

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zofecard 7,5 mg filmom obložene tablete

Zofecard 30 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zofecard 7,5 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 7,5 mg zofenoprilkalcija.

Zofecard 30 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 30 mg zofenoprilkalcija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Zofecard 7,5 mg filmom obložena tableta sadrži 17,35 mg laktoza hidrata.

Jedna Zofecard 30 mg filmom obložena tableta sadrži 69,4 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Zofecard 7,5 mg

Bijela, okrugla, filmom obložena tableta s ispupčenim površinama, promjera 5 mm.

Zofecard 30 mg

Bijela, ovalna, filmom obložena tableta s urezom na obje strane tablete. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Zofecard je indiciran za liječenje blage do umjerene esencijalne hipertenzije.

Akutni infarkt miokarda

Zofecard je indiciran za liječenje koje treba početi unutar 24 sata od akutnog infarkta miokarda, s ili bez znakova i simptoma srčanog zatajenja, u bolesnika koji su hemodinamski stabilni i nisu primili trombolitičku terapiju.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Hipertenzija

Odrasli

Potrebu za titracijom doze treba odrediti mjerenjem krvnog tlaka neposredno prije iduće doze. Dozu treba povećavati u razmacima od po četiri tjedna.

Bolesnici bez deplecije volumena ili soli

Liječenje treba početi dozom od 15 mg jedanput na dan i titrirati je prema višim dozama dok se ne postigne optimalna kontrola krvnog tlaka.

Uobičajena djelotvorna doza je 30 mg jedanput na dan.

Maksimalna doza je 60 mg na dan, primijenjena jednokratno ili podijeljena u dvije doze.

U slučaju neprimjerena odgovora, mogu se dodati drugi antihipertenzivi, poput diuretika (vidjeti dijelove 4.3., 4.4., 4.5. i 5.1.).

Bolesnici u kojih se sumnja na depleciju volumena ili soli

Kod visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.) moguća je pojava hipotenzije nakon prve doze. Za uvođenje liječenja ACE inhibitorima nužno je nadoknaditi manjak soli i/ili volumena, prekinuti postojeću primjenu diuretika tijekom dva do tri dana prije početka ACE inhibicije, te početi dozom od 15 mg na dan. Ako to nije moguće, početna doza treba biti 7,5 mg/dan.

Bolesnike s visokim rizikom od teške akutne hipotenzije treba pomno motriti, po mogućnosti u bolnici, sve vrijeme dok se očekuje maksimalan učinak nakon primjene prve doze, te svaki put nakon povećanja doze ACE inhibitora i/ili diuretika. To vrijedi i za bolesnike s anginom pectoris ili cerebrovaskularnom bolesti kod kojih ekscesivna hipotenzija može rezultirati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim incidentom.

Oštećenje funkcije bubrega i dijaliza

Bolesnicima s hipertenzijom i blago smanjenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina > 45 ml/min) može se davati jednaka doza Zofecarda jednom na dan, kao i onima s urednom funkcijom bubrega.

Bolesnicima s umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 45 ml/min) treba davati pola terapijske doze Zofecarda. Režim doziranja jedanput na dan ne treba mijenjati.

Početna doza i režim doziranja Zofecarda kod bolesnika na dijalizi s hipertenzijom treba biti četvrtina doze koja se primjenjuje kod bolesnika s urednom funkcijom bubrega.

Nedavna klinička zapažanja pokazala su visoku incidenciju anafilaktičkih reakcija u bolesnika na ACE inhibitorima tijekom hemodijalize visokoprotocnim dijaliznim membranama, ili tijekom LDL afereze (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe

Starijim osobama s urednim klirensom kreatinina dozu ne treba prilagođavati.

Starijim osobama sa sniženim klirensom kreatinina (manjim od 45 ml/min) preporučuje se pola dnevne doze.

Klirens kreatinina može se izračunati iz vrijednosti serumskog kreatinina sljedećom formulom:

$$\text{Klirens kreatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{dob [godine]}) \times \text{težina (kg)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dl)} \times 72}$$

Ova metoda vrijedi za izračunavanje klirensa kreatinina za muškarce. Za žene se dobivena vrijednost mora množiti faktorom 0,85.

Oštećenje funkcije jetre

Za bolesnike s hipertenzijom i blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije, početna doza Zofecarda je pola doze za bolesnike s urednom funkcijom jetre.

Kod hipertenzivnih bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije Zofecard je kontraindiciran.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Zofecarda u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Stoga se njegova primjena ne preporučuje.

Akutni infarkt miokarda

Odrasli

Liječenje Zofecardom treba započeti unutar 24 sata nakon pojave simptoma akutnog infarkta miokarda i nastaviti tijekom šest tjedana.

Treba dozirati na sljedeći način:

prvi i drugi dan: 7,5 mg svakih 12 sati

treći i četvrti dan: 15 mg svakih 12 sati

od petog dana nadalje: 30 mg svakih 12 sati

U slučaju niskoga sistoličkoga krvnog tlaka (≤ 120 mm Hg) na početku liječenja ili tijekom prva tri dana nakon infarkta miokarda, dnevnu dozu ne treba povećavati. U slučaju hipotenzije (≤ 100 mm Hg), liječenje se može nastaviti dozom koja se prije pokazala podnošljivom. U slučaju teške hipotenzije (sistolički krvni tlak niži od 90 mm Hg pri dva uzastopna mjerenja u razmaku od najmanje jednog sata), treba prekinuti primjenu Zofecarda.

