіше розвиваються нітритоїдні реакції (симптоми вазодилатації, у тому числі припливи, нудота, запаморочення, артеріальна гіпотензія, які можуть мати досить тяжкий прояв) після ін'єкції препаратів золота, наприклад ауротіомалату натрію.

Додаткова інформація.

Ферменти системи цитохрому Р450. Клінічні дані про пряму взаємодію зофеноприлу з іншими діючими речовинами, що метаболізуються ферментами цитохрому Р450, відсутні, однак дослідження метаболізму *in vitro*, проведені із зофеноприлом, засвідчили відсутність потенційної взаємодії з діючими речовинами, що метаболізуються СYP ензимами.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД.

Одночасне застосування, що вимагає обережності.

Холестирамінові та холестиполові смоли.

Всмоктування гідрохлоротіазиду порушується у присутності аніонообмінних смол. Після одноразового застосування холестирамінових або холестиполових смол відбувається зв'язування гідрохлоротіазиду та зменшення його всмоктування у травному тракті до 85 % і 43 % відповідно.

Діуретичні засоби сульфонамідної групи потрібно приймати принаймні за 1 годину до або через 4–6 годин після застосування цих препаратів.

Кортикостероїдні засоби, АКТГ, амфотерицин В (парентеральна форма), карбенексолон, проносні засоби стимулювального типу.

При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом можливе посилення електrolітних порушень, зокрема розвиток гіпокаліємії.

Солі кальцію.

При одночасному застосуванні з діуретичними засобами тіазидового ряду можливе підвищення рівня кальцію у сироватці крові внаслідок зменшення його виведення.

Серцеві глікозиди.

Гіпокаліємія або гіпомагніємія на тлі застосування діуретичних засобів тіазидового ряду сприяють появі серцевої аритмії, спричиненої застосуванням серцевих глікозидів.

Препарати, що спричиняють двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію.

У зв'язку з ризиком розвитку гіпокаліємії слід дотримуватися обережності при сумісному застосуванні гідрохлоротіазиду та препаратів, що спричиняють двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію, наприклад певні антиаритмічні засоби, деякі нейролептичні препарати й інші лікарські засоби, які здатні викликати двонаправлену веретеноподібну шлуночкову тахікардію.

Вазопресорні аміни (наприклад адреналін).

Можливе зниження реакції організму на вазопресорні аміни, але не настільки суттєво, щоб перешкоджати їх застосуванню з гідрохлоротіазидом.

Недеполяризуючі міорелаксантні засоби (наприклад тубокурарин).

Можливе посилення реакції організму на дію міорелаксантів при застосуванні з гідрохлоротіазидом.

Амантадин.

Діуретичні засоби тіазидового ряду можуть підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, спричинених амантадином.

Лікарські засоби, що застосовуються для лікування подагри (пробенецид, сульфінпіразон, алопуринол).

Може бути потрібна корекція дози урикозуричних лікарських засобів, оскільки гідрохлоротіазид здатний підвищувати рівень сечової кислоти у сироватці крові. Може бути потрібне підвищення дози пробенециду або сульфінпіразону. Одночасне застосування діуретичних засобів тіазидового ряду може збільшувати частоту реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Додаткова інформація.

Вплив на результати лабораторних досліджень: беручи до уваги ефекти діуретичних засобів тіазидового ряду на обмін кальцію, вони можуть впливати на дослідження функції паращитовидних залоз.

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗОКАРДІС® ПЛЮС 30/12,5

(ЗОФЕНОПРИЛ/ГІДРОХЛОРОТІАЗИД).

Не рекомендується одночасне застосування.

Препарати літію.

Одночасне застосування діуретичних засобів тіазидового ряду може збільшувати ризик токсичної дії літію та посилювати вже підвищений ризик токсичності літію на тлі прийому інгібіторів АПФ, тому Зокардіс® Плюс 30/12,5 не рекомендується поєднувати з препаратами літію, а у разі необхідності застосування комбінації слід проводити ретельний моніторинг рівня літію у сироватці крові.

Біохімічні показники.

Діуретичні засоби тіазидового ряду можуть знижувати сироваткову концентрацію йоду, зв'язаного з білками, без ознак ураження щитовидної залози.

Одночасне застосування, що вимагає обережності.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), у тому числі ацетилсаліцилова кислота у дозі ≥ 3

г на добу.

Застосування НПЗЗ може зменшувати антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ та діуретичних засобів. Крім цього, було описано, що НПЗЗ та інгібітори АПФ виявляють адитивний ефект у вигляді підвищення рівня калію сироватки крові, в той час як функція нирок може знижуватися. Ці явища загалом мають оборотний характер і частіше спостерігаються у пацієнтів із порушенням функції нирок. Рідко може виникати гостра ниркова недостатність, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, наприклад при дегідратації або у пацієнтів літнього віку.

Етиловий спирт.

Посилюється антигіпертензивна дія інгібіторів АПФ та гідрохлоротіазиду.

Триметоприм.

Одночасне застосування інгібіторів АПФ і тiazидних діуретиків із триметопримом підвищує ризик розвитку гіперкаліємії.

Особливості застосування.

ЗОФЕНОПРИЛ.

Артеріальна гіпотензія.

Так само, як і інші інгібітори АПФ та діуретики, Зокардіс® Плюс 30/12,5 може спричинити значне зниження артеріального тиску, особливо після першого застосування, хоча симптоматична артеріальна гіпотензія рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією.

