

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOPROTEC 30 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zofenopril kalsiyum (28.7 mg zofenoprile eşdeğer) 30 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 69.4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, oblong çentikli film tabletler. Tablet eşit yarımlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

ZOPROTEC hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Akut miyokard enfarktüsü

ZOPROTEC hemodinamik olarak stabil ve trombolitik tedavi almamış kalp yetmezliği belirti ve semptomları olan ya da olmayan akut miyokard enfarktüslü hastaların ilk 24 saat içinde başlatılan tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hipertansiyon

Dozlama titrasyonuna gereksinim olup olmadığı, bir sonraki dozdan önce kan basıncının ölçülmesiyle saptanır. Doz dört haftalık bir aradan sonra artırılmalıdır.

Hacim veya tuz depleasyonu olmayan hastalar:

Tedaviye günde bir kez 15 mg ile başlanmalı ve optimal kan basıncı kontrolü sağlanıncaya kadar yukarıya doğru titre edilmelidir.

Mutad etkin doz günde bir kez 30 mg'dır.

Maksimum doz, bir veya ikiye bölünmüş dozlarda günde 60 mg'dır.

Yetersiz cevap alınan olgularda, diüretikler gibi diğer antihipertansif ilaçlar tedaviye eklenebilir.

Hacim veya tuz deplezyonundan şüphelenilen hastalar:

Yüksek risk taşıyan hastalarda (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) ilk doz hipotansiyonu oluşabilir. Tedaviye Angiotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleriyle başlamak tuz ve/veya hacim eksikliklerinin düzeltilmesini, ADE verilmesinden iki veya üç gün önce varsa diüretik tedavisinin kesilmesini ve günde 15 mg'lık bir dozla başlanmasını gerektirir. Bu mümkün değilse, başlangıç dozu 7.5 mg olmalıdır.

Şiddetli akut hipotansiyon için yüksek risk taşıyan hastalar, ilk dozun uygulanmasından sonra maksimum etki elde edilinceye kadar ve ADE inhibitörü ve/veya diüretik dozunun artırıldığı zamanlarda, tercihen hastanede yakından monitorize edilmelidir. Bu aynı zamanda, aşırı hipotansiyonun miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olaylarla sonuçlanabilecek, angina pektorisli veya serebrovasküler hastalığı olanlar için de geçerlidir.

Akut Miyokard enfarktüsü

ZOPROTEC ile tedaviye, akut miyokard enfarktüsü semptomlarının başlamasından sonra 24 saat içerisinde başlanmalı ve altı hafta devam edilmelidir.

Pozoloji aşağıdaki gibi olmalıdır:

1. ve 2. gün: 12 saatte bir 7.5 mg
3. ve 4. gün: 12 saatte bir 15 mg
5. gün ve sonrası: 12 saatte bir 30 mg

Düşük sistolik kan basıncı durumunda (≤ 120 mmHg) tedavi başlangıcında veya ilk miyokard enfarktüsü takip eden ilk üç gün, günlük doz azaltılmalıdır. Hipotansiyon durumunda (≤ 100 mmHg), tedaviye daha önce tolere edilen doz ile devam edilebilir. Şiddetli hipotansiyon durumunda (en az bir saat arayla yapılan iki arka arkaya yapılan ölçümde sistolik kan basıncının 90mmHg'den düşük olduğu durum), ZOPROTEC'e devam edilmemelidir.

6 haftalık tedaviden sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir ve sol ventriküler disfonksiyonu veya kalp yetmezliği belirtileri olmayan hastalarda devam edilmemelidir. Eğer bu belirtiler varsa, tedaviye uzun süre devam edilmelidir.

Hastalar, eğer gerekiyorsa, nitratlar, aspirin veya β -blokörler gibi standart bir tedaviyi de almalıdırlar.

Uygulama şekli:

ZOPROTEC yemeklerden önce, sonra veya yemeklerle birlikte alınabilir. Dozlama hastanın terapötik cevabına göre titre edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren hipertansif hastalarda dozlama:

Hafif böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi > 45 ml/dak.) olan hipertansif hastalarda, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarla aynı doz seviyesinde ve günde bir kez ZOPROTEC kullanılabilir.

Orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 45 ml/dak.) ZOPROTEC'in terapötik dozunun yarısı verilmelidir; günde bir kez dozlama rejimi değişiklik gerektirmez.

Diyalize devam eden hipertansif hastalarda ZOPROTEC'in başlangıç dozu ve dozlam şekli normal böbrek fonksiyonlu hastalar için kullanılan dozun ¼'ü olmalıdır.

