

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zofaril 7,5 mg
Zofaril 30 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Zofaril 7,5 mg
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg vápenatej soli zofenoprilu, čo zodpovedá 7,2 mg zofenoprilu.

Zofaril 30 mg
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 30 mg vápenatej soli zofenoprilu, čo zodpovedá 28,7 mg zofenoprilu.

Pomocná látka so známym účinkom

Zofaril 7,5 mg
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 17,35 mg monohydrátu laktózy.

Zofaril 30 mg
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 69,4 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Zofaril 7,5 mg
Biele okrúhle vypuklé filmom obalené tablety.

Zofaril 30 mg
Biele podlhovasté filmom obalené tablety s deliacou ryhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hypertenzia

Zofaril je indikovaný na liečbu miernej až strednej esenciálnej hypertenzie.

Akútny infarkt myokardu

Zofaril je indikovaný do 24 hodín po vzniku akútneho infarktu myokardu so symptómami zlyhania srdca alebo bez nich, u pacientov, ktorí majú stabilnú hemodynamiku a nedostávajú trombolytickú terapiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Hypertenzia

Dospelí

Potreba titrovať dávku sa zisťuje zmeraním krvného tlaku tesne pred aplikáciou ďalšej dávky. Dávka sa môže zvyšovať v 4-týždňovom intervale.

Pacienti bez deplécie objemu alebo solí

Terapiu sa odporúča začať dávkou 15 mg raz denne a titrovať, až kým sa dosiahne optimálna hodnota krvného tlaku.

Zvyčajná efektívna dávka je 30 mg jedenkrát denne.

Maximálna dávka je 60 mg denne, aplikuje sa raz denne, môže sa rozdeliť aj do dvoch denných dávok. Pokiaľ by sa nedosiahol uspokojivý terapeutický výsledok, môžu sa pridať ďalšie antihypertenzíva, napríklad diuretiká (pozri časti 4.3, 4.4, 4.5 a 5.1).

Pacienti so suspektnou depléciou objemu alebo solí

U vysoko rizikových pacientov môže dôjsť k hypotenzii po prvej dávke (pozri časť 4.4). Iniciácia terapie ACE inhibítormi vyžaduje najprv úpravu deficitu solí a /alebo objemu, prerušenie existujúcej diuretickej terapie 2 – 3 dni pred aplikáciou ACE inhibítora a počiatočnú dávku 15 mg denne. Pokiaľ by tieto opatrenia neboli možné, odporúča sa počiatočná denná dávka 7,5 mg.

Pacientov s rizikom vzniku závažnej akútnej hypotenzie je nutné dôsledne monitorovať, podľa možnosti v nemocnici, až kým neodzní maximálny účinok očakávaný po aplikácii prvej dávky a vždy, keď sa zvyšuje dávka ACE inhibítora a /alebo diuretika. Platí to aj pre pacientov s diagnózou angina pectoris alebo s cerebrovaskulárnymi ochoreniami, kde je nadmerná hypotenzia spojená s rizikom vzniku infarktu myokardu alebo cerebrovaskulárnej príhody.

Porucha funkcie obličiek a dialýza

U hypertenzných pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 45 ml /min) sa môže zachovať rovnaký aplikačný režim (dávka jedenkrát denne) ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 45 ml /min) je vhodné dávku znížiť na polovicu, dávkovanie raz denne nie je potrebné meniť.

Úvodná dávka a režim dávkovania Zofarilu u dialyzovaných hypertenzných pacientov sa má znížiť na štvrtinu dávky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Z nedávnych klinických skúseností vyplynulo, že u pacientov liečených ACE inhibítormi je vysoká incidencia anafylaktoidných reakcií počas hemodialýzy vysoko priepustnými membránami alebo počas LDL aferézy (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Pokiaľ majú starší ľudia normálne hodnoty klírensu kreatinínu, nie je potrebná úprava dávky.

Starším ľuďom so zníženým klírensom kreatinínu (menej ako 45 ml/min) sa odporúča znížiť dennú dávku na polovicu.