Більш імовірна її поява у пацієнтів із порушенням водно-електролітного балансу внаслідок терапії діуретичними засобами, дієти з обмеженням солі, діалізу, діареї або блювання, а також при тяжкій ренінзалежній артеріальній гіпертензії (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

У пацієнтів із серцевою недостатністю та із супутньою нирковою недостатністю або без неї спостерігалася симптоматична артеріальна гіпотензія. Вірогідність її виникнення вища у пацієнтів із серцевою недостатністю більш тяжких ступенів, що пов'язано з використанням діуретичних засобів петльової дії у високих дозах, гіпонатріємією або порушенням функції нирок.

У пацієнтів із підвищеним ризиком симптоматичної артеріальної гіпотензії лікування слід розпочинати під суворим медичним наглядом, бажано в умовах стаціонару, з низьких доз, які поступово збільшують. На початку терапії препаратом Зокардіс® Плюс 30/12,5 лікування діуретичними засобами слід у разі можливості тимчасово припинити.

Ці рекомендації стосуються також пацієнтів зі стенокардією або цереброваскулярним захворюванням, у яких надмірне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або гострого порушення мозкового кровообігу.

Якщо розвивається артеріальна гіпотензія, пацієнта слід перевести у положення на спині.

Може з'явитися необхідність у внутрішньовенному введенні 0,9 % розчину натрію хлориду для поповнення об'єму циркулюючої крові. Зниження артеріального тиску після першого застосування препарату не виключає послідовного підвищення дози за умови ефективного припинення гіпотензії.

Пацієнти із реноваскулярною артеріальною гіпертензією.

При застосуванні інгібіторів АПФ у пацієнтів із двостороннім стенозом ниркових артерій або стенозом ниркової артерії єдиної функціонуючої нирки існує підвищений ризик виникнення тяжкої артеріальної гіпотензії та ниркової недостатності, при цьому лікування діуретичними засобами може бути провокуючим фактором. Ниркова недостатність може супроводжуватися лише незначними змінами рівня креатиніну у сироватці крові навіть у пацієнтів з одностороннім стенозом ниркової артерії.

Таким пацієнтам терапію слід розпочинати з низької дози, яку поступово підвищують, під ретельним медичним наглядом та з контролем функції нирок.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Під час терапії слід проводити відповідний ретельний контроль функції нирок. Були повідомлення про розвиток ниркової недостатності на тлі застосування інгібіторів АПФ, головним чином у пацієнтів із тяжкою серцевою недостатністю або із захворюваннями нирок, у тому числі зі стенозом ниркової артерії. У деяких пацієнтів без явної патології нирок спостерігалось підвищення концентрацій сечовини та креатиніну у крові, особливо при одночасному застосуванні діуретичного засобу. У цьому випадку може бути потрібне зниження дози діючих речовин препарату. Протягом перших кількох тижнів лікування рекомендується ретельне спостереження за функцією нирок.

Пацієнти, які отримують сеанси гемодіалізу.

Якщо для проведення гемодіалізу використовуються поліакрилонітрильні мембрани (наприклад AN 69) високої пропускної здатності, то у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, протягом перших хвилин сеансу, можлива поява анафілактоїдних реакцій, таких як набряк обличчя, приплив, артеріальна гіпотензія та задишка, тому рекомендується використовувати альтернативну мембрану або інший антигіпертензивний препарат.

Ефективність і безпечність зофеноприлу у пацієнтів з інфарктом міокарда, які отримують сеанси гемодіалізу, не встановлена, тому його не слід застосовувати таким пацієнтам.

Пацієнти, яким проводиться аферез ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ).

У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ і які отримують сеанси аферезу ЛПНЩ за допомогою декстрану сульфату, можуть виникнути анафілактоїдні реакції, подібні до тих, що спостерігаються у пацієнтів, які отримують сеанси гемодіалізу з використанням мембран високої пропускної здатності (див. вище), тому таким пацієнтам рекомендується застосовувати антигіпертензивний засіб іншої групи.

Анафілактичні реакції під час проведення десенсибілізуючої терапії або після укусів комах.

Рідко у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, під час проведення десенсибілізуючої терапії (наприклад за допомогою отрути перетинчастокрилих комах) або після укусів комах розвивалися анафілактоїдні реакції, що загрожували життю. При тимчасовій відміні інгібіторів АПФ таких реакцій вдавалося уникнути, однак вони виникали знову після необережного

повторного застосування препарату, тому при проведенні такої терапії у пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, слід дотримуватись обережності.

Трансплантація нирки.

Досвід застосування Зокардіс® Плюс 30/12,5 пацієнтам, які нещодавно перенесли трансплантацію нирки, відсутній, тому таким пацієнтам він не рекомендується.

Первинний альдостеронізм.

Пацієнти з первинним альдостеронізмом зазвичай не реагують на антигіпертензивні засоби, що пригнічують ренін-ангіотезинову систему, тому зофеноприл їм не рекомендується.

Гіперчутливість/ангіонабряк.

У пацієнтів, які застосовують інгібітори АПФ, може виникати ангіонабряк обличчя, кінцівок, губ, слизових оболонок, язика, надгортанника та/або гортані частіше у перші тижні лікування, однак у поодиноких випадках тяжкий ангіонабряк може спостерігатися і після тривалого лікування інгібітором ангіотензинперетворювального ферменту. Терапію інгібіторами АПФ слід негайно припинити та замінити засобом, що належить до іншої групи антигіпертензивних препаратів.