Nakon šest tjedana liječenja treba reevaluirati bolesnika i liječenje prekinuti u onih kod kojih nema znakova disfunkcije lijeve klijetke ili srčanog zatajenja. Ako su prisutni navedeni znakovi, liječenje se može nastaviti na dulji rok.

Bolesnici trebaju primati i prikladnu standardnu terapiju, poput nitrata, aspirina ili beta-blokatora.

Starije osobe

Zofecard treba davati oprezno bolesnicima s infarktom miokarda koji su stariji od 75 godina.

Oštećenje funkcije bubrega i dijaliza

Djelotvornost i sigurnost Zofecarda u bolesnika s infarktom miokarda koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju ili su na dijalizi nisu utvrđene. Stoga Zofecard ne treba primjenjivati kod tih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost Zofecarda u bolesnika s infarktom miokarda koji imaju oštećenje jetrene funkcije nisu utvrđene. Stoga Zofecard ne treba primjenjivati kod tih bolesnika.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Zofecard se može uzimati prije, tijekom ili nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na zofenopril, drugi ACE inhibitor ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Anamneza angioneurotskog edema, povezana s prijašnjim uzimanjem ACE inhibitora.
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje Zofecardom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4. i 4.5.).
- Nasljedni/idiopatski angioneurotski edem.
- Teško oštećenje jetrene funkcije.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).
- Žene u reproduktivnoj dobi, osim ako su zaštićene djelotvornom kontracepcijom.
- Obostrana stenoza bubrežnih arterija ili jednostrana stenoza bubrežne arterije jedinog bubrega.

- Istodobna primjena Zofecarda s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija:

Kao i drugi ACE inhibitori, Zofecard može prouzročiti snažan pad krvnog tlaka, osobito nakon prve doze, iako se simptomatska hipotenzija rijetko javlja u bolesnika s nekompliciranom hipertenzijom.

Veća je vjerojatnost da se javi u bolesnika sa deplecijom volumena ili elektrolita, kao posljedicom liječenja diureticima, te u slučaju dijete sa smanjenim unosom soli, dijalize, proljeva te povraćanja, ili u bolesnika s teškom, renin-ovisnom hipertenzijom (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

U bolesnika sa srčanim zatajenjem, s ili bez pridružene bubrežne insuficijencije, primijećena je simptomatska hipotenzija. Ona je vjerojatnija u bolesnika s težim stupnjevima srčanog zatajenja, što se očituje primjenom viših doza diuretika Henleyeve petlje, hiponatremijom ili funkcionalnim oštećenjem bubrega. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije terapiju treba početi pod pažljivim liječničkim nadzorom, po mogućnosti u bolnici, niskim dozama i pomnom titracijom.

Liječenje diureticima, ako je moguće, treba privremeno prekinuti pri uvođenju Zofecarda.

To se odnosi i na bolesnike s anginom pectoris ili cerebrovaskularnom bolešću, u kojih bi zbog pretjerana sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident.

Pojavi li se hipotenzija, bolesnika treba smjestiti u ležeći položaj. Može biti potrebna nadoknada volumena intravenskom primjenom fiziološke otopine. Pojava hipotenzije nakon početne doze ne isključuje daljnje pomno titriranje doze, nakon uspješne sanacije stanja.

U nekih bolesnika sa srčanim zatajenjem koji imaju normalan ili nizak krvni tlak, Zofecard može izazvati dodatno sniženje sistemskoga krvnog tlaka. Taj se učinak može predvidjeti i obično nije razlog za prestanak uzimanja lijeka. Postane li hipotenzija simptomatska, može biti potrebno smanjenje doze ili prestanak uzimanja Zofecarda.

Hipotenzija pri akutnom infarktu miokarda:

Liječenje Zofecardom ne smije se započeti uz liječenje vazodilatatorom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda ako postoji rizik od dodatne ozbiljne hemodinamske kompromitacije. To su bolesnici sa sistoličkim krvnim tlakom $< 100 \text{ mm Hg}$ ili s kardiogenim šokom. Liječenje Zofecardom u bolesnika s akutnim infarktom miokarda može dovesti do teške hipotenzije. U slučaju perzistirajuće hipotenzije (sistolički krvni tlak $< 90 \text{ mm Hg}$ tijekom jednog sata), treba prekinuti primjenu Zofecarda. U bolesnika s teškim srčanim zatajenjem nakon akutnog infarkta miokarda Zofecard treba primijeniti samo ako su hemodinamski stabilni.

Bolesnici s infarktom miokarda i oštećenom funkcijom jetre:

Djelotvornost i sigurnost Zofecarda u bolesnika s infarktom miokarda koji imaju oštećenje jetrene funkcije nisu utvrđene. Stoga se ne treba primjenjivati u tih bolesnika.