Klírens kreatinínu sa môže stanoviť zo sérového kreatinínu podľa nasledovného vzorca:

$$\text{Klírens kreatinínu (ml /min)} = \frac{[(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}]}{72 \times \text{kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

Uvedená metóda je vypracovaná pre stanovenie klírensu kreatinínu u mužov. Na zistenie klírensu kreatinínu u žien sa výsledná hodnota vynásobí faktorom 0,85.

Porucha funkcie pečene

U hypertenzných pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa terapia začína polovičnou dávkou voči dávke odporúčenej pre pacientov s normálnou funkciou pečene.

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene je terapia Zofarilom kontraindikovaná.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Zofarilu sa u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov doteraz nestanovila, preto sa jeho použitie neodporúča.

Akútny infarkt myokardu

Dospelí

Terapia Zofarilom sa má začať do 24 hodín po objavení sa príznakov akútneho infarktu myokardu a má pokračovať 6 týždňov.

Odporúča sa nasledujúce dávkovanie:

- 1. a 2. deň - 7,5 mg každých 12 hodín
- 3. a 4. deň - 15 mg každých 12 hodín
- 5. a ďalšie dni - 30 mg každých 12 hodín

Pokiaľ by bol na začiatku terapie alebo v prvých troch dňoch po infarkte myokardu veľmi nízky systolický tlak (≤ 120 mg Hg), denné dávky sa nemajú zvyšovať. Ak vznikne hypotenzia (≤ 100 mg Hg), v terapii sa pokračuje dávkou, ktorú pacient toleroval predtým. Pri vzniku ťažkej hypotenzie (systolický tlak v dvoch po sebe idúcich meraniach s minimálne 1 hodinovým odstupom nižší ako 90 mmHg) je nutné terapiu Zofarilom prerušiť.

Po 6 týždňoch je nutné pacienta znovu vyšetriť a u pacientov bez príznakov dysfunkcie ľavej komory alebo srdcového zlyhania sa môže terapia prerušiť. U pacientov s týmito príznakmi môže byť terapia dlhodobá.

Pokiaľ je to potrebné, môžu pacienti dostávať aj štandardnú terapiu nitrátmi, kyselinou acetylsalicylovou alebo β -blokátormi.

Starší ľudia (nad 65 rokov)

Zofaril treba pacientom s infarktomyokardu starším ako 75 rokov aplikovať opatrne.

Porucha funkcie obličiek a dialýza

Účinnosť a bezpečnosť Zofarilu u pacientov s infarktomyokardu, ktorí majú poruchu funkciu obličiek alebo sú dialyzovaní, nebola stanovená. Preto sa Zofaril u týchto pacientov nemá používať.

Porucha funkcie pečene

Účinnosť a bezpečnosť Zofarilu u pacientov s infarktomyokardu, ktorí majú poruchu funkciu pečene, nebola stanovená. Preto sa nemá u týchto pacientov používať.

Spôsob podávania

Zofaril sa môže užívať pred jedlom, počas jedla alebo po jedle. Dávkovanie sa musí titrovať podľa terapeutickje odpovede pacienta.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na vápenatú soľ zofenoprilu, iné ACE inhibítory alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Angioneurotický edém v anamnéze v spojení s terapiou inými ACE inhibítormi.

Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba zofenoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

Vrodený / idiopatický angioneurotický edém.

Ťažká porucha funkcie pečene.

Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

Ženy vo fertilnom veku pokiaľ nie sú chránené účinnou antikoncepciou.

Bilaterálna stenóza renálnych artérií alebo unilaterálna stenóza artérie solitárnej obličky.

Súbežné používanie Zofarilu s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (pozri časti 4.5 a 5.1).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypotenzia

Rovnako ako iné ACE inhibítory, aj Zofaril môže vyvolať výrazný pokles krvného tlaku, zvlášť po prvej dávke. Symptomatická hypotenzia sa u nekomplikovaných hypertenzných pacientov vyskytuje vzácné.

Pravdepodobnejší je výskyt u pacientov so zníženým objemom, ktorý je dôsledkom diuretickej terapie, diéty so zníženým obsahom solí, dialýzy, hnačky alebo vracania. Doteraz je popísaná hlavne u pacientov so závažným zlyhaním srdca spojeným s renálnou insuficienciou, ale aj bez nej. Vyššia pravdepodobnosť vzniku je u pacientov, ktorí sú liečení diuretikami, u pacientov s hyponatriémiou alebo s funkčnou poruchou obličiek. Terapia by sa mala u týchto pacientov začínať pod dôsledným dohľadom lekára, preferuje sa hospitalizácia, aplikáciou nízkych dávok a starostlivou titráciou dávky.