Ангіонабряк із залученням язика, надгортанника та гортані може призводити до летальних наслідків. У такому випадку вимагається негайна медична допомога, яка включає в себе (але не обов'язково обмежується) негайне підшкірне введення розчину адреналіну 1:1000 (0,3-0,5 мл) або повільне внутрішньовенне введення адреналіну 1 мг/мл (який слід розводити відповідно до інструкції) під ретельним контролем ЕКГ та артеріального тиску. Пацієнта слід госпіталізувати і тримати у стаціонарі щонайменше протягом 12-24 годин до моменту повного зникнення симптомів, що спостерігалися.

Навіть у випадках, коли виникає набряк лише язика, без дихальної недостатності, пацієнт може потребувати нагляду, оскільки застосування лише антигістамінних та кортикостероїдних засобів може бути недостатнім.

Ангіонабряк, спричинений інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, спостерігається в осіб негроїдної раси частіше, ніж у інших пацієнтів.

Пацієнти з ангіонабряком в анамнезі, не пов'язаним із терапією інгібітором АПФ, можуть мати підвищений ризик його виникнення при застосуванні інгібітора АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із препаратом сакубітрил/валсартан протипоказане у зв'язку з підвищенням ризику розвитку ангіонабряку. Лікування препаратом сакубітрил/валсартан не можна розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останнього прийому препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5. Лікування препаратом Зокардіс® Плюс 30/12,5 не можна розпочинати раніше, ніж через 36 годин після останнього прийому препарату сакубітрил/валсартан (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування інгібіторів АПФ із рацекадотрилом, інгібіторами mTOR (наприклад сіролімусом, еверолімусом, темсіролімусом) і вілдагліптином може призводити до підвищення ризику розвитку ангіонабряку (наприклад набряк дихальних шляхів або язика з або без порушення дихання) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід дотримуватися обережності на початку прийому рацекадотрилу, інгібіторів mTOR (наприклад сіролімусу, еверолімусу, темсіролімусу) і вілдагліптину у пацієнта, який вже приймає будь-який інгібітор АПФ.

Кашель.

Сухий непродуктивний кашель, що проходить після відміни терапії, може виникати при застосуванні інгібіторів АПФ, що треба враховувати при проведенні диференційної діагностики кашлю.

Печінкова недостатність.

Рідко застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося синдромом, що розпочинався з холестатичної жовтяниці з подальшим блискавичним некрозом печінки та (іноді) летальним наслідком. Механізм розвитку цього синдрому нез'ясований. Пацієнтам, у яких на тлі лікування інгібіторами АПФ розвивається жовтяниця або суттєво підвищується рівень печінкових ферментів, слід відмінити інгібітор АПФ і призначити відповідне лікування.

Рівень калію сироватки крові.

Інгібітори АПФ можуть спричиняти гіперкаліємію, тому що вони пригнічують вивільнення альдостерону. У пацієнтів з нормальною функцією нирок цей ефект зазвичай є незначним. Однак у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або у пацієнтів, які приймають калієві добавки (у тому числі замінники солі), калійзберігаючі діуретики, гепарин, триметоприм або ко-тримоксазол, також відомий як триметоприм/сульфаметоксазол, і особливо антагоністи альдостерону або блокатори рецепторів ангіотензину, може виникати гіперкаліємія. Калійзберігаючі діуретики та блокатори рецепторів ангіотензину слід застосовувати з обережністю у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, і слід спостерігати за рівнем калію сироватки та функцією нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС).

Є свідчення того, що одночасне застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену збільшує ризик розвитку артеріальної гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (у тому числі гострої ниркової недостатності). Тому подвійна блокада РААС на тлі одночасного застосування інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендується (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Фармакодинаміка»).

Якщо терапія з подвійною блокадою вважається абсолютно необхідною, то вона повинна проводитися тільки під наглядом фахівця, а також на тлі частого ретельного нагляду за функцією нирок, рівнем електролітів та артеріальним тиском.

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

Хірургічні втручання/анестезія.

У пацієнтів, які перенесли великі хірургічні втручання або анестезію, інгібітори АПФ можуть спричинити артеріальну гіпотензію аж до розвитку шоку, оскільки вони можуть блокувати утворення ангіотензину II в результаті компенсаторного вивільнення реніну. Якщо відмовитися від застосування інгібіторів АПФ немає можливості, слід ретельно контролювати об'єм циркулюючої крові та плазми.

Стеноз аорти/ стеноз мітрального клапана /гіпертрофічна кардіоміопатія.

Інгібітори АПФ слід з обережністю застосовувати пацієнтам зі стенозом мітрального клапана та порушенням відтоку крові з лівого шлуночка й уникати їх застосування у разі кардіогенного шоку і стенозу, що спричиняє суттєвий вплив на гемодинаміку.

Нейтропенія/агранулоцитоз.

Повідомлялося про нейтропенію/агранулоцитоз, тромбоцитопенію й анемію у пацієнтів, які застосовували інгібітори АПФ. Ризик розвитку нейтропенії пов'язаний з дозою та типом інгібітора АПФ і залежить від клінічного стану пацієнта. Вона рідко спостерігається у пацієнтів з неускладненою клінічною картиною, але може виникати при порушенні функції нирок легкого ступеня, особливо коли воно пов'язане з колагенозом судин, наприклад при системному червоному вовчаку, склеродермії, при терапії імунодепресантами засобами, при лікуванні алопуринолом чи прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів. У деяких з цих пацієнтів розвивалися тяжкі інфекційні процеси, які у деяких випадках не піддавалися інтенсивній антибіотикотерапії.