Son klinik gözlemler, yüksek-akışlı diyaliz membranlı hemodiyaliz sırasında veya LDL aferezisi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yüksek anaflaktoid-benzeri reaksiyon insidansı olduğunu göstermiştir (Bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren akut miyokard enfarktüsli hastalarda dozlama:

Böbrek yetmezliği olan ve diyalizli miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır. Bu nedenle, ZOPROTEC bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hipertansif hastalarda, ZOPROTEC'in başlangıç dozu normal hepatik fonksiyonlu hastaların dozunun yarısıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hipertansif hastalarda ZOPROTEC kontrendikedir.

Karaciğer bozukluğu olan miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır. Bu nedenle, ZOPROTEC bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ZOPROTEC'in güvenli veya etkin kullanımı saptanmamıştır. Dolayısıyla çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Normal kreatinin klerensine sahip hipertansif yaşlılarda dozlam ayarlamasına gerek yoktur.

Kreatinin klerensi düşük (< 45 ml/dak.) olan hipertansif yaşlılarda günlük dozun yarısı önerilmektedir.

Kreatinin klerensini aşağıdaki formüle göre hesaplamak mümkündür:

$$\text{Kreatinin Klerensi (ml/dak.)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{\text{Serum Kre. (mg/dl)} \times 72}$$

Yukarıdaki yöntem erkekler için kreatinin klerensini verir. Kadınlar için elde edilen değer 0.85 ile çarpılmalıdır.

75 yaşından büyük miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Zofenopril kalsiyum veya diğer ADE inhibitörlerine ya da yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Daha önce ADE inhibitörü tedavisine bağlı anjionörotik ödem hikayesi
- Kalıtsal/idiyopatik anjionörotik ödem
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Gebelik
- Etkin olarak kontrasepsiyon uygulayanlar dışındaki doğurgan dönemdeki kadınlarda
- Bilateral renal arter stenozu veya tek böbreklilerde unilateral renal arter stenozu

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon:

Semptomatik hipotansiyon komplike olmayan hipertansif hastalarda ender görülmesine rağmen, diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, ZOPROTEC özellikle ilk dozdan sonra kan basıncında belirgin bir düşmeye sebep olabilir.

Bu durumun diüretik tedavisi, diyetle tuz alımı kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma gibi nedenlerle hacim ve elektrolit kaybına uğramış hastalarda ya da şiddetli renin bağımlı hipertansiyon hastalarında meydana gelme olasılığı fazladır (Bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.8).

Semptomatik hipotansiyon, böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği kalp yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir. Bu özellikle yüksek dozda kıvrım diüretiği kullanan hastalarda, ya da hiponatremili veya fonksiyonel böbrek yetmezliği olanlarda ortaya çıkar. Semptomatik hipotansiyon riski artan hastalarda, tedaviye tercihen hastane şartlarında, yakın tıbbi gözetim altında, düşük dozlarla ve doz ayarlamasını çok dikkatli yaparak başlanmalıdır.

Mümkünse, ZOPROTEC tedavisine başlandığında diüretik tedavisi geçici olarak kesilmelidir. Aynı durum, aşırı hipotansiyonun miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olayla sonuçlanabilecek angina pectoris veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Hipotansiyon gelişirse, hasta sırtüstü yatırılmalıdır. İntravenöz normal serum fizyolojik ile hacim tamamlaması gerekebilir. İlk dozdan sonra hipotansiyonun oluşması, etkin müdahaleden sonra dikkatli doz ayarlaması gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Normal ya da düşük kan basınçlı kalp yetmezliği olan bazı hastalarda ZOPROTEC ile sistemik kan basıncında ilave bir düşüş olabilir. Bu etki öngörülebilirdir ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez.. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, ZOPROTEC dozunun düşürülmesi ya da tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Akut miyokard enfarktüsünde hipotansiyon:

Bir vasodilatör ile tedaviden sonra eğer ilave şiddetli hemodinamik depresyon riski varsa, akut miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC ile tedaviye başlanmamalıdır. Bunlar sistolik kan basıncı 100 mmHg'nın altında ya da kardiyojenik şok olan hastalardır. Akut miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC tedavisi şiddetli hipotansiyona sebep olabilir. Devamlı hipotansiyon durumunda (1 saatten fazla bir süre sistolik kan basıncı <90 mmHg) ZOPROTEC kesilmelidir. Akut miyokard enfarktüs sonrasında şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda ZOPROTEC sadece eğer hasta hemodinamik olarak stabil ise uygulanmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan miyokard enfarktüsülü hastalar

Hepatik bozukluklu olan miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır. Bu nedenle, ZOPROTEC bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Yaşlılar:

ZOPROTEC, 75 yaş ve üzeri miyokard enfarktüsülü hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Renovasküler hipertansiyonlu hastalar:

Renovasküler hipertansiyonlu ve önceden varolan bilateral renal arter stenozu veya tek böbreklilerde tek böbreğe giden arterde stenozu olan hastaların ADE inhibitörleriyle tedavisi sırasında şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artma vardır. Diüretiklerle tedavi yardımcı bir faktör olabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda bile serum kreatininde hafif bir değişiklikte renal fonksiyon kaybı oluşabilir. Çok gerekli olduğu düşünülürse, ZOPROTEC ile tedaviye hastanede, yakın tıbbi gözetim altında, küçük dozlarla ve dikkatli doz titrasyonu ile başlamalıdır. ZOPROTEC ile tedaviye başlandığında diüretik tedavisine geçici olarak ara verilmeli ve renal fonksiyonlar tedavinin ilk birkaç haftasında yakından izlenmelidir.

