

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Zofecard® 7,5 mg, филм-обложена таблета

Zofecard® 30 mg, филм-обложена таблета

INN: Зофеноприл

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Zofecard® 7,5 mg, филм-обложена таблета

Една Зофекард 7.5 mg филм-обложена таблета содржи 7,5 mg зофеноприл-калциум, што одговара на 7,2 mg зофеноприл

Ексципиенси со познато дејство

Една Зофекард 7.5 mg филм-обложена таблета содржи 17,35 mg лактоза монохидрат.

Zofecard® 30 mg, филм-обложена таблета

Една Зофекард 30 mg филм-обложена таблета содржи 30 mg зофеноприл-калциум, што одговара на 28,7 mg зофеноприл.

Ексципиенси со познато дејство

Една Зофекард 30 mg филм-обложена таблета содржи 69.4 mg лактоза монохидрат.

За целосната листа на ексципиенси, видете во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Zofecard® 7,5 mg, филм-обложена таблета

Зофекард 7.5 mg филм-обложена таблета: бела, округла, филм-обложена таблета со конвексни површини.

Zofecard® 30 mg, филм-обложена таблета

Зофекард 30 mg филм-обложена таблета: бела, долгнавеста филм-обложена таблета со делбена црта од обете страни. Таблетата може да се подели на еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Хипертензија

Зофекард е индициран за третман на блага до умерена есенцијална хипертензија.

Акутен инфаркт на миокардот

Зофекард е индициран во терапијата која се започнува во првите 24 часа кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот, со или без знаци и симптоми на срцева инсуфициенција, кои се хемодинамски стабилни и не примаат тромболитична терапија.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Хипертензија

Возрасни

Прилагодувањето треба да биде одредено според измерениот притисок непосредно пред следната доза. Дозата треба да се зголемува во интервал од 4 недели.

Пациенти кај кои не постои губиток на волумен или сол:

Терапијата треба да се започне со 15 mg еднаш дневно и дозата постепено да се зголемува со цел да се постигне оптимална контрола на крвниот притисок.

Вообичаената ефикасна дневна доза изнесува 30 mg еднаш дневно.

Максималната доза е 60 mg дневно и се употребува како единечна доза или поделена во две дози.

Во случај на несоодветен одговор кај пациентот, во терапијата може да се вклучат и други антихипертензивни лекови, како што се диуретиците. (видете во делот 4.3, 4.4, 4.5 и 5.1)

Кај пациенти кај кои постои сомневање за губење на волумен или сол:

По првата доза може да дојде до хипотензија кај високо ризичните пациенти (видете под 4.4). Отпочнувањето на терапијата со АКЕ инхибитори бара корекција на недостатокот на сол и / или волумен, прекин на постојната

терапија со диуретици два до три дена пред почетокот на употребата на АКЕ инхибиторите и почетна доза од 15 mg дневно. Доколку тоа не е можно, тогаш почетната доза треба да изнесува 7.5 mg дневно.

Пациентите со висок ризик од појава на тешка акутна хипотензија, треба да бидат внимателно следени, преферабилно во болнички услови, се додека се очекува максимален ефект по употребата на првата доза, како и при секое зголемување на дозата на АКЕ инхибитори и / или диуретици. Ова исто така се однесува и на пациенти со ангина пекторис или цереброваскуларни заболувања, каде прекумерната хипотензија може да резултира со инфаркт на миокардот или цереброваскуларен акцидент.

Ренално нарушување и дијализа:

Кај хипертензивните пациенти со благо бубрежно нарушување (клиренс на креатининот > 45 ml/мин), може да се употреби истата доза и еднодневниот режим на дозирање со лекот Зофекард како и кај пациентите со нормална бубрежна функција. Кај пациентите со умерено до тешко нарушување на бубрезите (клиренс на креатининот < 45 ml/мин), треба да се употребува половина од терапевската доза од лекот Зофекард и нема потреба од менување на еднодневниот режим на дозирање.

Почетната доза и режим на дозирање на лекот Зофекард за хипертензивните пациенти на дијализа треба да изнесува ¼ од дозата која се употребува кај пациентите со нормална бубрежна функција.

Неодамнешните клинички испитувања покажале дека постои висока инциденца на реакции налик на анафилактоидни реакции кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори во текот на хемодијализа со “high-flux” мембрани или во текот на ЛДЛ аферезата (видете под 4.4)

Повозрасни пациенти (над 65 години):

Кај повозрасните пациенти со нормален клиренс на креатининот не е потребно прилагодување на дозата.

Кај повозрасните пациенти со намален клиренс на креатининот (под 45 ml/мин) се препорачува половина од дневната доза.

Клиренсот на креатининот се пресметува со помош на вредноста на серумскиот креатинин по следната формула:

$$\text{Клиренс на креатининот (ml/мин)} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{телесна тежина (kg)}}{\text{серумски креатинин (mg/dl)} \times 72}$$

Оваа формула го покажува клиренсот на креатининот кај мажите. За пресметување кај жените, добиената вредност се множи со 0,85.

Хепатално нарушување:

Кај хипертензивните пациенти со благо до умерено нарушување на црниот дроб, почетната доза на лекот Зофекард изнесува половина од дозата за пациенти со нормална функција на црниот дроб.

Кај хипертензивните пациенти со тешко нарушување на црниот дроб, лекот Зофекард е контраиндициран.

Педијатриска популација:

Безбедноста или ефикасноста на употребата на лекот Зофекард кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст сеуште не е востановена. Од таа причина, неговата употреба кај овие старосни групи не се препорачува.

Акутен инфаркт на миокардот

Возрасни

Терапијата со лекот Зофекард треба да се започне во текот на 24 часа од првите симптоми на акутен инфаркт на миокардот и да се спроведува во период од 6 недели.

Дозирањето треба да оди по следниот режим:

Првиот и вториот ден: 7,5 mg на секои 12 часа

Третиот и четвртиот ден: 15 mg на секои 12 часа

Од петтиот ден понатака: 30 mg на секои 12 часа.

Дневната доза не треба да се зголемува во случај на низок систолен притисок (≤ 120 mmHg) на почетокот на терапијата или во текот на првите три дена од инфарктот на миокардот. Во случај на хипотензија (≤ 100 mmHg) терапијата може да се продолжи со дозата која пациентот претходно ја толерирал. Во случај на тешка хипотензија (систолниот крвен притисок е понизок од 90 mmHg, во две последователни мерења, во период од најмалку 1 час), терапијата со Зофекард треба да се прекине.