При застосуванні зофеноприлу у таких пацієнтів рекомендується визначати кількість лейкоцитів та лейкоцитарну формулу до початку лікування, кожні 2 тижні протягом перших 3 місяців лікування зофеноприлом, і надалі – за необхідністю. Під час лікування всім пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-які ознаки інфекційного ураження (наприклад біль у горлі, гарячка), при цьому необхідно провести аналіз лейкоцитарної формули. При виявленні або підозрі на нейтропенію (кількість нейтрофілів менш ніж $1000/\text{мм}^3$) зофеноприл та інші супутні препарати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») слід відмінити. Після відміни інгібіторів АПФ кількість нейтрофілів повертається до початкового рівня.

Псоріаз.

Для пацієнтів із псоріазом інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю.

Протеїнурія.

Протеїнурія може частіше виникати у пацієнтів з наявним порушенням функції нирок або тих, хто застосовує відносно високі дози інгібіторів АПФ. У пацієнтів із захворюванням нирок в анамнезі слід визначати рівень білка в сечі (у першій ранковій порції сечі за допомогою тест-смужки) до початку лікування і регулярно під час лікування.

Пацієнти з цукровим діабетом.

У пацієнтів із цукровим діабетом, які вже попередньо застосовують пероральні протидіабетичні засоби або інсулін, у перший місяць лікування інгібіторами АПФ слід ретельно контролювати рівень цукру у крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Препарати літію.

Поєднання препаратів літію та лікарського засобу Зокардіс® Плюс 30/12,5 загалом не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Етнічні відмінності.

Як і інші інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, в осіб негроїдної раси зофеноприл може мати меншу антигіпертензивну дію, ніж у інших пацієнтів.

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту частіше спричиняють ангіонабряк у пацієнтів негроїдної раси, ніж в осіб інших рас.

Вагітність.

Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказаний вагітним жінкам або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність підтверджується під час лікування препаратом Зокардіс® Плюс 30/12,5, його слід негайно припинити. У разі необхідності препарат потрібно замінити іншим лікарським засобом, дозволеним для використання у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД.

Порушення функції нирок.

У пацієнтів із захворюванням нирок застосування діуретичних засобів групи тіазиду може посилити азотемію. У пацієнтів з порушеною функцією нирок можуть проявлятися кумулятивні ефекти цієї діючої речовини. Якщо прогресуюче порушення функції нирок стає очевидним (на що вказує підвищення рівня небілкового азоту), слід ретельно переглянути призначене лікування та, у разі необхідності, відмінити діуретичний засіб.

Порушення функції печінки.

Діуретичні препарати групи тіазиду слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушенням функції або прогресуючим захворюванням печінки, оскільки навіть невеликі зміни водно-електролітного балансу можуть спричинити печінкову кому.

Метаболічні та ендокринні ефекти.

Діуретичні препарати групи тіазидів можуть порушувати толерантність до глюкози. Може виникнути необхідність у корекції дозування інсуліну або пероральних протидіабетичних засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Під час терапії діуретичними препаратами групи тіазиду може проявитися прихований цукровий діабет, а також можливе підвищення рівня холестерину та тригліцеридів. Застосування цих препаратів може спровокувати у деяких пацієнтів загострення гіперурикемії та/або подагри.

Порушення електролітного балансу.

Будь-якому пацієнту, який застосовує діуретичні засоби, слід проводити періодичне визначення рівня електролітів у сироватці крові у відповідні інтервали.

Діуретичні препарати групи тіазиду, у тому числі гідрохлоротіазид, можуть спричиняти порушення водно-електролітного балансу (гіпокаліємію, гіпонатріємію і гіпохлоремічний алкалоз). Симптомами-передвісниками порушення водно-електролітного балансу є сухість у

роті, спрага, слабкість, сонливість, млявість, неспокій, біль у м'язах або судоми, слабкість у м'язах, артеріальна гіпотензія, олігурія, тахікардія та розлади з боку травного тракту, такі як нудота та блювання.

Хоча при застосуванні діуретичних засобів тіазидового ряду може розвиватися гіпокаліємія, одночасний прийом із зофеноприлом здатний зменшувати гіпокаліємію, спричинену діуретиками. Ризик гіпокаліємії найвищий у пацієнтів із цирозом печінки, у пацієнтів з різким збільшенням діурезу, у тих, хто отримує недостатню кількість електролітів з їжею, та у пацієнтів, які одночасно застосовують кортикостероїдні засоби або АКТГ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У пацієнтів із набряками в жарку погоду може виникати гіпонатріємія розведення. Дефіцит хлориду в цілому має легкий ступінь тяжкості та зазвичай не потребує лікування.

Діуретичні препарати групи тіазидів можуть зменшувати виведення кальцію із сечею та спричиняти легке оборотне підвищення його рівня у сироватці крові при відсутності відомих порушень метаболізму кальцію. Значна гіперкальціємія може свідчити про прихований гіперпаратиреоз. Діуретичні препарати групи тіазидів слід відмінити перед проведенням дослідження функції паращитовидних залоз.

Діуретичні препарати групи тіазидів можуть збільшити виведення магнію із сечею, що може призводити до гіпомагніємії.

Системний червоний вовчак.

Були повідомлення про загострення або посилення перебігу системного червоного вовчаку при застосуванні діуретичних препаратів групи тіазидів.

Немеланомний рак шкіри (НМРШ).

У двох епідеміологічних дослідженнях, виконаних на основі даних датського національного реєстру онкологічних захворювань, зі збільшенням сукупної дози гідрохлоротіазиду спостерігалось підвищення ризику розвитку НМРШ (базальноклітинної карциноми (БКК) і плоскоклітинної карциноми (ПКК)). Фотосенсибілізуючі ефекти гідрохлоротіазиду можуть виступати як можливий механізм розвитку НМРШ.