Starije osobe:

Zofecard treba davati oprezno bolesnicima s infarktom miokarda starijima od 75 godina.

Renovaskularna hipertenzija:

Rizik od teške hipotenzije i insuficijencije bubrega povećava se ako se ACE inhibitori daju bolesnicima s renovaskularnom hipertenzijom i otprije prisutnom bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili stenozom arterije jedinog bubrega. Tome može dodatno pridonijeti liječenje diureticima. Gubitak funkcije bubrega može se dogoditi i u slučaju samo blagih promjena serumskog kreatinina, čak i u bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije. Ocijeni li se da je to apsolutno nužno, liječenje Zofecardom treba početi u bolnici pod pažljivim liječničkim nadzorom, malim dozama i pomnim titriranjem doze. Pri uvođenju Zofecarda primjenu diuretika treba privremeno prekinuti te pomno pratiti bubrežnu funkciju tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega:

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom trebaju uzimati Zofecard s oprezom, jer njima trebaju niže doze. Tijekom liječenja treba na primjereni način pažljivo pratiti bubrežnu funkciju. Prijavljeno je zatajenje bubrega povezano s ACE inhibitorima, uglavnom u bolesnika s teškim srčanim zatajenjem ili bubrežnom bolešću u podlozi, uključujući stenozu bubrežne arterije. U nekih su se bolesnika bez očigledne, preegzistentne bolesti bubrega, povećale koncentracije ureje i kreatinina u krvi, osobito kad se istodobno davao diuretik. Može biti potrebno snižavanje doze ACE inhibitora i/ili obustava primjene diuretika. Preporučuje se pomno praćenje bubrežne funkcije tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja.

Djelotvornost i sigurnost Zofecarda kod bolesnika s infarktom miokarda koji imaju bubrežno oštećenje nije utvrđena. Stoga se Zofecard ne treba uzimati ako je uz infarkt miokarda prisutno i bubrežno oštećenje [serumski kreatinin $\geq 2,1$ mg/dl ($\geq 185,64$ μ mol/l) i proteinurija ≥ 500 mg/dan].

Bolesnici na dijalizi:

Bolesnici koji su na dijalizi visokoprotocnim poliakrilonitrilnim membranama (npr. AN 69) i liječe se ACE inhibitorima mogu doživjeti anafilaktičku reakciju, poput oticanja lica, valova vrućine, hipotenzije i dispneje, unutar nekoliko minuta nakon početka hemodijalize. Preporučuje se uporaba drugog tipa dijalizne membrane ili drugog antihipertenziva.

Djelotvornost i sigurnost Zofecarda kod bolesnika s infarktom miokarda koji su na dijalizi nisu ustanovljene. Stoga se ne treba koristiti kod takvih bolesnika.

Bolesnici na LDL aferezi:

Bolesnici liječeni ACE inhibitorom tijekom LDL afereze dekstran sulfatom mogu imati anafilaktičke reakcije slične kao kod bolesnika koji su na dijalizi visokoprotocnim membranama (vidjeti u gornjem tekstu). Tim se bolesnicima preporučuje primjena antihipertenziva iz druge skupine.

Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije ili nakon ugriza insekata:

U rijetkim slučajevima, bolesnici koji su uzimali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije na otrov opnokrilaca (npr. *Hymenoptera*) ili nakon ugriza insekata imali su po život opasne anafilaktičke reakcije. U istih bolesnika te se reakcije mogu izbjeći ako se privremeno prekine primjena ACE inhibitora, ali se opetovano javljaju nakon ponovnog, nesmotrenog uzimanja lijeka. Stoga, nužan je oprez kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima koji su podvrgnuti postupcima desenzibilizacije.

Transplantacija bubrega:

Ne postoje iskustva s davanjem Zofecarda bolesnicima kojima je nedavno presađen bubreg. Stoga se ne preporučuje primjena kod primatelja transplantiranog bubrega.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim aldosteronizmom uglavnom neće reagirati na antihipertenzivne lijekove koji inhibiraju renin-angiotenzinski sustav. Stoga se ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Preosjetljivost/angioedem:

U bolesnika liječenih ACE inhibitorima mogu se javiti angioedem lica, udova, usana, sluznica, jezika, glotisa i/ili grkljana, i to češće tijekom prvih tjedana liječenja. Međutim, u rijetkim slučajevima teški angioedem može se razviti nakon dugotrajna liječenja inhibitorom enzima konvertaze angiotenzina. Liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i zamijeniti lijekom iz druge skupine.

Angioedem koji zahvati jezik, glotis ili grkljan može biti fatalan. Treba pružiti hitnu pomoć, uključujući (no ne nužno ograničeno na) neodložnu supkutanu primjenu otopine adrenalina 1 : 1000 (0,3 do 0,5 ml) ili sporu intravensku infuziju adrenalina 1 mg/ml (koji treba razrijediti prema uputi), uz pažljivo praćenje EKG-a i krvnog tlaka. Bolesnika treba hospitalizirati i motriti tijekom najmanje 12 do 24 sata, te ga se ne smije otpustiti dok se ne povuku svi simptomi.