По 6 недели терапија, треба повторно да се процени состојбата на пациентот и терапијата да се прекине кај оние пациенти кои немаат знаци на дисфункција на левата комора или срцева инсуфициенција. Доколку овие знаци се присутни, терапијата треба да се продолжи во текот на подолг период.

Доколку е потребно, пациентите треба да примаат и стандардна терапија, како што е терапијата со нитрати, аспирин и β -блокатори.

Повозрасни пациенти (над 65 години):

Зофекард треба да се користи внимателно кај пациенти со инфаркт на миокардот кој имаат повеќе од 75 години.

Ренално нарушување и дијализа:

Не се востановени ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофекард кај пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои нарушување на бубрезите или се на дијализа. Затоа Зофекард не треба да се употребува во лекувањето на овие пациенти.

Хепатално нарушување

Не се востановени ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофекард кај пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои нарушување на црниот дроб. Затоа тој не треба да се употребува во лекувањето на овие пациенти.

Начин на употреба

Зофекард може да се употребува пред, во текот и по јадењето. Дозирањето мора да се прилагоди според одговорот на пациентот на терапијата.

4.3. Контраиндикации

- Пречувствителност на зофеноприл-калциум, на било кој друг АКЕ инхибитор или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1
- Ангионевротски едем во анамнезата предизвикан од претходна терапија со АКЕ инхибитори
- Истовремена употреба со терапија со сакубитрил/валсартан. Терапијата со зофекард не смее да се иницира порано од 36 часа по последната доза на сакубитрил/валсартан (види делови 4.4 и 4.5).
- Наследен / идиопатски ангионевротски едем
- Тешко хепатално нарушување
- Второ и трето тромесечие на бременост (видете во деловите 4.4 и 4.6)
- Жени во репродуктивниот период, освен во случај на употреба на ефикасна контрацепција
- Билатерална стеноза на реналната артерија или унилатерална стеноза на реналната артерија, при постоење на еден бубрег
- Истовремената употреба на Зофекард со лекови кои содржат алискирен е контраиндицирана кај пациенти со дијабетес мелитус или со ренално нарушување ($GFR < 60 \text{ ml/мин/1,73m}^2$) (видете во деловите 4.5 и 5.1).

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Хипотензија:

Како и другите АКЕ инхибитори, Зофекард може да предизвика значителен пад на крвниот притисок, особено по првата доза. Симптоматската хипотензија е ретка кај пациентите со некомплицувана хипертензија.

Оваа појава е поверојатно да се случи кај пациенти кај кои постои губиток на волуменот на течности и електролити при терапија со диуретици, диететска

редукција на сол, дијализа, дијареа или повраќање или кај оние кои имаат тешка ренин-зависна хипертензија (видете во деловите 4.5 и 4.8).

Симптоматска хипотензија е забележана кај пациенти со срцева инсуфициенција со или без придружена ренална инсуфициенција. Поверојатна е кај пациенти кои се со потежок степен на срцева инсуфициенција, а кои примаат големи дози на диуретици на јамка, кај оние со хипонатриемија или функционално бубрежно нарушување. Кај пациентите со зголемен ризик од хипотензија, терапијата треба да се започне под строг медицински надзор, најдобро во болница, со мали дози и внимателно прилагодување на дозата.

Доколку е можно, терапијата со диуретици треба привремено да се прекине при започнување на терапијата со Зофekarд.

Ова исто така се однесува и на пациенти со ангина пекторис или цереброваскуларно заболување, кај кои прекумерниот пад на крвниот притисок може да предизвика инфаркт на миокардот или цереброваскуларен акцидент.

Доколку се развие хипотензија, пациентот треба да се стави во лежечка положба. Може да се појави потреба од надокнада на течности преку интравенско давање на физиолошки раствор. Појавата на хипотензија по иницијалната доза не го исклучува понатамошното внимателно прилагодување на дозата на лекот.

Кај некои од пациентите со срцева инсуфициенција кои имаат нормален или низок крвен притисок, при употребата на Зофekarд може да дојде до дополнително системско намалување на крвниот притисок. Овој ефект е очекуван и вообичаено не е причина за прекин на терапијата. Доколку хипотензијата стане симптоматска, може да се појави потреба од намалување на дозата или прекин на терапијата со лекот Зофekarд.

Хипотензија кај акутен инфаркт на миокардот

Терапијата со лекот Зофekarд не смее на се почнува кај пациенти со акутен инфаркт на миокардот доколку постои ризик од дополнителна сериозна хемодинамичка депресија по третманот со вазодилататор. Тоа се пациенти со систолен крвен притисок < 100 mmHg или во кардиоген шок. Терапијата со лекот Зофekarд кај пациентите со акутен инфаркт на миокардот може да доведе до тешка хипотензија. Во случај на перзистентна хипотензија (систолен крвен притисок понизок од 90 mmHg подолго од 1 час), терапијата со Зофekarд треба да се прекине. Кај пациентите со тешка срцева инсуфициенција по акутен инфаркт на миокардот, Зофekarд треба да се примени само доколку пациентот е хемодинамички стабилен.

Пациенти со инфаркт на миокардот со нарушена функција на црниот дроб:

Не е востановена ефикасноста и безбедноста при употребата на лекот Зофekarд кај пациенти со инфаркт на миокардот кај кои постои нарушување на црниот дроб. Од таа причина тој не треба да се употребува за лекување на овие пациенти.

Повозрасни пациенти

Зофekarд треба да се употребува со посебно внимание кај пациенти со инфаркт на миокардот на возраст ≥ 75 години.

Пациенти со реноваскуларна хипертензија

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите кај пациенти со реноваскуларна хипертензија и веќе постоечка билатерална стеноза на бубрежната артерија или стеноза на бубрежната артерија во присуство на само еден бубрег, постои зголемен ризик од тешка хипотензија и бубрежна инсуфициенција. Терапијата со диуретици може да биде придружен фактор.

Губењето на бубрежната функција може да се манифестира и само со благи промени на серумскиот креатинин, дури и кај пациентите со унилатерална стеноза на бубрежната артерија. Доколку е апсолутно неопходна, терапијата со Зофekarд треба да се отпочне во болница, под строг надзор со мали дози и нивна внимателна адаптација. Терапијата со диуретици треба привремено да се прекине кога ќе се отпочне терапијата со Зофekarд и треба внимателно да се следи функцијата на бубрезите во текот на првите неколку недели од терапијата.