Пацієнтам, які приймають гідрохлоротіазид, слід повідомити про ризик розвитку НМРШ і рекомендувати регулярно перевіряти свою шкіру на наявність будь-яких нових пошкоджень та відразу сповіщати про будь-які підозрілі ураження шкіри. З метою мінімізації ризику виникнення раку шкіри пацієнтам слід рекомендувати такі можливі профілактичні заходи, як обмеження впливу сонячного світла й УФ-променів та належний захист у разі такого впливу. Підозрілі ураження шкіри слід негайно обстежити, у тому числі за допомогою гістологічних досліджень зразків, отриманих шляхом біопсії. У пацієнтів, які в минулому перенесли НМРШ, також може виникнути необхідність перегляду застосування гідрохлоротіазиду (див. також розділ «Побічні реакції»).

Хоріоїдальний випіт, гостра короткозорість і вторинна закритокутова глаукома.

Препарати, які містять сульфонамід або похідні сульфонамиду, можуть викликати ідіосинкратичну реакцію, що спричиняє хоріоїдальний випіт з дефектом зорового поля, транзиторною міопією та гостру закритокутову глаукому. Симптоми включають гострий початок зниження гостроти зору або біль в оці і, як правило, виникають протягом декількох годин або тижнів з початку застосування препарату. Нелікована гостра закритокутова

глаукома може призвести до необоротної втрати зору. Основне лікування – це якнайшвидше припинити застосування лікарських засобів. Якщо внутрішньоочний тиск залишається неконтрольованим, можливо, необхідно застосовувати оперативні медикаментозні або хірургічні методи лікування. Факторами ризику розвитку гострої закритокутової глаукоми може бути алергія на сульфонамід або пеніцилін в анамнезі.

Гостра респіраторна токсичність.

Після застосування гідрохлоротіазиду повідомлялося про дуже рідкісні тяжкі випадки гострої респіраторної токсичності, у тому числі гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС). Набряк легень зазвичай розвивається протягом кількох хвилин або годин після прийому гідрохлоротіазиду. На початку симптоми включають задишку, лихоманку, погіршення стану легень та гіпотензію. Якщо є підозра на ГРДС, застосування лікарського засобу Зокардіс® Плюс 30/12,5 слід припинити та призначити відповідне лікування. Гідрохлоротіазид не слід застосовувати пацієнтам, у яких раніше виникав ГРДС після прийому гідрохлоротіазиду.

Антидопінговий тест.

Гідрохлоротіазид, що входить до складу цього препарату, може спричинити хибно-позитивний результат антидопінгового тесту.

Інше.

Реакції підвищеної чутливості можливі, у пацієнтів як з наявністю в анамнезі алергії або бронхіальної астми, так і без них.

Були повідомлення про випадки реакцій фоточутливості при застосуванні діуретичних препаратів групи тіазидів (див. розділ «Побічні реакції»). При появі реакції фоточутливості під час лікування його рекомендується припинити. Якщо є необхідність у повторному призначенні діуретичного засобу, рекомендується захищати відкриті ділянки тіла від дії сонячного світла або ультрафіолетового опромінення.

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗОКАРДІС® ПЛЮС 30/12,5.

(ЗОФЕНОПРИЛ/ГІДРОХЛОРОТІАЗИД).

Крім застережень, що стосуються окремих компонентів, слід враховувати наступне:

Вагітність.

Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказаний вагітним жінкам або жінкам, які планують завагітніти. Якщо вагітність підтверджується під час лікування препаратом Зокардіс® Плюс 30/12,5, його слід негайно припинити. При необхідності препарат потрібно замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до використання у період вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Враховуючи дію зофеноприлу та гідрохлоротіазиду у пацієнтів з порушенням функції нирок, препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 не слід призначати пацієнтам із нирковою недостатністю середнього або тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 45 мл/хв).

Ризик гіпокаліємії.

Комбінація інгібітора АПФ з діуретиком тіазидового ряду не виключає виникнення гіпокаліємії. Слід проводити регулярний контроль рівня калію у сироватці крові.

Непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа, синдром мальабсорбції глюкози-галактози.

Даний препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю галактози, недостатністю лактази Лаппа або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

ЗОФЕНОПРИЛ.

Застосування інгібіторів АПФ протипоказане вагітним жінкам або жінкам, які планують завагітніти (див. розділи «Протипоказання» і «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дані стосовно ризику тератогенної дії, зумовленої застосуванням інгібіторів АПФ у I триместрі вагітності, не дають змоги зробити певні висновки, проте незначне збільшення ризику не виключено. За винятком випадків, коли тривала терапія інгібітором АПФ проводиться за життєвими показаннями, пацієнткам, які планують вагітність, рекомендується перейти на альтернативні гіпотензивні засоби, профіль безпеки яких при застосуванні під час вагітності доведений. У разі діагностування вагітності лікування інгібіторами АПФ слід негайно припинити і у разі необхідності розпочати альтернативну терапію.

У разі терапії інгібітором АПФ під час II і III триместрів вагітності не виключена поява ефектів фетотоксичності (зниження ниркової функції, олігогідрамніон, уповільнення осифікації кісток черепа) та неонатальної токсичності (ниркової недостатності, гіпотонії і гіперкаліємії) (див. доклінічні дані з безпеки). У разі застосування інгібітора АПФ з II триместру вагітності рекомендується проводити ультразвукове дослідження функції нирок і стану черепа плода. Немовлята, матері яких у період вагітності приймали інгібітори АПФ, повинні бути під ретельним наглядом щодо артеріальної гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД.