Čak i u slučajevima kad je edem bio ograničen samo na jezik, bez kompromitiranog disanja, može biti nužan nadzor, jer katkad liječenje antihistaminicima i kortikosteroidima nije dovoljno.

U ljudi crne rase koji primaju ACE inhibitore veća je incidencija angioedema nego u bolesnika druge boje kože.

Bolesnici koji u anamnezi imaju angioedem koji nije bio povezan s liječenjem ACE inhibitorima, mogu imati povećan rizik od pojave angioedema tijekom liječenja ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.3.).

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze Zofecarda. Liječenje Zofecardom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koja može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5.).

Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

Kašalj:

Tijekom liječenja Zofecardom može se pojaviti suhi i neproduktivan kašalj koji prestaje nakon prekida primjene Zofecarda. Pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja valja uzeti u obzir i onaj izazvan ACE inhibitorom.

Zatajenje jetre:

Liječenje ACE inhibitorima rijetko je bilo povezano sa sindromom koji je započeo kolestatskom žuticom, a napredovao je do fulminantne nekroze jetre i (ponekad) smrti. Mehanizam tog sindroma nije shvaćen. Bolesnici koji uzimaju ACE inhibitore, a kojima se pojavi žutica ili se značajno povećaju vrijednosti jetrenih enzima, odmah moraju prestati uzimati ACE inhibitore te biti odgovarajuće zbrinuti.

Kalij u serumu:

ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5.).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5. i 5.1.).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Operativni zahvati/anestezija:

Kod bolesnika podvrgnutih većim operativnim zahvatima ili tijekom anestezije, ACE inhibitori mogu izazvati hipotenziju ili čak hipotenzivni šok, zato što mogu inhibirati stvaranje angiotenzina II, do kojeg dolazi uslijed zbog kompenzacijske sekrecije renina. Ako nije moguće izbjeći primjenu ACE inhibitora, treba pomno pratiti intravaskularni volumen i volumen plazme.

Aortna ili mitralna stenoza / hipertrofična kardiomiopatija:

ACE inhibitore treba oprezno davati bolesnicima s mitralnom stenozom i opstrukcijom izgonskog trakta lijeve klijetke, a izbjegavati ih u slučajevima kardiogenog šoka i hemodinamički značajne opstrukcije.

Neutropenija / agranulocitoza:

U bolesnika koji primaju ACE inhibitore prijavljene su neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija. Čini se da je rizik od pojave neutropenije ovisan o dozi i vrsti lijeka, te o kliničkom statusu bolesnika. Rijetko se viđa kod bolesnika bez komplikacija, ali se može pojaviti u bolesnika s određenim stupnjem bubrežnog oštećenja, osobito kad je ono povezano s bolestima vezivnog tkiva, npr. sustavnim eritemskim lupusom ili sklerodermom, s primjenom imunosupresiva, alopurinola ili prokainamida, ili s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika. U nekih bolesnika razvile su se ozbiljne infekcije, koje u nekoliko slučajeva nisu reagirale na intenzivnu terapiju antibioticima.

Daje li se zofenopril ovakvim bolesnicima, savjetuje se određivanje broja leukocita i diferencijalne krvne slike prije početka liječenja, svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja zofenoprilom, a nakon toga povremeno. Tijekom liječenja sve bolesnike treba uputiti da prijave svaki znak infekcije (npr. grlobolju, vrućicu), pri čemu se treba napraviti diferencijalna krvna slika. Potrebno je prekinuti uzimanje zofenoprila, i bilo kojeg drugog popratnog lijeka (vidjeti dio 4.5.), utvrdi li se neutropenija (broj neutrofila manji od $1000/\text{mm}^3$) ili se posumnja na nju.

Neutropenija/agranulocitoza je reverzibilna nakon prekidanja primjene ACE inhibitora.

Psorijaza:

Bolesnici s psorijazom trebaju uzimati ACE inhibitore s oprezom.

Proteinurija:

Proteinurija se može javiti osobito u bolesnika s postojećim oštećenjem bubrežne funkcije i kod kojih se primjenjuju relativno visoke doze ACE inhibitora. U bolesnika s otprije prisutnom bubrežnom bolešću treba odrediti proteine u urinu (test-trakom u prvom jutarnjem uzorku urina) prije početka liječenja, a zatim povremeno.

Bolesnici s dijabetesom:

U bolesnika s dijabetesom koji su već primali oralne antidijabetike ili inzulin, treba pomno pratiti razine glukoze tijekom prvog mjeseca liječenja ACE inhibitorom (vidjeti dio 4.5.).

Litij:

Kombinacija litija i Zofecarda općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5.).

Etničke razlike:

Kao i ostali inhibitori enzima konvertaze angiotenzina, zofenopril može biti slabije djelotvoran u snižavanju krvnog tlaka u bolesnika crne rase, u odnosu na bolesnike drugih rasa. Inhibitori enzima konvertaze angiotenzina imaju veću učestalost angioedema u bolesnika crne rase, u odnosu na bolesnike drugih rasa.