Renal yetmezliği olan hastalar:

Azaltılmış dozlara gereksinim duyduklarından renal yetmezliği olan hastalarda ZOPROTEC dikkatli kullanılmalıdır. Uygun görüldüğü sürece tedavi sırasında böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. ADE inhibitörlerine bağlı renal yetmezlik başlıca şiddetli kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta yatan böbrek hastalığı bulunan hastalar için bildirilmiştir. Önceden belirgin bir böbrek hastalığı olmayan bazı hastalarda, özellikle birlikte diüretik uygulandığında, kan üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış olmuştur. ADE inhibitörünün dozunu azaltma ve/veya diüretigin kesilmesi gerekebilir. Tedavinin ilk birkaç haftasında renal fonksiyonların yakından izlenmesi önerilmektedir.

Renal bozukluklu miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC'in etkinliği ve güvenilirliği belirlenmemiştir. Dolayısıyla renal bozukluk (serum kreatinin ≥ 2.1 mg/dl ve proteinüri ≥ 500 mg/gün) varlığında ZOPROTEC kullanılmamalıdır.

Diyalizli hastalar:

Yüksek-akışlı (high-flux) poliakrilonitril membranlar (AN 69 gibi) kullanılarak diyaliz yapılan ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, hemodiyaliz uygulamasının ilk bir iki dakikası içinde yüzde şişme, flushing, hipotansiyon ve dispne gibi anaflaktoid reaksiyonlar yaşanabilir. Bu gibi hastalarda alternatif membranlar ve alternatif bir antihipertansif ilaç kullanılması önerilir.

Hemodiyaliz uygulanan miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır, bu sebeple bu hastalarda kullanılmamalıdır.

LDL aferezisinde olan hastalar:

Dekstran sülfatla LDL aferezisi uygulanan ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, yüksek-akışlı (high-flux) membranlarla hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülenlere benzer anaflaktoid reaksiyonlar yaşanabilir (yukarıya bakınız). Bu hastalarda başka bir sınıf antihipertansif ilacın kullanılması önerilir.

Desensitizasyon sırasında veya böcek sokmasından sonra anaflaktik reaksiyonlar:

Nadiren, desensitizasyon sırasında (hymenoptera venom gibi) ya da böcek ısırıkları sonrasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit edici boyutta anaflaktik reaksiyonlar yaşadıkları görülmüştür. Aynı hastalarda, bu reaksiyonlardan, her desensitizasyondan önce ADE inhibitörü tedavisini geçici olarak durdurmak suretiyle sakınılabılır, ancak ilaç dikkatsizce tekrar uygulandığı takdirde bu reaksiyonlar tekrar yaşanmıştır. Bu nedenle, bu tür desensitizasyon süreçleri uygulanan ve ADE inhibitörüyle tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda ZOPROTEC kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim yoktur.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm hastaları genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etkili olan antihipertansif ilaçlara cevap vermezler. Dolayısıyla ZOPROTEC kullanılması önerilmez.

Anjiyoödem:

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla tedavinin ilk haftalarında görülmek üzere yüz, kollar-bacaklar, dudaklar, mukoz membranlar, dil, glotis ve/veya larinksde anjiyoödem oluşabilir. Bununla birlikte nadir vakalarda bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüyle uzun süre tedavi sonrasında ağır anjiyoödem gelişebilir. ADE inhibitörleriyle tedavi derhal kesilmeli ve başka bir sınıf antihipertansif ürünle değiştirilmelidir.

Dil, glotis ve larinks tutan bir anjiyoödem ölümcül olabilir. Hemen verilecek 1:1000'lik subkutan adrenalin çözeltisi (0.3–0.5 ml) ya da yavaş intravenöz adrenalin 1 mg/ml (tarif edildiği gibi seyreltilmeli), EKG ve kan basıncının sıkı takibi ve gerekirse daha

fazlasından oluşan acil tedavi sağlanmalıdır. Hasta, hastaneye yatırılmalı, en az 12–24 saat takip edilmeli ve belirtiler tamamıyla kaybolana kadar taburcu edilmemelidir.

Solunum sıkıntısı olmaksızın sadece dilde şişme olduğu durumlarda bile, antihistamin ve kortikosteroidler ile tedavi yeterli olmayabilir, bu nedenle hastaların takip edilmesi gerekir.