Досвід застосування гідрохлоротіазиду під час вагітності, особливо у I триместрі, обмежений. Досліджень на тваринах недостатньо.

Гідрохлоротіазид проникає крізь плаценту. Враховуючи фармакологічний механізм дії гідрохлоротіазиду, його застосування у II і III триместрах може призвести до порушення фетоплацентарної перфузії та впливати на плід і новонародженого, спричиняючи жовтяницю, порушення електролітного балансу і тромбоцитопенію.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування гестаційного набряку, артеріальної гіпертензії вагітних або прееклампсії у зв'язку з ризиком зменшення об'єму плазми і гіпоперфузії плаценти при відсутності позитивного впливу на перебіг захворювання.

Гідрохлоротіазид не слід застосовувати для лікування есенціальної гіпертензії у вагітних жінок, за винятком окремих випадків, коли не можна проводити іншу терапію.

КОМБІНОВАНИЙ ПРЕПАРАТ ЗОКАРДІС® ПЛЮС 30/12,5.

(ЗОФЕНОПРИЛ/ГІДРОХЛОРОТІАЗИД).

Враховуючи вплив на вагітність окремих компонентів, що входять до складу цього комбінованого лікарського засобу, використання препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказано вагітним жінкам і жінкам, які планують завагітніти (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Годування груддю.

Інформація щодо застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 у період годування груддю відсутня, тому жінкам, які годують груддю, препарат не рекомендується. Бажано застосовувати інші препарати, профіль безпеки яких у період годування груддю доведений, особливо при годуванні груддю новонароджених або недоношених дітей.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД.

Гідрохлоротіазид у невеликих кількостях проникає у грудне молоко людини. Високі дози тіазидів, що спричиняють інтенсивний діурез, можуть пригнічувати продукування молока. Застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 у період годування груддю не рекомендується. При застосуванні препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 у період годування груддю доза повинна бути максимально низькою.

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

Досліджень стосовно впливу на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами не проводили. При керуванні транспортними засобами та роботі з механізмами слід пам'ятати, що іноді можуть виникати сонливість, запаморочення або втомлюваність.

Спосіб застосування та дози.

Дозування.

Дорослі.

Перед застосуванням лікарського засобу з фіксованою комбінацією рекомендується встановити дози окремих компонентів (тобто зофеноприлу та гідрохлоротіазиду).

У разі необхідності можлива безпосередня заміна монопрепаратів на лікарський засіб з фіксованою комбінацією.

Для пацієнтів без порушень водно-електролітного обміну звичайна ефективна доза становить 1 таблетка 1 раз на добу.

Пацієнтам із підозрою на порушення водно-електролітного обміну Зокардіс® Плюс 30/12,5

застосовувати не рекомендується.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Пацієнтам літнього віку з нормальним кліренсом креатиніну коригування дози не потрібне. Пацієнтам літнього віку зі зниженим кліренсом креатиніну (менше 45 мл/хв) не рекомендується застосовувати Зокардіс® Плюс 30/12,5.

Кліренс креатиніну можна розрахувати на підставі сироваткової концентрації креатиніну за формулою Кокрофта-Голта:

$$\text{КК (мл / хв)} = \frac{[(140 - \text{вік}) * \text{маса тіла (кг)}]}{72 * \text{сироватковий К (мг/дл)}}$$

Вищевказаний метод застосовують для розрахунку кліренсу креатиніну у чоловіків. У жінок отримане значення необхідно помножити на 0,85.

Діти.

Застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 дітям і підліткам віком до 18 років не рекомендується у зв'язку з відсутністю даних щодо безпеки та ефективності.

Пацієнти з порушенням функції нирок або які отримують сеанси діалізу.

Пацієнтам з легким порушенням функції нирок, які страждають на артеріальну гіпертензію (кліренс креатиніну > 45 мл/хв), можна застосовувати таку ж дозу і режим прийому лікарського засобу Зокардіс® Плюс 30/12,5, як пацієнтам з нормальною функцією нирок.

Пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 45 мл/хв) застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказаний (див. розділ «Протипоказання»).

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією, які отримують сеанси діалізу, застосування препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5 не рекомендується.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Для пацієнтів з артеріальною гіпертензією з легким або помірним порушенням функції печінки, які приймали зофеноприл у дозі 30 мг у вигляді монотерапії, може застосовуватися той самий режим дозування, що і для пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Пацієнтам з артеріальною гіпертензією з тяжким порушенням функції печінки препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 протипоказаний.

Спосіб застосування.

Препарат Зокардіс® Плюс 30/12,5 слід застосовувати 1 раз на добу незалежно від вживання їжі.

Для полегшення ковтання таблетку можна розділити на дві половини та проковтнути їх по черзі у призначений час.

Діти.

Застосування препарату дітям не рекомендується через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Передозування.

Симптомами передозування є тяжка артеріальна гіпотензія, шок, ступор, брадикардія, електролітні порушення, ниркова недостатність.

Лікування.