Пациенти со бубрежна инсуфициенција:

Зофekarд треба внимателно да се употребува кај пациентите со бубрежна инсуфициенција, бидејќи кај нив се потребни редуцирани дози. Во текот на терапијата треба да се врши внимателен мониторинг на бубрежната функција кога тоа се смета за соодветно. Забележани се случаи на појава на бубрежна инсуфициенција при употребата на АКЕ инхибиторите, главно кај пациенти со тешка срцева инсуфициенција или со веќе постоечки бубрежни заболувања, вклучувајќи и стеноза на бубрежната артерија. Кај некои пациенти без очиглено претходно постоечко бубрежно заболување дошло до пораст на концентрацијата на уреа и креатинин во крвта, особено при истовремена употреба на диуретик. Може да биде неопходно да се намали дозата на АКЕ инхибиторот и/или да се прекине терапијата со диуретикот. Се препорачува внимателен надзор на бубрежната функција во текот на првите неколку недели од терапијата.

Не е востановена ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофekarд кај пациенти со инфаркт на миокардот и бубрежно нарушување. Затоа Зофekarд не треба да се употребува кај пациенти со бубрежно нарушување (серумскиот креатинин $\geq 2,1$ mg/dl и протеинурија ≥ 500 mg/ден) и инфаркт на миокардот.

Пациенти на дијализа:

Пациентите на дијализа со “high-flux” полиакрилонитрилни мембрани (на пр. AN 69) и третирани со АКЕ инхибитори можат, во првите неколку минути од почетокот на хемодијализата, да пројават анафилактоидни реакции како што се отекување на лицето, црвенило, хипотензија и диспнеа. Се препорачува употреба на алтернативни мембрани или алтернативни антихипертензивни лекови.

Не е востановена ефикасноста и безбедноста на употребата на лекот Зофекард кај пациентите со инфаркт на миокардот кои се на дијализа. Затоа тој не треба да се употребува во лекувањето на овие пациенти.

Пациенти на ЛДЛ афереза:

Пациентите на терапија со АКЕ инхибитори кои се на ЛДЛ афереза со декстран-сулфат можат да пројават анафилактоидни реакции слични на оние кај пациентите на дијализа со “high-flux” полиакрилонитрилни мембрани (видете погоре). Кај овие пациенти се препорачува употреба на друга група антихипертензивни лекови.

Анафилактички реакции во текот на десензибилизација или по убод од инсект:

Ретко, пациентите кои се под терапија со АКЕ инхибитори во текот на терапијата на десензибилизација (на пр. пчелин отров) или по убод од инсект, можат да пројават анафилактоидни животозагрозувачки реакции. Ваквите реакции можат да се избегнат со привремено прекинување на терапијата со АКЕ инхибитори, но се враќаат во случај на повторно воведување на лекот. Поради тоа е потребно да се биде многу внимателен кај пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори, а поминуваат низ терапија на десензибилизација.

Трансплантација на бубрег:

Не постојат искуства кои се однесуваат на употребата на лекот Зофекард кај пациенти кај кои неодамна е извршена трансплантација на бубрег.

Примарен алдостеронизам:

Пациентите со примарен алдостеронизам генерално нема да реагираат на терапијата со антихипертензивни лекови кои делуваат преку инхибиција на ренин-ангиотензин системот. Поради тоа, употребата на овој лек не се препорачува.

Хиперсензитивност / Ангиоедем:

Кај пациентите кои се на АКЕ инхибитори, најчесто во текот на првите недели на терапијата може да дојде до појава на ангиоедем на лицето, екстремитетите, усните, мукозните мембрани, јазикот, глотисот и/или ларинксот. Во ретки случаи, може да дојде до појава на тежок ангиоедем по долготрајна терапија со

инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим. Употребата на АКЕ инхибиторите мора веднаш да се прекине и да се замени со терапија со лек кој припаѓа на друга група антихипертензивни.

Ангиоедемот кој го зафаќа јазикот, глотисот или ларинксот може да биде фатален. Веднаш треба да се примени ургентна терапија, која вклучува (но не е ограничена само на) субкутана употреба на раствор на адреналин 1:1000 (0,3 до 0,5 ml) или спора интравенска употреба на адреналин 1 mg/ml (се разблажува според упатството) со внимателен надзор на ЕКГ-то и крвниот притисок. Пациентот треба да биде хоспитализиран и опсервиран најмалку 12 до 24 часа и не треба да биде отпуштен се до потполното повлекување на симптомите.

Дури и во ситуација каде постои само оток на јазикот, без респираторен дистрес, пациентот треба да биде задржан и следен бидејќи третманот со антихистаминици и кортикостероиди може да не биде доволен.

Кај пациентите со црна боја на кожата АКЕ инхибиторите почесто предизвикуваат ангиоедем отколку кај останатите.

Пациентите со ангиоедем во анамнезата, кој не бил предизвикан од терапија на АКЕ инхибитори, може да се под поголем ризик од појава на ангиоедем додека употребуваат АКЕ инхибитори (видете во делот 4.3 Контраиндикации).

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана поради зголемениот ризик од ангиоедем. Третманот со сакубитрил/валсартан не смее да се започне порано од 36 часа по последната доза на Зофekarд. Третманот со Зофekarд не смее да се започне порано од 36 часа по последната доза на сакубитрил/валсартан (видете поглавја 4.3 и 4.5).

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од ангиоедем (на пр. отекување на дишните патишта или јазикот, со или без респираторно нарушување) (видете во делот 4.5). Потребна е претпазливост при започнување терапија со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин кај пациент кој веќе прима АКЕ инхибитор.

Кашлица:

Во текот на терапијата со лекот Зофekarд, може да се појави сува непродуктивна кашлица која исчезнува со прекин на терапијата со Зофekarд. Кашлицата предизвикана од АКЕ инхибиторите треба да се има во предвид при поставување на диференцијалната дијагноза на кашлицата.

Инсуфициенција на црниот дроб

АКЕ инхибиторите, во ретки случаи се доведуваат во врска со синдромот кој започнува со холестатска жолтица и напредува до некроза на црниот дроб и (понекогаш) до смрт. Механизмот на овој синдром сеуште не е јасен. Кај

пациентите кои се на терапија со АКЕ инхибитори, а добијат жолтица или пораст на ензимите на црниот дроб, треба да се исклучат АКЕ инхибиторите и да се вклучи соодветна терапија.

Серумски калиум:

АКЕ инхибиторите можат да предизвикаат појава на хиперкалиемија, бидејќи го инхибираат ослободувањето на алдостерон. Ефектот обично не е значаен кај пациенти со нормална бубрежна функција. Меѓутоа, кај пациенти со нарушена бубрежна функција и/или кај пациенти кои земаат додатоци на калиум (вклучувајќи замени за сол), диуретици кои штедат калиум, хепарин, триметоприм или ко-тримоксазол, исто така познати како триметоприм/сулфаметоксазол, а особено антагонисти на алдостерон или блокатори на рецепторите на ангиотензин, може да се појави хиперкалиемија. Диуретиците кои штедат калиум и блокаторите на ангиотензин-рецепторот треба да се користат со претпазливост кај пациенти кои примаат АКЕ инхибитори, а серумскиот калиум и бубрежната функција треба да се следат (видете во делот 4.5).