ADE inhibitörleri siyah hastalarda beyazlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme sebep olur.

ADE inhibitörü tedavisiyle ilgisi olmayan, anjiyoödem hikayesi olan hastalarda bir ADE inhibitörü aldıklarında anjiyoödem riski artabilir (Bkz. 4.3 Kontrendikasyonlar).

Öksürük:

ZOPROTEC tedavisi sırasında, ZOPROTEC'in kesilmesiyle kaybolan, kuru ve üretken olmayan bir öksürük oluşabilir. ADE inhibitörüne bağlı öksürük, ayrı bir öksürük tanısı olarak dikkate alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılıkla başlayıp fulminan hepatik nekroza ve (bazen) ölüme giden bir sendroma yol açabilirler. Bu sendromun mekanizması anlaşılammıştır. ADE inhibitörü almakta olan hastalarda sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olduğu zaman ADE inhibitörü kesilmeli ve uygun tıbbi takip yapılmalıdır.

Hiperkalemi

ADE inhibitörü tedavisi sırasında hiperkalemi gelişebilir.

Hiperkalemi gelişme riski altında bulunan hastalar, böbrek yetmezliği, diabetes mellitusu olanlar ya da eşzamanlı olarak potasyum tutucu diüretikler, potasyum destekleri veya potasyum içeren tuz katkıları kullananlar, ya da serum potasyumunda artışa neden olan diğer aktif maddeleri (örn. heparin) kullanan hastalardır. Yukarıda sayılan ilaçların eşzamanlı kullanımı uygun bulunmuşsa, serum potasyumunun düzenli takibi önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Cerrahi girişim/Anestezi:

ADE inhibitörleri, genel cerrahi girişimler veya anestezi sırasında hastalarda hipotansiyon veya hatta hipotansif şoka yol açabilirler. ADE inhibitörlerini kesmek mümkün değilse, intravasküler ve plazma hacimleri dikkatlice izlenmelidir.

Aortik ve mitral valf stenozu/Hipertrofik kardiyomiyopati

Mitral valf stenozu ve sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda ADE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Nötropeni riski doz ve tip bağımlı gibi gözükmektedir ve hastanın klinik durumuyla ilgilidir. Komplike olmayan hastalarda ender olarak görülür, fakat bir dereceye kadar renal bozukluğu olan hastalarda, özellikle kollajen damar hastalığı (örn. Sistemik

lupus eritematosus, skleroderma) ve immünosupresif ajanlarla tedavi, allopurinol ya da prokainamidle tedavi veya bu komplike faktörlerin bileşimiyle birlikte görülebilir. Bu hastaların bir kısmında bazen yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir.

Bu tip hastalarda zofenopril kullanılırsa, tedaviden önce, zofenopril tedavisinin ilk 3 ayı boyunca 2 haftada bir ve ondan sonra da periyodik olarak akyuvar sayımı yapılması önerilir. Lökosit sayımının yapılması gerektiğinde, tüm hastalara tedavi süresince herhangi bir enfeksiyon belirtisi gördüklerinde (örn. boğaz ağrısı, ateş) bildirmeleri söylenmelidir. Nötropeni (nötrofil sayısı $1000/mm^3$ 'ten az) tespit edilir ya da şüphelenirse zofenopril ve eşzamanlı diğer ilaçlar (bkz. Bölüm 4.5) bırakılmalıdır. Nötropeni, ADE inhibitörünün kesilmesiyle düzelir.

Sedef hastalığı:

ADE inhibitörleri sedef hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Proteinüri:

Proteinüri özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya nispeten yüksek dozda ADE inhibitörü kullanan hastalarda oluşabilmektedir. Önceden böbrek hastalığı olan hastalarda tedaviden önce ve daha sonra da periyodik olarak idrarda protein ölçümü (sabah ilk idrarda dip-stick ile) yapılmalıdır.

Diyabetik hastalar:

Bir ADE inhibitörüyle tedavinin ilk ayı boyunca, daha önceden oral antidiyabetik ürünler ya da insülinle tedavi edilmiş olan diyabetik hastalarda glisemi düzeyleri yakından takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.5).

Lityum

Lityum ve ZOPROTEC kombinasyonu genellikle önerilmez (Bkz Bölüm 4.5).

Irk:

Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, zofenopril siyah ırkta kan basıncını düşürmede, siyah olmayanlara göre daha az etkili olabilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim siyah hastalarda siyah olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme sebep olur.