Trudnoća:

Liječenje ACE inhibitorima ne bi trebalo započinjati tijekom trudnoće. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorom ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivima, s utvrđenim profilom neškodljivosti u trudnoći. Kad se potvrdi trudnoća, potrebno je odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te ako je prikladno, uvesti drugu terapiju (vidjeti dijelove 4.3. i 4.6.).

Ovaj lijek sadržava laktozu.

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4.).

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih zofenoprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povišati vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se zofenopril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povišuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija zofenoprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

ACE inhibitori, blokatori angiotenzin II receptora ili aliskiren

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3., 4.4. i 5.1.).

Istodobna primjena pri kojoj je nužan oprez

Diuretici (tiazidi ili diuretici Henleyeve petlje)

Prethodno uzimanje visokih doza diuretika može dovesti do volumne deplecije i rizika od hipotenzije pri uvođenju zofenoprila (vidjeti dio 4.4.). Hipotenzivni učinci mogu se smanjiti prekidom uzimanja diuretika, povećanjem volumena ili unosa soli, te započinjanjem liječenja malim dozama zofenoprila.

Litij

Pri istodobnoj primjeni litija i ACE inhibitora prijavljen je reverzibilan porast serumske koncentracije litija i njegova toksičnost. Istodobna primjena tiazidnih diuretika i ACE inhibitora može povećati rizik od toksičnosti litija i povećati već prisutni rizik od litijeve toksičnosti izazvan ACE inhibitorom. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena Zofecarda i litija, ali ako je ta kombinacija nužna, treba pomno pratiti razinu serumskog litija.

Soli zlata

U bolesnika koji primaju ACE inhibitore češće su prijavljene nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije, uključujući valove vrućine, mučninu, omaglicu i hipotenziju koja može biti vrlo teška) nakon injekcija zlata (npr. natrijeva aurotiomalata).

Anestetici

ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno djelovanje određenih anestetika.

Narkotici / triciklički antidepressivi / antipsihotici / barbiturati

Može nastupiti posturalna hipotenzija.

Drugi antihipertenzivi (npr. beta-blokatori, alfa-blokatori, antagonisti kalcija)

Mogu imati dodatno ili pojačano hipotenzivno djelovanje. Nitroglicerina, druge nitrata ili druge vazodilatatore treba primjenjivati uz oprez.

Cimetidin

Može povećati rizik hipotenzivnog djelovanja.

Ciklosporin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Heparin

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

Alopurinol, prokainamid, citostatici i imunosupresivi

Povećan je rizik nastajanja reakcija preosjetljivosti kad se istodobno uzimaju ACE inhibitori. Pri istodobnoj primjeni s ACE inhibitorima može se povećati rizik nastanka leukopenije.

Antidiabetici

U rijetkim slučajevima, u dijabetičara ACE inhibitori mogu pojačati učinak inzulina i peroralnih antidiabetika (poput sulfonilureje) na sniženje glukoze u krvi. U tim slučajevima može biti potrebno smanjenje doze antidiabetika tijekom njihove istodobne primjene s ACE inhibitorima.

Hemodijaliza visokoprotocnim membranama

Pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora, povećan je rizik od anafilaktičkih reakcija.

Sistemi kortikosteroidi

Pri istodobnoj primjeni s ACE inhibitorima može se povećati rizik nastanka leukopenije.

O čemu treba voditi računa pri istodobnoj primjeni

Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu $\geq 3g/dan$)

Primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) može smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora. Uz to, opisan je aditivni učinak nesteroidnih protuupalnih lijekova i ACE inhibitora na porast serumskog kalija, a bubrežna funkcija može oslabjeti. Ti su učinci obično reverzibilni, a pojavljuju se osobito u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. U rijetkim slučajevima moguće je akutno zatajenje bubrega, osobito u bolesnika s kompromitiranom bubrežnom funkcijom, poput onih starijih ili dehidriranih.

Antacidi

Smanjuju bioraspoloživost ACE inhibitora.

Simptomimetici

Mogu smanjiti antihipertenzivno djelovanje ACE inhibitora; bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se potvrdilo da je postignut željeni učinak.

Hrana

Može smanjiti brzinu, ali ne i opseg apsorpcije zofenoprilkalcija.

Dodatne informacije

Nema izravnih kliničkih podataka o interakciji zofenoprila s drugim lijekovima koji se metaboliziraju CYP enzimima. Međutim, metabolička ispitivanja zofenoprila *in vitro* nisu pokazala potencijalne interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju CYP enzimima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Epidemiološki dokazi glede rizika od teratogeneze nakon izlaganja ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu konkluzivni. Međutim, blago povećanje rizika se ne može isključiti. Osim ako se nastavak liječenja ACE inhibitorima ne smatra nužnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na liječenje drugim antihipertenzivnim lijekovima s utvrđenim profilom sigurnosti za primjenu u trudnoći. Kad se potvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te, ako je primjereno, započeti liječenje drugim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitorima tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće u ljudi dovodi do toksičnog učinka na plod (smanjena bubrežna funkcija, oligohidramnion, zastoje u okoštavanju lubanje) i na novorođenče (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (vidjeti dio 5.3.). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru od drugog tromjesečja trudnoće, preporučuje se ultrazvučna kontrola bubrežne funkcije i lubanje fetusa. Dojenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore moraju biti pomno nadzirane zbog moguće pojave hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Dojenje