Na začiatku aplikácie Zofarilu sa má diuretická terapia dočasne prerušiť, ak je to možné. Platí to najmä u pacientov s diagnózou angina pectoris alebo cerebrovaskulárnymi ochoreniami, u ktorých príliš výrazné zníženie krvného tlaku môže spôsobiť infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak vznikne hypotenzia, pacienta treba uložiť na lôžko. Potrebné môže byť doplnenie objemu i.v. aplikáciou fyziologického roztoku. Vznik hypotenzie po iniciálnej dávke nevylučuje možnosť starostlivého vytitrovania dávky pri správnom manažmente terapie.

Hypotenzia u akútneho infarktu myokardu

Terapia Zofarilom u pacientov s akútnym infarktom myokardu sa nesmie začínať ak existuje riziko vzniku pridruženej závažnej hemodynamickej depresie po terapii vazodilatanciami. Patria sem pacienti so systolickým tlakom $< 100 \text{ mm Hg}$ alebo s kardiogénnym šokom. Terapia Zofarilom môže viesť u pacientov s akútnym infarktom myokardu k závažnej hypotenzii. V prípadoch perzistentnej hypotenzie (systolický tlak $< 90 \text{ mm Hg}$ dlhšie ako 1 hodinu) je potrebné terapiu Zofarilom prerušiť. Pacientom so závažným infarktom myokardu sa môže Zofaril aplikovať len vtedy, keď sú hemodynamicky stabilní.

Infarkt myokardu u pacientov s funkčnými poruchami pečene

Účinnosť a bezpečnosť Zofarilu u pacientov s poruchou funkcie pečene nebola stanovená. Preto sa liek u týchto pacientov nemá používať.

Starší ľudia

Pacientom po infarkte myokardu starším vo veku ≥ 75 rokov sa musí Zofaril podávať opatrne.

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou

Pacienti s renovaskulárnou hypertenziou, s už existujúcou bilaterálnou stenózou renálnych artérií alebo s arteriálnou stenózou solitárnej obličky, sú pri terapii ACE inhibítormi vystavení zvýšenému riziku vzniku závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. Aplikácia diuretík môže k tomuto stavu prispievať. Strata renálnych funkcií môže nastať už s malými zmenami hladín sérového kreatinínu najmä u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie. Ak sa terapia Zofarilom považuje za absolútne potrebnú, pacient má byť hospitalizovaný a dôsledne monitorovaný, terapiu treba začať nízkymi dávkami a dávky starostlivo vytitrovať. Aplikáciu diuretík je potrebné na začiatku terapie Zofarilom dočasne prerušiť a dôsledne monitorovať renálne funkcie počas prvých niekoľkých týždňov liečby.

Pacienti s renálnou insuficienciou

U týchto pacientov je potrebná opatrnosť, Zofaril sa aplikuje v znížených dávkach. Počas terapie je nutné dôsledné monitorovanie renálnych funkcií podľa klinického vývoja. V súvislosti s liečbou ACE inhibítormi je popísané renálne zlyhanie hlavne u pacientov so závažným zlyhaním srdca alebo u pacientov s ochoreniami obličiek, vrátane stenózy renálnej artérie. U niektorých pacientov, ktorí nemajú zjavné pre-existujúce ochorenie obličiek, sa zvýšila močovina v krvi a koncentrácia kreatinínu, hlavne počas súbežnej terapie diuretikami. V takýchto prípadoch môže byť potrebné znížiť dávku ACE inhibítora a /alebo prerušiť aplikáciu diuretík. V prvých týždňoch terapie sa odporúča dôsledné monitorovanie renálnych funkcií.

Doposiaľ nie je známa účinnosť a bezpečnosť Zofarilu u pacientov s infarktom myokardu, ktorí majú poruchu funkcie obličiek, preto pacientom s hodnotou kreatinínu v sére $\geq 2,1$ mg/dl a proteínúriou ≥ 500 mg/deň sa pri infarkte myokardu Zofaril nemá aplikovať.