Двојна блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон системот (RAAS)

Постојат докази дека истовремената употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецептори на ангиотензин II или алискрен го зголемува ризикот од хипотензија, хиперкалиемија и намалена бубрежна функција (вклучително и акутна бубрежна инсуфициенција). Затоа, не се препорачува двојна блокада на RAAS преку комбинирана употреба на АСЕ-инхибитори, блокатори на рецептори на ангиотензин II или алискрен (видете во деловите 4.5 и 5.1).

Ако терапијата со двојна блокада се смета за апсолутно неопходна, таа треба да се спроведува само под специјалистички надзор и при подложеност на често и внимателно следење на бубрежната функција, електролитите и крвниот притисок.

АКЕ-инхибиторите и блокаторите на рецепторот на ангиотензин II не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

Хируршки процедури / Анестезија:

АКЕ инхибиторите можат да предизвикаат хипотензија или дури и хипотезивен шок кај пациентите во текот на поголема хируршка интервенција или во текот на анестезијата, со оглед на тоа што го блокираат формирањето на ангиотензинот II по компензаторното ослободувањето на ренинот. Доколку не е можно да се прекине терапијата со АКЕ инхибитори, треба внимателно да се следи интраваскуларниот волумен и волуменот на плазмата.

Аортна стеноза, стеноза на митралните залистоци/Хипертрофична кардиомиопатија:

АКЕ инхибиторите треба да се употребуваат со внимание кај пациентите со стеноза на митралните залистоци и со опструкција на одливот од левата комора.

Неутропенија/Агранулоцитоза:

Кај пациентите кои примаат АКЕ инхибитори, забележани се случаи на неутропенија/агранулоцитоза, тромбоцитопенија и анемија. Ризикот од неутропенија зависи од дозата и типот на лекот, како и од клиничката состојба на пациентот. Ретко се забележува кај некомплицуваните пациенти, но може да се појави кај оние со извесен степен на нарушување на бубрезите, особено доколку е придружен со колагенско васкуларно заболување, на пр. системски лупус ериматозус, склеродермија и кај терапија со имunosупресиви, терапија со алопуринол или прокаинамид или при комбинација на овие компликувачки фактори. Некои од овие пациенти развиле тешки инфекции кои во некои инстанци не респондирале на интензивната антибиотска терапија.

Доколку зофеноприл се употребува кај ваквите пациенти, се препорачува да се утврди бројот на бели крвни клетки и да се прави диференцијална крвна слика во однос на состојбата пред почетокот на терапијата, секои две недели во текот на првите три месеци од терапијата, а подоцна периодично. Пациентите треба да бидат предупредени да пријават било каков знак на инфекција во текот на терапијата (на пр. болка во грлото, грозница) при што треба да се направи тест на диференцијалната состојба на белите крвни клетки. Зофеноприл како и другата терапија која се употребува истовремено (видете во делот 4.5) треба да се прекине доколку се открие појава на неутропенија (помалку од $1000/mm^3$ неутрофили) или доколку има сомневање за нејзина појава.

Таа е реверзибилна по прекинот на употребата на АКЕ инхибиторот.

Псоријаза:

АКЕ инхибиторите мора да се употребуваат со посебно внимание кај пациентите со псоријаза.

Протеинурија:

Протеинуријата се појавува особено кај пациентите со постоечко нарушување на бубрежната функција, или при релативно големи дози на АКЕ инхибитори. На пациентите со претходно бубрежно заболување, треба да им се утврди нивото на протеини во урината (индикатор лентата треба да се натопи со првата утринска урина) пред терапијата и потоа периодично.

Пациенти со дијабетес:

Во текот на првиот месец од терапијата со АКЕ инхибитори (видете во делот 4.5) треба внимателно да се следи нивото на гликозата кај дијабетичарите кои се на терапија со орални антидијабетици или инсулин (видете во делот 4.5).

Литиум:

Генерално не се препорачува комбинација на Литиум и лекот Зофekarд (видете под 4.5)

Етнички разлики:

Како и останатите инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим, зофеноприл може да има помала ефикасност во поглед на намалувањето на крвниот притисок кај припадниците на црната раса, отколку кај останатите.

Кај пациентите со црна боја на кожата, инхибиторите на ангиотензин конвертирачкиот ензим почесто предизвикуваат ангиоедем отколку кај останатите пациенти.

Бременост:

АКЕ инхибиторите не треба да се воведуваат во текот на бременоста. Доколку терапијата со АКЕ инхибиторите не се смета за неопходна, пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на друга антихипертензивна терапија која има востановен добар безбедносен профил за употреба за време на бременост. Кога ќе се установи бременост, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и да се започне алтернативна терапија (видете во деловите 4.3 и 4.6).

Нетолеранција на некои од ексципиенсите:

Лекот содржи лактоза. Пациентите со ретка наследна нетолеранција на галактоза, дефицит на Lpp лактаза или малапсорпција на гликозна галактоза не треба да го употребуваат овој лек.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, што значи суштински е „без натриум“.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Лекови кои го зголемуваат ризикот од ангиоедем

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со сакубитрил/валсартан е контраиндицирана бидејќи тоа го зголемува ризикот од ангиоедем (види дел 4.3 и 4.4).

Истовремената употреба на АКЕ инхибитори со рацекадотрил, mTOR инхибитори (на пр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и вилдаглиптин може да доведе до зголемен ризик од ангиоедем (види дел 4.4).

Комбинации кои не се препорачуваат:

Диуретици кои штедат калиум и суплементи на калиум. кои содржат замени за сол или други агенси кои го зголемуваат серумскиот калиум

Иако серумскиот калиум обично останува во нормални граници, хиперкалемија може да се појави кај некои пациенти третирани со зофеноприл. Диуретиците кои штедат калиум, (на пр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), суплементи на калиум или супституенти на соли кои содржат калиум, можат да доведат до значителен пораст на серумскиот калиум. Исто така, треба да се внимава кога зофеноприл се администрира истовремено со други агенси кои го зголемуваат серумскиот калиум, како што се триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), бидејќи е познато дека триметоприм делува како диуретик кој штеди калиум како амилорид. Затоа, не се препорачува комбинација на зофеноприл со горенаведените лекови. Доколку е неопходна нивна истовремена употреба, треба да се употребуваат со внимание, со честа контрола на серумскиот калиум и ЕКГ, поради можната појава на хипокалиемија (видете во делот 4.4).