Budući da nema podataka o primjeni Zofecarda tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena, te se daje prednost drugim lijekovima s bolje utvrđenim profilom sigurnosti za primjenu tijekom dojenja, osobito ako je riječ o novorođenčetu ili nedonoščetu.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije ispitivan utjecaj Zofecarda na sposobnost upravljanja vozilima. Pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima valja imati na umu da se katkad mogu pojaviti pospanost, omaglica i klonulost.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

U nastavku su navedene sve nuspojave prijavljene tijekom kliničke primjene Zofecarda. Razvrstane su prema organskim sustavima i prema učestalosti na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$, $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

MedDRA organski sustav	Nuspojave	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	često
	glavobolja	često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Krvožilni poremećaji	hipotenzija (vidjeti dio 4.4)	rijetko
	sinkopa	rijetko
Poremećaji dišnog sustava prsišta i sredoprsja	kašalj	često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	često
	povraćanje	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	manje često
	angioedem	rijetko
	pruritus	rijetko
	urtikarija	rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mišićni grčevi	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	često
	astenija	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalemija (vidjeti dijelove 4.4, 4.5)	rijetko

Niže navedene nuspojave povezane su s primjenom **ACE inhibitora**:

Poremećaji krvi i limfnog sustava

U nekih bolesnika mogu se pojaviti agranulocitoza i pancitopenija.
Zabilježena je hemolitička anemija u bolesnika s deficitom glukoza 6-fosfat dehidrogenaze.

Endokrini poremećaji

Nepoznato: neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo rijetko: hipoglikemija

Psihijatrijski poremećaji

Rijetko: depresija, promjene raspoloženja, poremećaji spavanja, konfuzno stanje.

Poremećaji živčanog sustava

Povremeno: parestezije, disgeuzija, poremećaj ravnoteže.

Poremećaji oka

Rijetko: zamagljen vid.

Poremećaji uha i labirinta

Rijetko: tinitus.

Srčani poremećaji

Prijavljeni su pojedinačni slučajevi tahikardije, aritmija, angine pectoris i infarkta miokarda koji su povezani s hipotenzijom pri uzimanju ACE inhibitora.

Krvožilni poremećaji

Nakon početka liječenja ili povećavanja doze zabilježena je teška hipotenzija. Ovo se događa osobito u određenim rizičnim skupinama (vidjeti dio 4.4.). S hipotenzijom su povezani simptomi poput omaglice, osjećaja slabosti, oslabljenog vida.

Rijetko se pojavljuje crvenilo uz osjećaj vrućine.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Rijetko su prijavljeni dispneja, sinusitis, rinitis, glositis, bronhitis i bronhospazam. U malobrojnoj skupini bolesnika ACE inhibitori su bili povezani s pojavom angioneurotskog edema koji zahvaća tkivo lica i orofarinksa. Angioneurotski edem koji je zahvatio gornje dijelove dišnog sustava u izoliranim je slučajevima doveo do fatalne opstrukcije dišnih putova.

Poremećaji probavnog sustava

Povremeno se mogu pojaviti abdominalna bol, dijareja, konstipacija i suha usta.

Opisani su pojedinačni slučajevi pankreatitisa i ileusa povezanih s ACE inhibitorima.

Vrlo rijetko: angioedem tankog crijeva.

Poremećaji jetre i žuči

Opisani su pojedinačni slučajevi kolestatske žutice i hepatitisa, povezanih s ACE inhibitorima.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno se mogu pojaviti alergijske i reakcije preosjetljivosti, poput multififormnog eritema, Stevens-Johnsonova sindroma, toksične epidermalne nekrolize, osipa nalik na psorijazu, alopecije.

To može biti praćeno vrućicom, mialgijom, artralgijom, eozinofilijom i/ili povišenim titrom antinuklearnih antitijela (ANA).

Rijetko se pojavljuje hiperhidroza.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Povremeno se može pojaviti mialgija.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Može se pojaviti ili pogoršati insuficijencija bubrega. Prijavljeno je akutno bubrežno zatajenje (vidjeti dio 4.4.).

Rijetko se pojavljuju poremećaji mokrenja.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Rijetko: erektilna disfunkcija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko: periferni edem i bol u prsištu.

Pretrage

Moguć je porast ureje i kreatinina u krvi, koji je reverzibilan nakon prekida uzimanja lijeka, osobito uz postojeću insuficijenciju bubrega, teško srčano zatajenje i renovaskularnu hipertenziju.

U nekoliko je bolesnika prijavljen sniženi hemoglobin, hematokrit, te broj trombocita i leukocita.

Prijavljen je i porast razina jetrenih enzima i bilirubina.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi predoziranja su teška hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, poremećaji elektrolita i bubrežno zatajenje.