Dialyzovaní pacienti

Pokiaľ sa pri dialýze pacientov liečených ACE inhibítormi používajú vysoko priepustné polyakrylnitrilové membrány, je pravdepodobné, že niekoľko minút po začiatku hemodialýzy vznikne anafylaktoidná reakcia s takými prejavmi, ako opuch tváre, sčervenanie, hypotenzia a dyspnoe.

U týchto pacientov sa odporúča použiť alternatívne membrány alebo alternatívne antihypertenzíva. Účinnosť a bezpečnosť Zofarilu u pacientov s infarktom myokardu, ktorí sú súčasne liečení hemodialýzou, nebola stanovená, preto sa u týchto pacientov nemá používať.

Pacienti liečení LDL aferézou

U pacientov liečených ACE inhibítormi, ktorým sa aplikuje LDL aferéza s dextransulfátom, môže vzniknúť anafylaktoidná reakcia podobne ako u pacientov na hemodialýze s vysokopriepustnými membránami. Tejto skupine pacientov sa preto odporúča terapia inými typmi antihypertenzív.

Anafylaktické reakcie počas desenzibilizácie alebo po poštípaní hmyzom

Zriedkavo sa môžu u pacientov, ktorí užívajú ACE inhibítory počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokridlovcov) alebo po uštipnutí hmyzom, objaviť život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Dočasným prerušením užívania ACE inhibítorov sa dá predísť výskytu takýchto reakcií u týchto pacientov; znovu sa však vyskytli po neúmyselnom opätovnom podaní lieku. Preto je potrebná opatrnosť u pacientov liečených ACE inhibítormi, ktorí podstupujú takýto proces desenzibilizácie.

Transplantácia obličiek

Doteraz nie sú skúsenosti s aplikáciou Zofarilu pacientom, ktorým bola v krátkom intervale pred plánovanou liečbou transplantovaná oblička.

Primárny aldosteronizmus

Vzhľadom na to, že pacienti s primárnym aldosteronizmom neodpovedajú na terapiu antihypertenzívnymi liečivami, ktoré inhibujú renínový-angiotenzínový systém, neodporúča sa terapia zofenoprilom.

Hypersenzitivita/Angioedém

U pacientov liečených ACE inhibítormi sa môže vyskytnúť angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a /alebo hrtanu, najčastejšie v prvých týždňoch terapie. V zriedkavých prípadoch sa však môže vyvinúť závažný angioedém aj po dlhodobej terapii inhibítorom enzýmu konvertujúceho angiotenzín. Pokiaľ by sa vyskytol takýto prípad, je nutné ihneď prerušiť liečbu a použiť liečivo z inej skupiny.

Angioedém jazyka, hlasiviek alebo hrtanu môže byť fatálny. Pri jeho vzniku je preto nutné poskytnúť prvú pomoc - okamžite podať subkutánne roztok adrenalínu 1:1000 (0,3 až 0,5 ml), alebo pomaly intravenózne aplikovať adrenalin 1 mg /ml (nariedený podľa inštrukcií), súčasne dôsledne monitorovať EKG a krvný tlak. Pacienta treba hospitalizovať a pozorovať aspoň 12 až 24 hodín, kým úplne nevymiznú všetky symptómy, nesmie byť prepustený.

V prípade opuchu iba jazyka bez respiračnej tiesne, pacient môže vyžadovať pozorovanie, keďže antihistaminiká a kortikosteroidy nemusia byť dostatočné.

ACE inhibítory spôsobujú angioedém častejšie u pacientov čiernej pleti ako u pacientov inej ako čiernej pleti.

Pacienti s anamnézou angioedému bez vzťahu ku liečbe ACE inhibítormi môžu byť vo vyššom riziku vzniku angioedému pri liečbe ACE inhibítorom (pozri časť 4.3 Kontraindikácie).

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky zofenoprilu. Liečba zofenoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Kašeľ

Počas terapie Zofarilom sa môže vyskytovať suchý, neproduktívny kašeľ, ktorý vymizne po ukončení liečby. ACE inhibítorom indukovaný kašeľ je treba vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnóze kašľa.