АКЕ-инхибитори, блокатори на рецепторот на ангиотензин II или алискирен:

Клиничките испитувања покажаа дека двојната блокада на ренин-ангиотензин-алдостерон-системот (РААС) преку комбинираната употреба на АКЕ-инхибитори, блокатори на рецептори на ангиотензин II или алискирен е поврзана со поголема фреквенција на несакани дејства како што се хипотензија, хиперкалемија и намалена бубрежна функција (вклучително и акутна бубрежна инсуфициенција) во споредба со употребата на единечен РААС агент (видете во деловите 4.3, 4.4 и 5.1).

Истовремена употреба која бара внимание

Диуретици (тиазидни или диуретици на јамка):

Претходниот третман со високи дози на диуретици може да резултира со губиток на волумен и ризик од хипотензија по започнувањето на терапијата со зофеноприл (видете во делот 4.4). Хипотензивно дејство може да се намали со укинување на диуретиците, зголемување на внесот на течности или сол или со започнување на терапијата со помали дози на зофеноприл.

Литиум: Забележано е реверзибилно зголемување на концентрацијата на серумскиот литиум, како и зголемување на неговата токсичност во текот на истовремената употреба на литиумот со АКЕ инхибитори, Истовремената употреба со тиазидни диуретици може уште повеќе да го зголеми ризикот од

токсичноста на литиумот, кој е во основа зголемен со употребата на АКЕ инхибиторите.

Од таа причина не е препорачлива истовремената употреба на лекот Зофекард и литиумот, а доколку истовремената употреба се покаже неопходна, потребно е внимателно следење на нивоата на серумскиот литиум.

Злато:

Нитроидна реакција (симптоми на вазодилатација кои вклучуваат црвенило на лицето, мачнина, вртоглавица и хипотензија, кои можат да бидат многу тешки) по употребата на инјекционо злато (како на пр. натриум ауротиомалат) е почесто забележана кај пациентите кои добиваат и АКЕ инхибитори.

Анестетици:

АКЕ инхибиторите можат да го засилат хипотензивното дејство на одредени анестетици.

Наркотици / Трициклични антидепресиви / Антипсихотици / Барбитурати:
Може да дојде до постурална хипотензија.

Останати антихипертензивни лекови (на пр. бета-блокатори, алфа-блокатори, калциумови антагонисти):

Со употребата на овие лекови може да дојде до додатен хипотензивен ефект или потенцијација. Потребно е внимание при истовремената употреба со нитроглицерин, останатите нитрати или вазодилататори.

Циметидин:

Може да го зголеми ризикот од хипотензивен ефект.

Циклоспорин:

При истовремена употреба на АКЕ инхибиторите со циклоспорин, може да дојде по појава на хиперкалемија. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Хепарин

При истовремена употреба на АКЕ инхибитори со хепарин може да дојде до појава на хиперкалемија. Се препорачува следење на серумскиот калиум.

Алопуринол, прокаинамид, цитостатици или имуносупресиви, системски кортикостероиди или прокаинамид:

Истовремената употреба со АКЕ инхибиторите го зголемува ризикот од хиперсензивна реакција. Истовремената употреба со АКЕ инхибитори може да доведе до зголемен ризик од леукопенија.

Антидијабетици:

Во ретки случаи АКЕ инхибиторите можат да го потенцираат хипогликемиското дејство на инсулинот и оралните антидијабетици како што е сулфонилуреата кај дијабетичарите. Во вакви случаи, може да се појави потреба од намалување на дозата на антидијабетикот додека трае истовремената употреба со АКЕ инхибиторот.

Хемодијализа со “high-flux” мембрани:

Истовремената употреба со АКЕ инхибитори го зголемува ризикот од анафилактични реакции.

Да се земе во предвид при паралелна употреба:

Нестероидните антиинфламаторни лекови (вклучувајќи ја и ацетилсалицилната киселина ≥ 3 г/ден):

Употребата на нестероидните антиинфламаторни лекови може да го редуцира антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите. Исто така, неведено е дека НСАИЛ и АКЕ инхибиторите покажуваат адитивно дејство на зголемување на серумскиот калиум, додека бубрежната функција може да се намали. Овие ефекти се, во принцип, реверзибилни, а се појавуваат кај пациенти со загрозувана бубрежна функција. Во ретки случаи може да се појави акутна бубрежна инсуфициенција, особено кај пациенти со загрозувана бубрежна функција, како што се повозрасните или дехидрираните пациенти.

Антациди:

Ја редуцира биорасположивоста на АКЕ инхибиторите.

Симпатомиметици:

Можат да го редуцираат антихипертензивното дејство на АКЕ инхибиторите: пациентите треба да бидат внимателно следени со цел да се потврди постигнувањето на саканите ефекти.

Храна:

Може да ја редуцира брзината, но не и степенот на ресорпција на зофеноприл-калциумот.

Дополнителни информации:

Не се расположиви директни клинички податоци за интеракциите на зофеноприл со другите лекови кои се метаболизираат преку CYP ензимите. *In vitro* метаболитичките студии со зофеноприл покажале дека нема потенцијални интеракции со лекот кој се метаболизира преку CYP ензимите.

4.6. Плодност, бременост и доење

Употребата на АКЕ инхибиторите не е препорачлива во текот на првото тромесечие од бременоста (видете под 4.4). Употребата на АКЕ инхибиторите е контраиндицирана во текот на второто и третото тромесечие од бременоста (видетете во деловите 4.3 и 4.4)

Доказите од епидемиолошките студии, кои го испитувале ризикот од тератогеност по терапијата со АКЕ инхибиторите во текот на првото тромесечие од бременоста, не се убедливи; меѓутоа мало зголемување на ризикот не може да се исклучи. Пациентките кои планираат бременост треба да се префрлат на алтернативна антихипертензивна терапија со докажано поволен безбедносен профил за употреба во бременоста, освен доколку продолжувањето на терапијата со АКЕ инхибитори не е неопходно. Кога ќе се востанови бременоста, терапијата со АКЕ инхибитори треба веднаш да се прекине и доколку е тоа соодветно, да се започне алтернативна терапија.