Liječenje je simptomatsko i potpuno. Nakon predoziranja bolesnike treba pomno motriti, po mogućnosti u jedinici intenzivne skrbi. Često treba provjeravati razine serumskih elektrolita i kreatinina. Liječenje ovisi o naravi i težini simptoma. Ako je lijek uzet nedavno, mogu se poduzeti mjere za sprječavanje apsorpcije, poput ispiranja želuca i primjene adsorbensa i natrijeva sulfata. Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u šok položaj te razmotriti upotrebu volumnih ekspandera i/ili angiotenzina II. Bradikardiju i jake vagalne reakcije treba liječiti atropinom. Može se razmotriti ugradnja srčanog stimulatora. ACE inhibitori mogu biti uklonjeni iz cirkulacije hemodijalizom. Treba izbjegavati primjenu visokoprotlačnih poliakrilonitrilnih membrana.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav; ACE inhibitori, čisti, ATK oznaka: C09AA15.

Mehanizam djelovanja

Smatra se da do povoljnog učinka Zofecarda na hipertenziju i akutni infarkt miokarda dolazi ponajprije zahvaljujući supresiji sustava renin-angiotenzin-aldosteron u plazmi. Inhibicijom ACE (Ki 0,4 nM u plućima kunića za argininsku sol zofenoprilata) snižava se razina angiotenzina II u plazmi, što dovodi do slabije vazopresorne aktivnosti i smanjenog lučenja aldosterona. Iako je smanjenje aldosterona malo, moguće je blago povišenje koncentracije kalija zajedno sa gubitkom natrija i tekućine. Izostankom mehanizma negativne povratne sprege kojom angiotenzin II djeluje na oslobađanje renina, pojačava se aktivnost renina u plazmi. Aktivnost ACE u plazmi smanji se, redom, za 53,4% i 74,4% 24 sata nakon primjene jednokratne doze od 30 mg, odnosno 60 mg zofenoprilkalcija.

Zbog inhibicije ACE pojača se aktivnost lokalnog i sistemskog kalikrein-kinin sustava što pridonosi perifernoj vazodilataciji aktiviranjem prostaglandinskog sustava. Moguće je da je taj mehanizam uključen u hipotenzivno djelovanje zofenoprilkalcija i da je odgovoran za neke nuspojave.

Farmakodinamički učinci

Primjena Zofecarda u hipertenzivnih bolesnika podjednako snižava krvni tlak u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzatornog povećanja srčane frekvencije. Srednja sistemska vaskularna rezistencija pokazuje tendenciju smanjenja nakon primjene Zofecarda.

Za postizanje optimalna sniženja krvnog tlaka nekim će bolesnicima možda trebati nekoliko tjedana liječenja. Antihipertenzivno djelovanje održava se i tijekom dugotrajna liječenja.

Nagli prekid terapije nije bio povezan s naglim porastom krvnog tlaka. Zasad nema podataka o učincima Zofecarda na pobol i smrtnost bolesnika s hipertenzijom.

Premda su antihipertenzivni učinci dokazani u svih ispitivanih rasa, u bolesnika s hipertenzijom crne rase (obično populacija s hipertenzijom i niskim reninom) srednji odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima je slabiji. Ta razlika nestaje kad se doda diuretik.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički učinak koji se postiže ranim uzimanjem Zofecarda nakon infarkta miokarda, može biti povezan s mnogo čimbenika, poput sniženja razina angiotenzina II u plazmi (čime se ograničava proces ventrikulskog remodeliranja, koji može negativno utjecati na prognozu *quod vitam* u bolesnika s infarktom) i porasta koncentracija vazodilatacijskih tvari (sustav prostaglandini-kinin) u plazmi / tkivu.

Randomizirano, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje zofenoprila provedeno je kod 1556 bolesnika s infarktom prednje stijenke miokarda koji nisu primali trombolitičku terapiju. Liječenje je počelo unutar 24 sata i nastavljeno je tijekom 6 tjedana. U skupini koja je uzimala zofenopril smanjena je incidencija primarnog kombiniranog ishoda (teško zatajenje srca/ili smrt unutar 6 tjedana) (zofenopril 7,1%, placebo 10,6%). Nakon godine dana stopa preživljenja bila je veća u skupini koja je uzimala Zofecard.

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Zofenoprilkalcij je predlijek jer je djelatni inhibitor spoj sa slobodnom sulfhidrilnom skupinom zofenoprilat, koji nastaje hidrolizom tioestera.

Apsorpcija

Zofenoprilkalcij se brzo i potpuno apsorbira nakon peroralne primjene i gotovo se u potpunosti pretvara u zofenoprilat, koji vršnu koncentraciju u krvi postigne sat i pol nakon peroralnog uzimanja Zofecarda. Prisutnost hrane u probavnom sustavu smanjuje brzinu, ali ne i opseg apsorpcije, te su AUC zofenoprilata gotovo istovjetne natašte i nakon jela.

Distribucija

Oko 88% radioaktivnosti izmjerene *ex vivo* u krvnom optoku nakon primjene radioaktivnog zofenoprilkalcija bilo je vezano na proteine plazme, a volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosi 96 litara.