Zlyhanie pečene

Zriedkavo je liečba ACE inhibítormi spájaná so syndrómom, ktorý začína cholestatickou žltackou a prechádza do fulminantnej nekrózy pečene a (niekedy) smrti. Mechanizmus vzniku tohto syndrómu nie je známy. Pacienti liečení ACE inhibítormi, u ktorých sa objaví žltacka alebo výrazné zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov, musia prerušiť liečbu ACE inhibítorom a podstúpiť náležité liečebné vyšetrenia.

Hladiny draslíka v sére

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

Avšak hyperkaliémia sa môže vyskytnúť u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisti aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Chirurgické zákroky / anestézia

ACE inhibítory môžu počas väčšieho chirurgického zákroku alebo anestézie vyvolať hypotenziu až hypotenzívny šok. Pokiaľ nie je možné prerušiť terapiu ACE inhibítormi, nutné je dôsledne monitorovať intravaskulárny a plazmatický objem.

Aortálna a mitrálna stenóza / Hypertrofická kardiomyopatia

U pacientov so stenózou mitrálnej chlopne a s obštrukciou výtoku z ľavej komory je pri aplikácii ACE inhibítorov potrebná opatrnosť.

Neutropénia / Agranulocytóza

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli opísané u pacientov liečených ACE inhibítormi. Predpokladá sa, že riziko vzniku neutropénie súvisí s dávkou a typom liečiva a závisí od klinického stavu pacienta. Zriedkavo sa môže objaviť u pacientov bez komplikácií, ale môže sa vyskytnúť u pacientov s určitým stupňom poruchy funkcie obličiek, najmä vtedy, ak je spojená s kolagénovými vaskulárnymi ochoreniami, ako je napríklad systémový lupus erytematosus, sklerodermia a počas imunosupresívnej liečby, liečby alopurinolom alebo prokaínamidom alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov. U niektorých z týchto pacientov sa rozvinie ťažká infekcia, ktorá v niekoľkých prípadoch neodpovedá na intenzívnu liečbu antibiotikami.

Ak takíto pacienti používajú zofenopril, odporúča sa vyšetriť počet bielych krviniek a diferenciálny krvný obraz pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvých 3 mesiacov liečby zofenoprilom a následne v pravidelných intervaloch. Všetkých pacientov je potrebné poučiť, aby počas liečby hlásili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka), kedy je potrebné stanoviť diferenciálny počet bielych krviniek. Ak je diagnostikovaná alebo je podozrenie na neutropéniu (počet neutrofilov menej ako 1000/mm³), liečba zofenoprilom a ostatná súbežná liečba (pozri časť 4.5) sa musia ukončiť. Neutropénia je po prerušení liečby ACE inhibítorom reverzibilná.

Psoriáza

ACE inhibítory sa majú používať u pacientov so psoriázou s opatrnosťou.

Proteínúria

Proteínúria sa môže vyskytnúť najmä u pacientov s už existujúcou funkčnou poruchou obličiek alebo pri aplikácii relatívne vysokých dávok ACE inhibítorov. Pred začatím liečby a následne v pravidelných intervaloch sa má u pacientov s už existujúcim ochorením obličiek stanoviť hladina proteínov v moči (v prvom rannom moči).

Diabetickí pacienti

Diabetickým pacientom liečeným perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má dôsledne monitorovať glykémia počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom (pozri časť 4.5).

Lítium

Vo všeobecnosti sa kombinácia lítia a Zofarilu neodporúča (pozri časť 4.5).

Etnické rozdiely

Tak ako iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, tak aj zofenopril môže byť menej účinný pri znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej pleti, ako u iných.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu spôsobujú vyššie riziko vzniku angioedému u pacientov čiernej pleti, ako u pacientov inej ako čiernej pleti.