Познато е дека изложеноста на фетусот на АКЕ инхибитори, во текот на второто и третото тромесечие, има фетотоксично дејство (намалување на бубрежната функција, олигохидроамнион, деформитети на черепот) и покажува неонатална токсичност (бубрежна инсуфициенција, хипотензија, хиперкалиемија) (видете во делот 5.3). Кај пациентките кои се изложени на дејството на АКЕ инхибитор во текот на второто и третото тромесечие на бременоста, се препорачува да се направи ехо на бубрежната функција и на черепот. Новороденчињата, чии мајки земале АКЕ инхибитори, треба да бидат внимателно следени за појава на хипотензија (видете во деловите 4.3 и 4.4)

Доење

Со оглед дека нема информации за употребата на лекот Зофекард во текот на периодот на доење, неговата употреба во овој период не е препорачлива, туку се препорачува алтернативна терапија со подобар безбедносен профил во текот на периодот на доење, што особено се однесува на пациентки кои дојат новороденчиња или предвремено родени бебиња.

4.7. Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Нема студии за влијанието на лекот Зофекард врз способноста за возење и ракување со машини. При возење и ракување машини, треба да се има во предвид дека понекогаш може да се појави зашеметеност, вртоглавица или замор.

4.8. Несакани дејства

Табелирана листа на несакани дејства

Табелата подолу ги прикажува сите несакани дејства кои се забележани во текот на клиничката пракса кај пациентите третирани со лекот Зофекард. Наведени се според системот на органи и рангирани според фреквенцијата на појавување: многу чести ($\geq 1 / 10$); чести ($\geq 1 / 100, < 1 / 10$); невообичаени ($\geq 1 / 1,000, < 1 / 100$); ретки ($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$); многу ретки ($< 1 / 10,000$),

MedDRA класификација на систем на органи	Несакани дејства	Фреквенција
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица	Често
	Главоболка	Често
Респираторни, торакални и медијстички нарушувања	Кашлица	Чести
Гастроинтестинални нарушувања	Гадење	Често
	Повраќање	Често
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Осип	Невообичаено
	Ангиедем	Ретко
Мускуло-скелетни и нарушувања на сврзното ткиво	Мускулни грчеви	Невообичаено
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Замор	Често
	Астенија	Невообичаено

Забележани се следните несакани дејства во текот на терапијата со АКЕ инхибитори

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Кај мал број на пациенти може да се појави агранулоцитоза и панцитопенија.

Кај пациентите со дефицит на глукозо-6-фосфат дехидрогеназа забележана е хемолитична анемија.

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу ретко се појавува хипогликемија

Ендокрини нарушувања

Непознато, несоодветна секреција на антидиуретичен хормон.

Психијатриски нарушувања

Во ретки случаи забележана е депресија, промени на расположението, нарушување на сонот, состојба на конфузија.

Нарушувања на нервниот систем

Повремено се појавува парестезија, чувство на гадење, пореметување на рамнотежата.

Нарушувања на видот

Ретко се појавува замаглен вид.

Нарушување на центарот за рамнотежа и увото

Ретко: тинитус

Кардиолошки нарушувања

Забележани се индивидуални случаи на тахикардија, палпитации, аритмии, ангина пекторис, инфаркт на миокардот при употреба на АКЕ инхибитори придружено со хипотензија.

Васкуларни нарушувања

Забележана е појава на тешка хипотензија по започнувањето на терапијата или при зголемување на дозата. Ова е особено забележано кај одредени ризични групи (видете во делот 4.4). Поврзано со хипотензијата, можат да се појават симптоми како што се вртоглавица, чувство на слабост, ослабен вид, ретко со пореметување на свеста (синкопа). Ретко се јавува црвенило на лицето.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Ретко се забележани диспнеа, синуситис, ринитис, глоситис, бронхитис и бринхоспазам. Кај мал број пациенти, употребата на АКЕ инхибиторите предизвикала појава на ангинаевротски едем кој ги зафатил лицето и орофаренгиалното ткиво. Во изолирани случаеви на ангинаевротски едем кој ги има зафатено горните дишни патишта причинува и нивна фатална опструкција.

Гастроинтестинални нарушувања

Повремено може да дојде до појава на абдоменална болка, дијареа, констипација и сувост на устата.

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите, забележани се индивидуални случаи на панкреатитис и илеус. Многу ретко може да дојде до појава на ангиоедем на тенкото црево.

Хепатобилијарни нарушувања

Во текот на употребата на АКЕ инхибиторите, забележани се индивидуални случаи на холестазна жолтица и хепатитис.

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Повремено можат да се појават алергиски реакции и реакции на хиперсензитивност, како што се пруритис, уртикарија, ерутема мултиформа, Steven-Johnson-ов синдром, токсична некролиза на епидермот, ефлоресценција слична на псоријаза и алопеција.

Можат да бидат проследени со грозница, мијалгија, артралгија, еозинофилија и/или со зголемување на АНА-титарите.

Ретко се појавува хиперхидроза.

Нарушувања на мускулно-скелетното, сврзното и коскено ткиво

Повремено може да се јави мијалгија.

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем

Може да се појави или да дојде до засилување на бубрежната инсуфициенција. Забележана е појава на акутна бубрежна инсуфициенција (видете во делот 4.4).

Ретко може да дојде до појава на нарушувања на мокрењето.

Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките

Ретко се случува да дојде до еректилна дисфункција.

Општи нарушувања и реакции на местото на употреба

Многу ретко е забележана појава на периферни отоци и болка во градите.

Лабораториски испитувања

Може да дојде до пораст на уреата и креатининот во плазмата, што е реверзибилна појава која се повлекува по прекинот на терапијата, особено при

постоење на бубрежна инсуфициенција, тешка срцева инсуфициенција и реноваскуларна хипертензија.

Кај неколку пациенти пријавено е намалување на хемоглобинот, хематокритот, тромбоцитите и белите крвни зрнца.

Забележан е и пораст на вредностите на ензимите на црниот дроб и серумскиот билирубин.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот.

Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9. Предозирање

Симптомите на предозираност се тешка хипотензија, шок, ступор, брадикардија, нарушување на електролитите и бубрежна инсуфициенција.