Проводиться симптоматична і підтримуюча терапія. У разі передозування пацієнту слід перебувати під ретельним наглядом, бажано у відділенні інтенсивної терапії. Вимагається частий контроль рівня електролітів та креатиніну у сироватці крові. Терапевтичні заходи залежать від природи та тяжкості симптомів. У випадку нещодавнього прийому препарату можна вживати заходів із запобігання всмоктуванню, такі як промивання шлунка, призначення адсорбентів і натрію сульфату. При зниженні артеріального тиску пацієнта слід перевести у протишокове положення та вирішити питання щодо застосування препаратів, які збільшують об'єм циркулюючої крові, та/або призначення ангіотензину II. Брадикардію та надмірні вагусні реакції слід лікувати призначенням атропіну. У разі необхідності застосовувати штучний водій ритму. Інгібітори АПФ можуть бути виведені з кровообігу за допомогою гемодіалізу. Слід уникати використання поліакрилонітрильних мембран з високою пропускнуою спроможністю.

Передозування гідрохлоротіазидом супроводжується електролітними порушеннями (гіпокаліємія, гіпохлоремія) та дегідратацією внаслідок надмірного діурезу. Найчастішими ознаками та симптомами передозування є нудота і сонливість. Гіпокаліємія може призводити до судом м'язів та/або посилення серцевих аритмій, спричинених одночасним застосуванням глікозидів дигіталісу чи деяких антиаритмічних препаратів.

Побічні реакції.

У контрольованих клінічних дослідженнях за участю 597 пацієнтів, які у довільному порядку отримували зофеноприл і гідрохлоротіазид, не спостерігалось побічних реакцій, специфічних для цієї комбінації. Відзначалися лише побічні реакції, що були раніше встановлені для зофеноприлу кальцію або гідрохлоротіазиду. Частота побічних реакцій не пов'язана зі статтю або віком хворого.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці.

Всі побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних випробувань, та ті, що мали щонайменше імовірний або можливий взаємозв'язок із лікуванням препаратом

Зокардіс® Плюс 30/12,5, наведені у таблиці 1. Ці реакції класифікуються за системами органів та частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); іноді ($\geq 1/1000 - \leq 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 - \leq 1/1000$); дуже рідко ($\leq 1/10000$).

Таблиця 1

MedDRA Клас системи органів	Побічні реакції	Частота
Інфекційні та інвазійні захворювання	Інфекційне захворювання	Іноді
	Бронхіт	Іноді
	Фарингіт	Іноді
Розлади обміну речовин та харчування	Гіперхолестеринемія	Іноді
	Гіперглікемія	Іноді
	Гіперліпідемія	Іноді
	Гіпокаліємія	Іноді
	Гіперкаліємія	Іноді
	Гіперурикемія	Іноді
Розлади з боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
	Сонливість	Іноді
	Непритомність	Іноді
	Гіпертензія	Іноді
Психічні розлади	Безсоння	Іноді
Розлади з боку серця	Стенокардія	Іноді
	Миготлива аритмія	Іноді
	Інфаркт міокарда	Іноді
	Пальпітація	Іноді
Судинні розлади	Припливи	Іноді
	Артеріальна гіпотензія	Іноді
	Артеріальна гіпертензія	Іноді
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
	Задишка	Іноді
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Іноді
	Диспепсія	Іноді
	Гастрит	Іноді
	Гінгівіт	Іноді
	Сухість у роті	Іноді
	Біль у животі	Іноді
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Ангіонабряк	Іноді
	Псоріаз	Іноді
	Акне	Іноді
	Сухість шкіри	Іноді
	Свербіж	Іноді
	Кропив'янка	Іноді
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Біль у спині	Іноді
Розлади з боку нирок та сечовидільних шляхів	Поліурія	Іноді

Розлади загального характеру та реакції в місці введення	Астенія	Іноді
	Грипоподібні симптоми	Іноді
	Периферичний набряк	Іноді
Розлади з боку репродуктивної системи та грудних залоз	Еректильна дисфункція	Іноді
Дані додаткових методів дослідження	Підвищення рівня креатиніну	Іноді
	Відхилення від норми результатів дослідження функції печінки	Іноді

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ ЩОДО ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ.

Відомі побічні реакції, характерні для кожної діючої речовини при їх окремому застосуванні, можуть спостерігатися при застосуванні препарату Зокардіс® Плюс 30/12,5.

ЗОФЕНОПРИЛ.

Нижче у таблиці 2 наведені побічні реакції, що є типовими для інгібіторів АПФ та спостерігалися під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували зофеноприл.

Таблиця 2

MedDRA Клас системи органів	Побічні реакції	Частота
Розлади з боку нервової системи	Запаморочення	Часто
	Головний біль	Часто
Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Кашель	Часто
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота	Часто
	Блювання	Часто
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Висипання	Іноді
	Ангіонабряк	Рідко
Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	Судоми м'язів	Іноді
Розлади загального характеру та реакції в місці введення	Втомлюваність	Часто
	Астенія	Іноді

Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні інгібіторів АПФ.

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи.

У деяких пацієнтів можуть виникати агранулоцитоз і панцитопенія.

Були повідомлення про розвиток гемолітичної анемії у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Ендокринні розлади.

Частота невідома: порушення секреції антидіуретичного гормону.

Розлади обміну речовин та харчування.

Дуже рідко: гіпоглікемія.

Психічні розлади.

Рідко: депресія, зміна настрою, порушення сну, сплутаність свідомості.

Розлади з боку нервової системи.

Іноді: парестезія, дисгевзія, порушення відчуття рівноваги.

Розлади з боку органів зору.

Рідко: розмитість зору.

Розлади з боку органів слуху та лабіринту.

Рідко: тинітус.

Розлади з боку серця.

Були повідомлення про окремі випадки тахікардії, пальпітації, аритмій, стенокардії, інфаркту міокарда при застосуванні інгібіторів АПФ на тлі артеріальної гіпотензії.