Gravidita

Liečba ACE inhibítormi sa nesmie začínať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe ACE inhibítorom považuje za nevyhnutné, liečba pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, sa má zmeniť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu s potvrdeným bezpečnostným profilom v gravidite. Ak je gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítormi sa musí okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Iné

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

Neodporúčané kombinácie

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka, náhrady solí obsahujúce draslík alebo liečivá ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených zofenoprilom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní zofenoprilu s inými liekmi, ktoré zvyšujú hladinu draslíka v sére, napríklad trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie zofenoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

ACE inhibítory, blokátory receptora angiotenzínu II alebo aliskirénu

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť

Diuretiká (tiazidy alebo kľúčkové diuretiká)

Predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík môže spôsobiť zníženie objemu a riziko hypotenzie na začiatku liečby zofenoprilom (pozri časť 4.4). Hypotenzný účinok sa môže zoslabiť prerušením liečby diuretikami, zvýšením objemu alebo príjmom solí alebo začatím liečby nízkymi dávkami zofenoprilu.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia s ACE inhibítormi sa zaznamenalo reverzibilné zvýšenie koncentrácie lítia v sére a nárast toxicity. Súbežné použitie tiazidových diuretík môže zvýšiť riziko toxicity lítia a zosilniť už zvýšené riziko toxicity lítia s ACE inhibítormi.

Preto sa podávanie Zofarilu súbežne s lítiom neodporúča; v prípade, ak je dokázané, že súbežné použitie je nevyhnutné, má sa vykonať starostlivé monitorovanie sérových hladín lítia.

Zlato

U pacientov liečených ACE inhibítormi boli po injekčnom podaní zlata (napríklad aurotiomalát sodný) častejšie hlásené nitritoidné reakcie (symptómy vazodilatácie vrátane sčervenania, nevoľnosť, závraty a hypotenzia, ktoré môžu byť veľmi závažné).

Anestetiká

ACE inhibítory môžu zosilniť hypotenzívny účinok niektorých anestetík.

Narkotiká / tricyklické antidepresíva / antipsychotiká / barbituráty

Môže sa vyvinúť posturálna hypotenzia.

Iné antihypertenzíva (betablokátory, alfablokátory, kalciové antagonisty)

Môžu mať aditívny alebo zosilňujúci hypotenzívny účinok. Liečba nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilancami sa má podávať s opatrnosťou.

Cimetidín

Môže sa zvýšiť riziko hypotenzívneho účinku.

Cyklosporín

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Heparín

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokainamid

Pri súbežnom používaní sa zvyšuje riziko výskytu reakcií z precitlivenosti. Súbežné podávanie s ACE inhibítormi môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie.

Antidiabetiká

U diabetikov môžu ACE inhibítory zriedkavo zosilniť účinok zníženia hladiny glukózy v krvi vyvolaný inzulínom a perorálnymi antidiabetikami, ako je sulfonylmočovina. V takýchto prípadoch môže byť potrebné zníženie dávky antidiabetika počas súbežnej liečby ACE inhibítormi.

Hemodialýza s použitím vysoko priepustných membrán

Zvýšené riziko anafylaktoidných reakcií pri súbežnom používaní ACE inhibítorov.

Pri súbežnom používaní sa má brať do úvahy

Nesteroidové protizápalové lieky (vrátane acetylsalicylovej kyseliny ≥ 3 g/deň)

Aplikácia NSAID môže znížiť antihypertenzný účinok ACE inhibítorov. Okrem toho sa popisuje, že NSAID a ACE inhibítory majú pri spoločnej aplikácii aditívny účinok na zvýšenie hladiny draslíka v sére, kým funkcia obličiek sa môže znížiť. Tieto účinky sú v podstate reverzibilné, vyskytujú sa hlavne u pacientov s porušenou funkciou obličiek. Zriedkavo sa môže objaviť akútne zlyhanie obličiek najmä u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek, ako napríklad starší alebo dehydratovaní pacienti.

Antacidá

Znižujú biologickú dostupnosť ACE inhibítorov.

Sympatomimetiká

Môžu redukovať antihypertenzívnu účinnosť ACE inhibítorov.

Potrava

Môže znižovať rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie vápenatej soli zofenoprilu.