По проголтување на преголема доза, пациентот треба да се држи под строг надзор, најдобро на одделението за интензивна нега. Треба често да се контролираат серумските електролити и креатининот. Тераписките мерки зависат од природата и тежината на симптомите. Во случај да не поминало многу време од ингестијата, можат да се применат мерки за превенција на ресорпцијата, како што се гастричната лаважа и употребата на адсорбенти и натриум сулфат. Доколку дојде до хипотензија, пациентот треба да се постави во положба како при шок и да се разгледа употребата на експандери на волуменот и/или терапија со ангиотензин II. Брадикардијата и екстензивната вагусна реакција треба да се третираат со атропин. Може да се земе во предвид употребата на пес мејкер. АКЕ инхибиторите можат да се отстранат од циркулацијата со примена на хемодијализа. Треба да се избегнуваат “high-flux” полиакрилонитрилните мембрани.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: АКЕ инхибитор

АТС код: C09AA15

Поволното дејство на Зофекардот на хипертензијата и акутниот инфаркт на миокардот се појавува примарно како резултат на супресијата на плазматскиот ренин-ангиотензин-алдостерон систем. Инхибицијата на АКЕ (K_i 0,4 nM за аргининските соли на зофеноприлатот во белите дробови на зајакот) резултира

во намалување на ангиотензинот II во плазмата, што доведува намалување на вазопресорните активности и редукција на секрецијата на алдостерон. И покрај тоа што тоа намалување е мало, може да дојде до благо зголемување на серумскиот калиум заедно со губењето на натриумот и течностите. Прекилот на негативната повратна спрега на ангиотезинот II на секрецијата на ренин има за резултат зголемување на активноста на ренинот во плазмата. Активноста на АКЕ во плазмата, 24 часа по употребата на единечна доза од 30 mg, односно 60mg зофеноприл-калциум, е супримирана за 53,4%, односно 74,4%.

Инхибицијата на АКЕ резултира во зголемување на активноста на циркулирачкиот и локалниот каликреин-кинин систем кој со активацијата на простагландинскиот систем придонесува за периферната вазодилатација. Можно е тој систем да е вклучен во хипотензивното дејство на зофеноприл-калциумот, како и да е одговорен за одредени несакани дејства.

Кај пациентите со хипертензија, употребата на лекот Зофекард доведува до намалување на крвниот притисок во лежечка и стоечка положба, скоро во ист степен, без компензаторно забрзување на срцевиот ритам. Средниот системски васкуларен отпор има тенденција на опаѓање по употребата на лекот Зофекард.

Постигнувањето на оптимална редукција на крвниот притисок кај пооделни пациенти може да бара терапија во траење од неколку недели. Антихипертензивното дејство се одржува во тек на долготрајна терапија.

Наглото прекинување на терапијата не е поврзано со нагло зголемување на крвниот притисок. За сега не постојат податоци кои се однесуваат на влијанието на лекот Зофекард на морбидитетот и морталитетот кај хипертензивните пациенти.

И покрај тоа што антихипертензивното дејство е забележано во студиите на сите раси, хипертензивните пациенти од црната раса (вообичаено нискоренинската хипертензивна популација) имале понизок просек на одговор на монотерапијата со АКЕ инхибитори отколку пациентите од другите раси. Оваа разлика исчезнува доколку во терапијата се додадат диуретици.

Клиничкото дејство настанато при раната употреба на лекот Зофекард по инфарктот на миокардот може да биде поврзано со многу фактори, како што се редукцијата на нивото на ангиотензин II во плазмата (на овој начин лимитирајќи го процесот на вентрикуларно ремоделирање, што може негативно да влијае врз *quod vitam* прогнозата кај постинфарктните пациенти) и пораст на концентрацијата на вазодилататорни супстанции во плазмата/ткивата (простагландин-кинин системот).

Спроведено е рандомизирана, плацебо-контролирана клиничка студија на дејството на зофеноприл врз 1556 пациенти со инфаркт на предниот ѕид на миокардот кои не примале тромболитична терапија. Терапијата е започната во рамките на 24 часа и продолжена во текот на 6 недели. Инциденцата на примарно комбинираниот исход (тешка срцева инсуфициенција и/или смрт во рок од 6 недели) редуциран е кај пациентите третирани со зофеноприл (зофеноприл 7,1%, плацебо 10,6%). Стапката на преживување во текот на една година е зголемена во групата на терапија со Зофекард.

Останати информации:

Две големи рандомизирани, контролирани студии (ONTARGET (Onning Telmisartan Alone и во комбинација со Ramipril Global Endpoint Trial) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) ја испитале употребата на комбинација на АКЕ-инхибитор со блокатор на ангиотензин II рецептор.

ONTARGET е студија спроведена кај пациенти со историја на кардиоваскуларни или цереброваскуларни заболувања или дијабетес мелитус тип 2 придружена со докази за оштетување на органи VA NEPHRON-D е студија кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и дијабетична нефропатија.

Овие студии не покажале значителен корисен ефект врз бубрежните и / или кардиоваскуларни исходи и морталитетот, а во исто време бил забележан зголемен ризик од хиперкалемија, акутни повреди на бубрезите и / или хипотензија во однос на монотерапијата.

Со оглед на нивните слични фармакодинамски својства, овие резултати се релевантни и за другите АКЕ-инхибитори и блокатори на рецептори на ангиотензин II.

Поради тоа, АКЕ-инхибиторите и блокаторите на рецепторот на ангиотензин II не треба да се користат истовремено кај пациенти со дијабетична нефропатија.

ALTITUDE (Алискререн студија кај третман на дијабетес тип 2 со употреба на крајните исходи на кардиоваскуларните и бубрежните заболувања) е студија наменета за тестирање на придобивките од додавање на алискререн на стандардната терапија со АСЕ-инхибитор или блокатор на рецептори на ангиотензин II кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 и хронично заболување на бубрезите, кардиоваскуларни заболувања или и двете. Студијата била прекината порано поради зголемен ризик од несакани исходи. CV смртноста и мозочните удари биле бројно почести во групата на алкискирен отколку кај плацебо групата, а исто така и несаканите дејства и сериозните несакани дејства од интерес (хиперкалемија, хипотензија и бубрежна дисфункција) биле почесто забележувани во групата на терапија со алискирен отколку кај плацебо групата.

5.2. Фармакокинетски својства

Зофеноприл-калциумот е пролек, а активниот инхибитор е слободно сулфхидрил соединение, зофеноприлат, кое настанува со хидролиза на тиоестерот.

Ресорпција:

Зофеноприл-калциумот по оралната употреба брзо и комплетно се ресорбира и подлежи на скоро комплетна конверзија во зофеноприлат, кој достигнува максимална концентрација во крвта по 1,5 час од примањето на оралната доза на Зофекард. Кинетиката на единечната доза е линеарна во опсег од 10-80 mg зофеноприл-калциум и нема акумулација по употребата на 15-60 mg зофеноприл-калциум во текот на 3 недели. Присуството на храната во

гастроинтестиналниот тракт ја намалува брзината, но не и степенот на ресорпција и вредностите на AUC на зофеноприлатот се скоро идентични при воздржување од храна и во состојба на ситост.

Дистрибуција:

Приближно 88% од циркулирачката радиоактивност мерена *ex vivo* по употребата на радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум се врзува за плазмените протеини и волуменот на дистрибуција во состојба на рамнотежа изнесува 96 литри.