Gebelik:

Gebelik sırasında ADE inhibitörlerinin kullanımı başlatılmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin devamı gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımında kanıtlanmış bir güvenilirlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve uygun bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer:

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eşzamanlı kullanımı önerilmeyen kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler veya potasyum suplemanları: ADE inhibitörleri diüretik kaynaklı potasyum kaybını azaltırlar. Spironolakton, triamteren ya da amilorid gibi potasyum tutucu diüretikler veya potasyum destekleri, ya da potasyum içeren tuzlar serum potasyumunda belirgin artışa yol açabilirler. Bilinen hipokalemi nedeniyle eşzamanlı kullanım endike ise, dikkatle ve serum potasyumu ile EKG sık sık izlenerek kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Eşzamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Diüretikler (tiyazid ya da kıvrım diüretikleri): Zofenopril ile tedaviye başlanırken yüksek doz diüretiklerle önceden yapılan tedavi hacim kaybı ve hipotansiyon riski ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 4.4). Hipotansif etkiler diüretiğin kesilmesiyle, hacim veya tuz alımının artırılmasıyla ya da tedaviye düşük dozda zofenopril ile başlanarak azaltılabilir.

Lityum: Lityumun ADE inhibitörleri ile eşzamanlı kullanımında serum lityum konsantrasyonlarında reverzible artış ve toksisite rapor edilmiştir. Tiyazid diüretiklerinin eşzamanlı kullanımı lityum toksisitesi riskini artırabilir ve ADE inhibitörleriyle zaten artmış olan lityum toksisitesi riski daha da artabilir.

Bu nedenle, ZOPROTEC lityum ile birlikte önerilmez ve eğer birlikte kullanım mutlaka gerekliyse serum lityum düzeylerinin dikkatlice takibi yapılmalıdır.

Altın: Enjektabl altın (örneğin sodyum aurothiomalat) uygulamasını takiben nitritoid reaksiyonları (yanma, bulantı, sersemlik gibi vazodilatasyon semptomları ve çok şiddetli olabilen hipotansiyon) ADE inhibitörü tedavisi alan hastalarda daha sık rapor edilmiştir.

Anestezik tıbbi ürünler: ADE inhibitörleri bazı anestezik tıbbi ürünlerin hipotansif etkilerini artırabilir.

Narkotik ilaçlar/Trisiklik antidepresanlar/Antipsikotikler/Barbitüratlar: Postural hipotansiyon oluşabilir.

Diğer antihipertansif maddeler (ör. beta blokörler, alfa blokörler, kalsiyum antagonistleri): İlave hipotansif etki ya da hipotansif etkide güçlenme olabilir. Nitrogliserin veya diğer nitratlarla ya da diğer vazodilatörlerle tedavide dikkatli olunmalıdır.

Simetidin: Hipotansif etki riskini artırabilir.

Siklosporin: ADE inhibitörleri birlikte kullanıldığında, böbrek yetmezliği riski artar.

Allopurinol, **prokainamid**, **sitostatik** ya da **immünosüpresif** ajanlar: Eşzamanlı olarak ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında aşırı duyarlılık reaksiyonları riskinde artış olur. Diğer ADE inhibitörlerinden elde edilen veriler eşzamanlı kullanım durumunda lökopeni riskinde artışı göstermektedir.

Antidiyabetikler: Nadiren ADE inhibitörleri diyabetiklerde, insülin ve sülfonilüreler gibi oral antidiyabetiklerin glukoz düşürücü etkilerini güçlendirebilmektedirler. Böyle durumlarda ADE inhibitörleriyle tedavi süresince, antidiyabetiğin dozunu azaltmak gerekli olabilir.

Yüksek-akışlı diyaliz membranlarıyla hemodiyaliz: ADE inhibitörleri birlikte kullanıldığında, anaflaktoid reaksiyon riski artar.

Sitostatik veya immunosupresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler veya prokainamid: ADE inhibitörleri birlikte kullanıldığında, lökopeni riskinde artışa yol açabilir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (ASA \geq 3 g/gün dahil): Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı ADE inhibitörleri ve diüretiklerin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Ayrıca NSAİİ'ler ve ADE inhibitörlerinin, böbrek fonksiyonunu azaltabilirken, serum potasyumundaki artış üzerinde ek bir etki yaptıkları belirtilmiştir. Bu etkiler prensip olarak geri dönüşlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda ortaya çıkarlar. Nadiren, özellikle yaşlılar ve dehidrate olanlar gibi anormal böbrek fonksiyonları olan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Antiasitler: ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltır.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Arzu edilen etkinin sağlandığını kesinleştirmek için hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Yiyecekler: Zofenopril kalsiyumun emiliminin miktarını değil ama hızını azaltabilirler.

İlave bilgiler: Zofenoprilin, CYP enzimleriyle metabolize olan diğer etkin maddelerle etkileşimine ait doğrudan klinik veri mevcut değildir. Bununla birlikte, Zofenopril ile yapılan *in vitro* metabolik çalışmalar, zofenoprilin CYP enzimleriyle metabolize olan aktif maddelerle potansiyel etkileşimi olmadığını göstermiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: Gebeliğin ilk trimesteri için C, ikinci ve üçüncü trimesteri için D

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik planlandığı veya meydana geldiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmeli ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

ADE inhibitörlerinin gebelikte kullanımı kontrendikedir (Bkz Bölüm 4.3 ve 4.4).