Ďalšie informácie

Priame klinické údaje o interakcii zofenoprilu s inými liečivami, ktoré sa metabolizujú CYP enzýmami, nie sú dostupné. V *in vitro* štúdiách sa však nedokázal potenciál zofenoprilu k interakciám s liečivami, ktoré sa metabolizujú CYP enzýmami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Použitie ACE inhibítorov sa počas prvého trimestra gravidity neodporúča (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované v druhom a treťom trimestri gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4). Hoci epidemiologické dôkazy týkajúce sa rizika teratogenity po expozícii ACE inhibítormi v prvom trimestri gravidity neboli presvedčivé, malé zvýšenie rizika sa nedá vylúčiť. Ak sa liečba ACE inhibítorom považuje za nevyhnutnú, liečba pacientok, ktoré plánujú otehotnieť, sa má zmeniť na inú antihypertenzívnu liečbu s potvrdeným bezpečnostným profilom pri užívaní v gravidite. Ak bola gravidita potvrdená, liečba ACE inhibítorom sa má okamžite ukončiť, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia ACE inhibítorom počas druhého a tretieho trimestra indukuje fetotoxicitu u ľudí (znižuje funkciu obličiek, oligohydramnión, oneskorenú osifikáciu lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak sa expozícia ACE inhibítora vyskytovala od druhého trimestra gravidity, odporúča sa kontrola funkcie obličiek a lebky ultrazvukom. Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, sa majú dôsledne monitorovať kvôli výskytu hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Dojčenie

Keďže nie sú k dispozícii žiadne informácie týkajúce sa použitia Zofarilu počas dojčenia, užívanie Zofarilu sa neodporúča. Najmä počas dojčenia novorodencov alebo predčasne narodených detí sú vhodnejšie alternatívne spôsoby liečby s lepšie potvrdeným bezpečnostným profilom počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doteraz nie sú žiadne štúdie, ktoré by sa zaoberali vplyvom lieku Zofaril na tieto schopnosti. Avšak pri vykonávaní týchto činností treba pamätať na to, že občas sa môže vyskytnúť ospalosť, závraty a únava.

4.8 Nežiaduce účinky

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali v klinickej praxi u pacientov liečených Zofarilom.

Sú uvedené podľa jednotlivých orgánov tela a zoradené podľa frekvencie výskytu podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($\leq 10\,000$).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce reakcie	Frekvencia
Poruchy nervového systému	Závraty	Časté
	Bolesti hlavy	Časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Palpitácie	Zriedkavé

Poruchy ciev	Hypotenzia (pozri časť 4.4)	Zriedkavé
	Synkopa	Zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ	Časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté
	Vracanie	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Menej časté
	Angioedém	Zriedkavé
	Svrbenie	Zriedkavé
	Žihľavka	Zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Svalové kŕče	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava	Časté
	Asténia	Menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperkaliémia (pozri časti 4.4, 4.5)	Zriedkavé

V spojení s terapiou ACE inhibítormi sa pozorovali aj nasledujúce nežiaduce účinky:

Poruchy krvi a lymfatického systému

U niekoľkých pacientov sa môže objaviť agranulocytóza a pancytopenia.

U pacientov s deficitom glukózo-6-fosfát dehydrogenázy sa hlásila hemolytická anémia.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi zriedkavo: hypoglykémia.

Poruchy endokrinného systému

Neznáme: neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu.

Psychické poruchy

Zriedkavo: depresia, zmeny nálady, poruchy spánku, stav zmätenosti.

Poruchy nervového systému

Občas: parestézia, dysgeúzia, poruchy rovnováhy.

Poruchy oka

Zriedkavo: rozmazané videnie.

Poruchy ucha a labyrintu

Zriedkavo: tinnitus.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Individuálne prípady tachykardie, arytmie, angíny pectoris, infarktu myokardu sa hlásili pri liečbe ACE inhibítormi v súvislosti s hypotenziou.

Poruchy ciev

Po začatí alebo zvýšení dávkovania sa vyskytla ťažká hypotenzia. Vzniká najmä v určitých rizikových skupinách pacientov (pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). V súvislosti s hypotenziou symptómy ako závraty, pocit slabosti, zhoršené videnie.