Biotransformacija

Nakon doze radioaktivnog zofenoprilkalcija u ljudskom je urinu nađeno osam metabolita koji su činili 76% radioaktivnosti izmjerene u urinu. Glavni metabolit je zofenoprilat (22%), koji se potom metabolizira kroz nekoliko metaboličkih putova, uključujući glukuronidnu konjugaciju (17%), ciklizaciju i glukuronidnu konjugaciju (13%), konjugaciju s cisteinom (9%) i S-metilaciju tiolne skupine (8%).

Eliminacija

Radioaktivni zofenoprilat primijenjen intravenski izlučuje se u urin (76%) i feces (16%), a nakon oralne doze zofenoprilkalcija izmjereno je 69% radioaktivnosti u urinu, odnosno 26% u fecesu, što pokazuje da postoje dva puta eliminacije (bubrezi i jetra). Poluvijek zofenoprilata je 5,5 sati, a ukupan klirens je 1300 ml/min nakon oralne primjene zofenoprilkalcija.

Linearnost/nelinearnost

Kinetika jednokratnih doza je linearna u doznom rasponu od 10 do 80 mg zofenoprilkalcija i nema nakupljanja nakon primjene 15-60 mg zofenoprilkalcija do 3 tjedna.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Farmakokinetika u starijih osoba

Starijima dozu ne treba prilagođavati ako je funkcija bubrega uredna.

Farmakokinetika pri disfunkciji bubrega

Usporedba ključnih farmakokinetičkih pokazatelja zofenoprilata, mjerenih nakon oralne primjene radioaktivnog zofenoprilkalcija, pokazala je da se zofenopril iz tijela bolesnika s blago oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >45 i <90 ml/min) eliminira jednakom brzinom kao i u onih s urednom funkcijom bubrega (klirens kreatinina > 90 ml/min).

U bolesnika s umjereno do teško oštećenom funkcijom bubrega (7- 44 ml/min), brzina eliminacije smanjena je na oko 50% one uredne. To pokazuje da tim bolesnicima treba davati pola uobičajene početne doze Zofecarda.

U bolesnika s bolešću bubrega u završnom stadiju, koji se podvrgavaju hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi, brzina eliminacije smanjena je na 25% normalne. To pokazuje da tim bolesnicima treba davati četvrtinu uobičajene početne doze Zofecarda.

Farmakokinetika pri disfunkciji jetre

U bolesnika s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre, koji su primili jednokratnu dozu radioaktivnog zofenoprilkalcija, vrijednosti C_{max} i T_{max} zofenoprilata bile su slične onima kod zdravih ispitanika. No, vrijednosti AUC-a u bolesnika s cirozom bile su otprilike dvostruko veće od onih u zdravih ispitanika, što pokazuje da početna doza Zofecarda za bolesnike s blagom do umjerenom disfunkcijom jetre treba biti polovica one za bolesnike s urednom funkcijom jetre.

Nema podataka o farmakokinetici zofenopрила ni zofenopрилата u bolesnika s teškom disfunkcijom jetre, pa je stoga zofenopрил u tih bolesnika kontraindiciran.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti opetovanih doza provedenima u tri vrste sisavaca, većina učinaka povezanih s lijekom bili su oni koji su već prijavljivani za ACE inhibitore. Među te se promjene ubrajaju smanjenje eritrocitnih parametara, porast ureje (BUN), smanjenje težine srca i hiperplazija jukstaglomerularnih stanica, koje su se javile pri dozama mnogo višim od maksimalne doze preporučene za ljude. U ispitivanju toksičnosti opetovanih doza u pasa pri visokim su se dozama javile imunološki uvjetovane krvne diskrazije specifične za vrstu.

U jednogodišnjem ispitivanju toksičnosti opetovanih oralnih doza u majmuna nisu zamijećene značajne promjene aktivnosti enzima citokroma P450.

U ispitivanjima reproduksijske toksičnosti zofenopрил je, ovisno o dozi, usporio rast mladunčadi, uzrokovao nefrotoksičnost i smanjio postnatalno preživljavanje pri dozama od 90 do 270 mg/kg u F1 generaciji. Primjena zofenopрила tijekom trudnoće izazvala je fetalnu i razvojnu toksičnost u mladunčadi štakora, te embriotoksičnost i fetotoksičnost u kunića, ali samo pri dozama koje su izazivale maternalnu toksičnost. Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da zofenopрил nema mutagena i klastogena svojstva.

U ispitivanjima kancerogenosti provedenima u miševa i štakora nije bilo znakova kancerogenosti. Povećana incidencija atrofije testisa zamijećena je samo u miševa, a klinički značaj tog nalaza nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična
laktoza hidrat
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
makrogol 400
makrogol 6000

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVDC/PVC/aluminij blister

Zofecard 7,5 mg: 28 (2 x 14) filmom obloženih tableta u PVDC/PVC/Al blisteru, u kutiji.

Zofecard 30 mg: 28 (2 x 14) filmom obloženih tableta PVDC/PVC/Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie Menarini Hrvatska d.o.o.

Horvatova 80/A

10020 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zofecard 7,5 mg filmom obložene tablete: HR-H-205304317

Zofecard 30 mg filmom obložene tablete: HR-H-039776321

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 28. rujan 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 09. svibanj 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2024.