ADE inhibitörü tedavisi devamının gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımda kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip alternatif

antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde ADE inhibitörleriyle tedavinin insan fötotoksitesine (böbrek fonksiyonu yetmezliği, oligohidramnios ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörleri alan bebekler hipotansiyon açısından yakın takibe alınmalıdır (Bkz Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme süresince ZOPROTEC kullanımı ile ilgili bilgi bulunmadığından, ZOPROTEC önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da preterm bebek emziriliyorsa güvenlilik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

ZOPROTEC'in üreme yeteneği/fertilite üzerine etkileri bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZOPROTEC'in araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkileri ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç ya da makine kullanırken duruma göre uyuklama, baş dönmesi ya da yorgunluk görülebileceği hatırlanmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tablo, klinik araştırmalarda rapor edilen, ZOPROTEC ile tedavi edilen hastalarda görülen tüm istenmeyen etkileri gösterir. Bu yan etkiler, vücut sistemine göre sıralanmışlardır ve görülme sıklıkları şu kurala göre gruplandırılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle saptanamıyor)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı/kusma

Deri ve derialtı doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Anjiyoödem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ADE inhibitörleri tedavisiyle ilgili olarak gözlenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Az sayıda hastada, agranülositoz ve pansitopeni olabilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, ruh hali değişiklikleri, uyku, konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Parestezi, tat duyusunda değişiklikler, denge bozukluğu

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

ADE inhibitörleri için, hipotansiyonla bağlantılı olarak taşikardi, palpasyon, aritmi, angina pectoris, miyokard infarktüs vakaları bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Tedaviye başlanmasından ya da artırılmasından sonra ağır hipotansiyon görülmüştür. Bu özellikle belirli risk gruplarında olur (Bkz Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Hipotansiyona bağlı olarak baş dönmesi, güçsüzlük hissi, görme bozukluğu gibi semptomlar nadiren bilinç kaybı (senkop) görülebilir.

Seyrek: yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, sinüzit, rinit, glossit, bronşit ve bronkospazm bildirilmiştir. ADE inhibitörleri küçük sayıda hastada yüz ve orofarengeal dokuları kapsayan anjiyonötik ödem. Münferit vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonötik ödem, ölümcül hava yolu obstrüksiyonlarına neden olmuştur.

Gastrointestinal hastalıkları

Seyrek: Abdominal ağrı, diyare, konstipasyon ve ağız kuruluğu görülebilir.

ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak pankreatit ve ileus vakaları tanımlanmıştır.

Çok seyrek olarak ince barsak anjiyoödem

Hepato-bilier hastalıklar

ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak kolestatik sarılık ve hepatit vakaları tanımlanmıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Pruritus, ürtiker, eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz, sedef benzeri bulgular, alopesi gibi alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşur. Bu duruma ateş, kas ağrısı, ekrem ağrısı, eozinofili ve/veya artmış ANA titreleri eşlik edebilir.

Seyrek: Terlemede artış bildirilmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: kas ağrısı görülebilir.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Böbrek yetmezliği oluşabilir ya da büyüyebilir. Akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (Bkz Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Seyrek: Miksiyon bozuklukları gözlenmiştir.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Seyrek: Erektile fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Periferik ödem ve göğüs ağrısı

Araştırmalar

Özellikle böbrek yetmezliği, ağır kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında, ilacın kesilmesiyle reversibl olan kan üre ve plazma kreatininde artışlar görülebilir. Birkaç hastada hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve beyaz kan hücrelerinin sayısında düşüş rapor edilmiştir.

Karaciğer enzimleri ve bilirubin serum düzeylerinin yükselmesi de bildirilmiştir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz semptomları şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğidir.

Aşırı bir dozdan sonra, hastalar, tercihan yoğun bakım ünitesinde, yakın gözlem altında tutulmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinini sık sık monitöre edilmelidir. Terapötik önlemler semptomların tabiatı ve şiddetine bağlıdır. Eğer ilaç yakında alınmışsa gastrik lavaj, adsorban ve sodyum sülfat uygulaması gibi emilimi engelleyecek olan önlemler uygulanabilir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmeli ve hacim arttırıcılarının dikkatli kullanımı ve/veya angiotensin II tedavisi düşünülmelidir.

Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin uygulamasıyla tedavi edilmelidir. Bir pace-maker kullanımı düşünülebilir. ADE inhibitörleri dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Yüksek-akışlı (high-flux) membranların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörü
ATC kodu: C09AA15

ZOPROTEC'in hipertansiyondaki ve miyokard enfarktüsündeki yararlı etkisi başlıca plazma renin-angiotensin aldosteron sisteminin baskılanmasının bir sonucudur. ADE'in inhibisyonu (zofenoprilatın arjinin tuzu için tavşan akciğerinde Ki 0.4 nM'dür) vazopresör aktivitenin azalması ve aldosteron salgılanmasının düşmesine yol açan plazma renin-angiotensin II azalmasıyla sonuçlanır. Her ne kadar sonraki azalma küçük ise de sodyum ve sıvı kaybıyla birlikte serum potasyum konsantrasyonunda küçük artışlar oluşabilir. Anjiyotensin II'nin renin sekresyonu üzerindeki negatif geri yüklemesinin kesilmesi plazma renin aktivitesinin artmasıyla sonuçlanır. Plazma ADE aktivitesi zofenopril kalsiyumun 30 mg ve 60 mg tek oral dozlarından 24 saat sonra sırasıyla, % 53.4 ve % 74.4 azalmıştır.

ADE inhibisyonu, prostaglandin sistemini aktive ederek periferik vazodilatasyona katkıda bulunan, dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin-sistemi aktivitesinin artmasıyla sonuçlanır. Zofenopril kalsiyumun hipotansif etkisine bu mekanizmanın katkıda bulunması ve bazı yan etkilerinden sorumlu olması olasıdır.

Hipertansiyonlu hastalara ZOPROTEC uygulaması, kalp hızında kompensatuar bir artış olmadan yatar durumdaki veya ayaktaki kan basıncının yaklaşık aynı miktarda azalmasıyla sonuçlanır. ZOPROTEC uygulamasından sonra ortalama sistemik vasküler direnç azalma eğilimine girer.

Bazı hastalarda optimal kan basıncı azalmasına ulaşılması bir kaç haftayı gerektirebilir. Antihipertansif etkiler, uzun süreli tedaviyle sürdürülebilir.

Tedavinin aniden kesilmesi kan basıncında ani bir yükselmeye yol açmaz. Şu anda ZOPROTEC'in hipertansif hastalardaki morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri yoktur.

Her ne kadar çalışılan tüm ırklarda antihipertansif etki bulunmuşsa da siyah hipertansif hastalar (genellikle düşük-reninli hipertansif bir popülasyondur) ADE inhibitörü mono tedavisine siyah olmayan hastalara oranla daha küçük bir ortalama cevap vermektedir. Bir diüretik eklendiğinde bu fark ortadan kalkmaktadır.

Miyokard enfarktüsünü takiben ZOPROTEC 'ün erken kullanımından kaynaklanan klinik etki, angiotensin II'nin plazma düzeylerinin düşmesi (böylece infarkt hastasının

prognozunu olumsuz olarak etkileyecek ventriküler remodelling prosesi sınırlanır) ve vazodilatör bileşiklerin (prostaglandinler-kinin sistemi) plazma/doku konsantrasyonlarında bir artış gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir.

Trombolitik tedavi görmemiş anterior miyokard enfarktüsli 1556 hastada Zofenopril'in randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışması yapılmıştır. Tedavi 24 saat içerisinde başlamış ve 6 hafta sürmüştür. Zofenopril ile tedavi görmüş hastalarda (zofenopril %7.1, plasebo %10.6) primer kombine dönüm-noktası (6 haftadaki şiddetli kalp yetmezliği ve/veya ölüm) azalmıştır. Sağkalım oranı ZOPROTEC grubunda bir yıla kadar artmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Aktif inhibitör, tiyo-ester hidrolizinden sonuçlanan serbest sülfidril bileşiği zofenoprilat olduğundan zofenopril kalsiyum bir ön-ilaçtır.

Emilim:

Zofenopril kalsiyum oral yoldan hızla ve tam olarak absorbe edilir ve hemen tamamen zofenoprilata dönüştürülür. Zofenoprilat, ZOPROTEC'in oral bir dozunu takiben 1.5 saat sonra pik kan düzeylerine ulaşır. Zofenopril kalsiyumun 10-80 mg doz aralığında tek doz kinetiği lineerdir ve 3 hafta boyunca 15-60 mg zofenopril kalsiyum uygulamasından sonra bir birikme oluşmamıştır. Gastrointestinal kanalda yiyecek bulunması absorpsiyon miktarını değil fakat hızı azaltır ve zofenoprilatın EAA'ları açlık ve tokluk durumlarında hemen hemen aynıdır.

Dağılım:

Zofenopril kalsiyumun radyoşaretli bir dozundan sonra ex-vivo olarak ölçülen dolaşımdaki radyoaktivitenin yaklaşık % 88'i plazma proteinlerine bağlıdır ve kararlı durum dağılım hacmi 96 litredir.