Биотрансформација:

Во 76% од уринарната радиоактивност по примена доза од радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум во урината на човекот идентификувани се осум метаболити. Главниот метаболит е зофеноприлат (22%), кој потоа се метаболизира на неколку начини, вклучувајќи глукуронска конјугација (17%), циклизација и глукуронска конјугација (13%), цистеинска конјугација (9%) и S-метилација на тиолска група (8%). Полувремето на елиминација на зофеноприлатот изнесува 5,5 часа, а неговиот вкупен клиренс од организмот изнесува 1300 ml/мин по оралната употреба на зофеноприл-калциумот.

Елиминација:

Радиоактивно обележениот зофеноприлат употребен интравенски, се елиминира преку урината (76%) и фецесот (16%), додека по орална употреба на доза радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум, 69% односно 26% од радиоактивноста се наоѓа во урината односно во фецесот, укажувајќи на двоен пат на елиминација (преку бубрезите и црниот дроб).

Фармакокинетика кај повозрасните пациенти:

Кај повозрасните пациенти не е потребно прилагодување на дозата доколку бубрежната функција е нормална.

Фармакокинетика кај специфични популации

Фармакокинетика кај повозрасни лица:

Кај повозрасните лица, не е потребно прилагодување на дозата кога бубрежната функција е нормална.

Фармакокинетика при бубрежна дисфункција:

Врз основа на споредбата на клучните фармакокинетички параметри на зофеноприлатот измерени по оралната употреба на радиоактивно обележениот зофеноприл-калциум, пациентите со благо нарушување на бубрезите (клиренс на креатининот > 45 и < 90 ml/мин) го елиминираат зофеноприлатот од организмот со иста брзина како и лицата со нормална бубрежна функција (клиренс на креатининот > 90 ml/мин).

Кај пациентите со умерено до тешко нарушување на бубрезите (клиренс на креатининот 7 - 44 ml/мин), брзината на елиминирањето е редуцирана за околу 50% од нормалната. Ова укажува на тоа дека кај овие пациенти треба да се употребува половина од вообичаената почетна доза од лекот Зофekarд.

Кај пациентите во терминален стадиум на заболување на бубрезите кои се на хемодијализа и перитонеална дијализа, брзината на елиминација е редуцирана на 25% од нормалната. Ова укажува на тоа дека кај овие пациенти треба да се употребува четвртина од вообичаената почетна доза од лекот Зофekarд.

Фармакокинетика кај пациенти со дисфункција на црниот дроб

Кај пациентите со блага до умерена дисфункција на црниот дроб, по употребата на единечна доза радиоактивно обележен зофеноприл-калциум, C_{max} и T_{max} вредностите на зофеноприлатот биле приближни до вредностите кај лицата со нормална функција на црниот дроб. Меѓутоа, AUC вредностите кај циротичните пациенти биле околу два пати поголеми од овие вредности кај здравите лица, што укажува на тоа дека иницијалната доза на лекот Зофekarд за пациентите со блага до умерена хепатичка дисфункција, треба да биде половина од иницијалната доза за лицата со нормална функција на црниот дроб.

Нема фармакокинетички податоци за зофеноприлот и зофеноприлатот кај пациентите со тешка дисфункција на црниот дроб и затоа зофеноприл е контраиндициран кај овие пациенти.

5.3. Предклинички податоци за сигурноста на лекот

Во студиите за токсичност со повторени орални дози кои се спроведени на три видови цицачи, ефектите од третманот биле воглавно оние кои вообичаено се јавуваат кај АКЕ инхибиторите. Ова вклучува и намалување на параметрите на еритроцитите, пораст на концентрацијата на серумскиот уреа азот, намалување на тежината на срцето и хиперплазија на јукстагломеруларните клетки што се појавува при дози значително поголеми од максимално препорачаните дози за луѓето. Во студиите за орална токсичност со повторени дози кај кучиња, при големи дози дошло до појава на имунолошки-посредувана крвна дискразија специфична за врстата на која се правени испитувањата.

Во текот на едногодишната студија на токсичност со повторена орална доза изведена кај мајмуни, не се забележани значителни промени во ензимските активности на цитохром P450.

Во студиите на репродуктивна токсичност, зофеноприлот предизвикал дозно-зависна редукција на брзината на растот на потомците, а исто така и нефротоксичноста и редукцијата на постнаталната способност за живот при дози од 90 до 270 mg/kg кај F_1 генерацијата. Третманот со зофеноприл во текот на бременоста предизвикал фетална и развојна токсичност кај потомците на стаорците, како и ембрио- и фето-токсичноста кај зајациите, но само при дози токсични за мајката.

Студиите на генотоксичност покажале дека зофеноприлот не е ниту мутаген ниту кластоген.

Студиите спроведени кај глувци и стаорци не откриле ниту еден доказ на канцерогеност. Само во студијата со глувци се појавил пораст на инциденца на атрофија на тестисите, но клиничкото значење на овој податок не е познато.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата:
Целулоза, микрокристална
Лактоза, монохидрат
Кроскармелоза натриум
Магнезиум-стеарат
Силициум-диоксид, колоиден, безводен

Филм-обвивка на таблетата:
Хипромелоза
Титан-диоксид
Макрогол 400
Макрогол 6000

6.2. Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Начин на чување

Нема посебни барања за чување на лекот

6.5. Пакување

Зофекард 7,5 mg, филм обложени таблети

Непосредното пакување е ПВЦ/ПВДЦ/Алуминиум блистер или Аклар/Алуминиум блистер со 14 филм-обложени таблети.

Надворешното пакување е кутија на преклоп, со 2 блистери од по 14 филм-обложени таблети (вкупно 28 филм-обложени таблети), со упатство за пациентот.

Зофекард 30 mg, филм обложени таблети

Непосредното пакување е ПВЦ/ПВДЦ/Алуминиум блистер или Аклар/Алуминиум блистер со 14 филм-обложени таблети

Надворешното пакување е кутија на преклоп, со 2 блистери од по 14 филм-обложени таблети (вкупно 28 филм-обложени таблети), со упатство за пациентот.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Нема посебни барања за користење, ракување и отстранување. Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстранува во согласност со локалните регулативи

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Берлин - Хеми / А. Менарини Македонија дооел Скопје,
Ул. Методија Шаторов Шарло бр.1/2-15 Скопје - Кисела Вода, Скопје,
Р. С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Zofecard[®] 7,5 mg, филм-обложени таблети, 28 x 7,5 mg: 11-4406/4 / 11-7889/2

Zofecard[®] 30 mg, филм-обложени таблети, 28 x 30 mg: 11-4407/2 / 11-7888/2

9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Август, 2024.