Судинні розлади.

На початку терапії або при підвищенні дозування препарату спостерігалася тяжка артеріальна гіпотензія. Найчастіше вона відзначається у певних групах ризику (див. розділ «Особливості застосування»). Артеріальна гіпотензія може супроводжуватися такими симптомами, як запаморочення, відчуття слабкості, порушення зору, зрідка – втрата свідомості (синкопе).

Рідко спостерігається гіперемія шкіри.

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Рідко: повідомлялося про задишку, синусит, риніт, глосит, бронхіт, бронхоспазм. У невеликій підгрупі пацієнтів застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося розвитком ангіонабряку із залученням тканин обличчя та ротоглотки. В окремих випадках ангіонабряк спричиняв обструкцію верхніх дихальних шляхів, що призводила до летальних наслідків.

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Іноді: можливі біль у животі, діарея, запор і сухість у роті.

Були повідомлення про окремі випадки панкреатиту та кишкової непрохідності, пов'язані із застосуванням інгібіторів АПФ.

Дуже рідко спостерігається ангіонабряк тонкого кишечника.

Розлади з боку гепатобіліарної системи.

Були повідомлення про окремі випадки холестатичної жовтяниці та гепатиту, що пов'язані із застосуванням інгібіторів АПФ.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Іноді можливі алергічні реакції і реакції гіперчутливості, такі як свербіж, кропив'янка, поліморфна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, псоріазоподібні висипання, алопеція, що можуть супроводжуватися гарячкою, міалгією, артралгією, еозинофілією, та/або підвищенням титру антинуклеарних антитіл (АНА).

Рідко: гіпергідроз.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Іноді: міалгія.

Розлади з боку нирок та сечовидільних шляхів.

Можливий розвиток або посилення ниркової недостатності. Були повідомлення про гостру ниркову недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Рідко спостерігалися розлади сечовипускання.

Розлади з боку репродуктивної системи та грудних залоз.

Рідко: еректильна дисфункція.

Розлади загального характеру та реакції в місці введення.

Дуже рідко: периферичний набряк та біль у грудній клітці.

Додаткові методи досліджень.

Може спостерігатися підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, оборотне при відміні препарату, зокрема, при наявній нирковій недостатності, тяжкій серцевій недостатності та реноваскулярній гіпертензії.

У деяких пацієнтів спостерігалось зниження гемоглобіну та гематокриту, зменшення кількості тромбоцитів та лейкоцитів. Були повідомлення про підвищення рівня ферментів печінки і білірубину у сироватці крові.

ГІДРОХЛОРОТІАЗИД.

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні гідрохлоротіазиду у вигляді монотерапії.

Доброякісні, злоякісні та неідентифіковані новоутворення (у тому числі кісти та поліпи).

Частота невідома: немеланомний рак шкіри (НМРШ) (базальноклітинна карцинома та плоскоклітинний рак).

НМРШ: на підставі доступних даних епідеміологічних досліджень виявлено зв'язок між сукупною дозою гідрохлоротіазиду та НМРШ (див. також розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи.

Лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, апластична анемія, гемолітична анемія, пригнічення функції кісткового мозку.

Розлади з боку імунної системи.

Анафілактичні реакції.

Розлади обміну речовин та харчування.

Анорексія, дегідратація, подагра, цукровий діабет, метаболічний алкалоз, гіперурикемія, гіперглікемія, гіперамілаземія, електролітні порушення (гіпонатріємія, гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпохлоремія, гіперкальціємія у тому числі).

Психічні розлади.

Апатія, сплутаність свідомості, депресія, підвищена збудливість, неспокій, порушення сну.

Розлади з боку нервової системи.

Судоми, помутніння свідомості, кома, головний біль, запаморочення, парестезія, парез.

Розлади з боку органів зору.

Частота невідома: хоріоїдальний випіт, гостра міопія, гостра закритокутова глаукома.

Ксантопсія, розмитість зору, міопія (загострення), зменшення слъзовиділення.

Розлади з боку органів слуху та лабіринту.

Вертиго.

Розлади з боку серця.

Серцеві аритмії, пальпітація.

Судинні розлади.

Ортостатична гіпотензія, тромбоз, емболія, шок.

Розлади з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.

Пневмонія, інтерстиціальні захворювання легень, набряк легень.

Частота «дуже рідко»: гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

Сухість у роті, нудота, блювання, дискомфорт у шлунку, діарея, запор, біль у животі, паралітична кишкова непрохідність, метеоризм, сіаладеніт, панкреатит.

Розлади з боку гепатобіліарної системи.

Холестатична жовтяниця, холецистит.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Свербіж, пурпура, кропив'янка, реакції фоточутливості, висипання, шкірна форма системного червоного вовчака, некротизуючий васкуліт, токсичний епідермальний некроліз.

Розлади з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини.

Судоми м'язів, міалгія.

Розлади з боку нирок та сечовидільних шляхів.

Порушення функції нирок, гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит, глюкозурія.

Розлади з боку репродуктивної системи та грудних залоз.

Еректильна дисфункція.

Розлади загального характеру та реакції в місці введення.

Астенія, гарячка, втома, спрага.

Додаткові методи дослідження.

Зміни на електрокардіограмі, підвищення рівня холестерину та тригліцеридів у 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 користі та ризику лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Блістери по 14 таблеток, вкритих оболонкою; 1 або 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Менаріні-Фон Хейден ГмбХ.

А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Via Campo di Pile, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Заявник.

Менаріні Інтернешонал Оперейшонс Люксембург С.А.

Місцезнаходження заявника.

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