Biyotransformasyon:

Zofenopril kalsiyumun radyoşaretli bir dozundan sonra, insan idrarında idrar radyoaktivitesinin % 76'sına tekabül eden sekiz metabolit tanımlanmıştır. Ana metabolit zofenoprilat (% 22)'dir. Zofenoprilat daha sonra, glukuronid konjugasyonu (% 17), siklizasyon ve glukuronid konjugasyonu (% 13), sistein konjugasyonu (% 9) ve tiyol gruplarının S-metilasyonu (% 8) dahil çeşitli yollarla metabolize edilir. Zofenoprilatın yarı-ömrü 5.5 saat ve zofenopril kalsiyumun oral bir dozundan sonra toplam vücut klerensi 1300 ml/dak'dır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan radyoşaretli zofenoprilat idrar (% 76) ve feçesle (% 16) elimine edilirken, radyoşaretli zofenoprilatın oral bir dozundan sonra idrar ve feçeste saptanan radyoaktivite sırasıyla, % 69 ve % 26 olması dual bir eliminasyon yolu (böbrek ve karaciğer) olduğunu göstermektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Zofenopril doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda farmakokinetik:

Yaşlılarda, renal fonksiyonlar normal ise doz ayarlamasına gerek yoktur.

Renal fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik:

Radyoşaretli zofenopril kalsiyumun oral uygulamasından sonra ölçülen zofenoprilatın anahtar farmakokinetik parametrelerinin karşılaştırmasına dayanarak, hafif renal bozukluğu (kreatinin klerensi >45 ile <90 ml/dak) olan hastalar zofenopril vücuttan normal bireyler (kreatinin klerensi >90 ml/dak) ile aynı hızda elimine etmektedir.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 7-44 ml / dak) olan hastalarda eliminasyon hızı normallere göre % 50 azalmaktadır. Bu durum, bu hastalara ZOPROTEC'in mutad başlama dozunun yarısının verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizdeki böbrek hastalığının son evresindeki hastalarda eliminasyon hızı normalin % 25'ine düşmüştür. Bu durum, bu hastalara ZOPROTEC'in mutad başlama dozunun ¼'ünün verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik:

Radyoşaretli zofenopril kalsiyumun tek dozlarının verildiği hafif ve orta hepatik disfonksiyonlu hastalarda, zofenoprilat için C_{maks} ve T_{maks} değerleri normal bireylerdekiyle aynıdır. Ancak, sirozlu hastalarda EAA değerleri normal bireyler için elde edilenin iki katıdır. Bu durum, hafif ve orta hepatik disfonksiyonlu hastalar için ZOPROTEC'in başlama dozunun, normal hepatik fonksiyonlu hastalarınkinin yarısı olması gerektiğini göstermektedir.

Şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda zofenopril ve zofenoprilatın farmakokinetik verileri olmadığından zofenopril bu hastalarda kontrendikedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üç memeli türünde yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında tedaviye bağlı etkilerin çoğu ADE inhibitörleri için genellikle bildirilen etkilerdir. Bu değişiklikler arasında, önerilen maksimum insan dozunun çok üstündeki doz düzeylerinde oluşan eritrositik parametrelerde düşme, serum üre azotunda artma, kalp ağırlığında azalma ve jukstaklomerüler hücrelerinin hiperplazisi bulunmaktadır. Köpekte yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, yüksek doz düzeylerinde türe-spesifik immünolojik kan diskrazileri oluşmuştur.

Maymunlarda yapılan 1 yıllık tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında sitokrom P450 enzim aktivitesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında, zofenopril doz bağımlı olarak yavrularda büyüme hızında azalma ve F1 jenerasyonda 90 ve 270 mg/kg doz düzeylerinde nefrotoksisite ve postnatal canlı kalmada da azalma oluşturmuştur. Gebelik sırasında zofenopril tedavisi

sıçan yavrularında fetal ve gelişme toksisitesine ve tavşanda embriyo- ve fetotoksisiteye neden olmuştur.
Genotoksisite çalışmaları zofenoprilin mutajenik veya klastojenik olmadığını göstermiştir.

Fare ve sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmaları karsinojenite ile ilgili bir kanıt elde edilmemiştir. Sadece fare çalışmalarında, klinik öneminin bilinmediği, testiküler atrofi insidansında bir artış olmuştur.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek :

Mikrokristal sellüloz
Laktoz monohidrat (69.4 mg)
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Kollaidal anhidr silika

Kaplama:

Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 400
Makrogol 6000

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Film kaplı tabletler blister (PVDC/ PVC/aluminyum blister) ambalaj içindedir.

ZOPROTEC 30 mg -28 film kaplı tablet/paket

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj atıklarının Kontrolü yönetmeliklerine" uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

UFSA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.
Davutpaşa Cad. No:12 (34010) Topkapı-İSTANBUL
Tel.: (212) 467 11 11
Faks: (212) 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

114/91

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.10.2003
Son yenileme tarihi: 15.10.2008

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