Zriedkavo sa objavilo začervenanie.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Zriedkavo sa hlásilo dyspnoe, sínusitída, rinitída, glositída, bronchitída a bronchospazmus. ACE inhibítory sa u malej časti pacientov spájali so vznikom angioneurotického edému v oblasti tváre a orofaryngeálnych tkanív. V ojedinelých prípadoch angioneurotický edém zahŕňajúci horné dýchacie cesty spôsobil fatálnu obštrukciu dýchacích ciest.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Občas sa môžu objaviť bolesť brucha, hnačka, zápcha a sucho v ústach.

V súvislosti s ACE inhibítormi sa v ojedinelých prípadoch popísala pankreatitída a ileus.

Veľmi zriedkavo: angioedém tenkého čreva.

Poruchy pečene a žlčových ciest

V súvislosti s ACE inhibítormi sa hlásili individuálne prípady cholestatickej žltacky a hepatitídy.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Občas môžu vzniknúť alergické a hypersenzitívne reakcie ako multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, eflorescencie podobné psoriáze, alopecia.

Tieto môžu byť spojené s horúčkou, myalgiou, artralgiou, eozinofiliou a/alebo zvýšením titrov ANA (antinukleárných protilátok). Zriedkavo sa môže vyskytnúť hyperhidróza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Občas môže vzniknúť myalgia.

Poruchy obličiek a močových ciest

Môže vzniknúť alebo sa zhoršiť renálna insuficiencia. Hlásilo sa akútne zlyhanie obličiek (pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Zriedkavo sa môžu objaviť poruchy močenia.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavo: erektilná dysfunkcia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi zriedkavo: periférny edém a bolesť v hrudníku.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Najmä v prípade renálnej insuficiencie, ťažkého zlyhania srdca a renovaskulárnej hypertenzie sa môže objaviť zvýšenie hladiny močoviny a kreatinínu v krvi, ktoré je po ukončení liečby reverzibilné.

U niekoľkých pacientov sa zaznamenalo zníženie hladiny hemoglobínu, hematokritu, počtu krvných doštičiek a bielych krviniek. Tiež sa hlásilo zvýšenie hladiny pečenných enzýmov a bilirubínu v sére.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Symptómami predávkovania je závažná hypotenzia, šok, stupor, bradykardia, poruchy elektrolytov a renálne zlyhanie.

Po požití nadmernej dávky treba pacienta dôsledne monitorovať, najlepšie na jednotke intenzívnej starostlivosti. Potrebné je často vyšetrovať elektrolyty a kreatinín v sére. Terapeutický prístup závisí od povahy a závažnosti symptómov. Pokiaľ od požitia nadmernej dávky uplynul len krátky čas, môže sa urobiť laváž žalúdka, podať aktívne uhlie a síran sodný na zabránenie absorpcie. Ak už došlo

k hypotenzii, pacienta treba uložiť do antišokovej polohy a starostlivo zvážiť aplikáciu krvných expanderov a /alebo terapiu angiotenzínom II. Pri bradykardii alebo rozsiahlej vágovej reakcii je vhodná aplikácia atropínu. Zvažovať sa môže aj použitie kardiosťimulátora. ACE inhibítory sa z cirkulácie dajú odstrániť aj hemodialýzou, treba sa však vyhnúť použitiu vysoko priepustných polyakrylonitrilových membrán.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, ATC kód: C09AA15

Predpokladá sa, že pozitívny účinok zofenoprilu pri hypertenzii a infarkte myokardu podmieňuje supresia renín-angiotenzín aldosterónového systému v plazme. Dôsledkom inhibície ACE (K_i 0,4 nM v pľúcach králikov pre arginínovú soľ zofenoprilu) sa znižuje hladina plazmatického angiotenzínu II, čo vedie k zníženiu vazopresorickej aktivity a zníženiu sekrécie aldosterónu. Hoci sa sekrécia aldosterónu znižuje len v malej miere, môže sa zvýšiť koncentrácia draslíka v sére spolu so znížením koncentrácie sodíka a objemu tekutín. Zastavenie negatívnej spätnej väzby angiotenzínu II na sekréciu renínu má za následok zvýšenie aktivity renínu v plazme. ACE aktivita v plazme sa zníži o 53,4 %, resp. 74,4 % do 24 hodín po perorálnej aplikácii jednej dávky 30 mg resp. 60 mg vápenatej soli zofenoprilu.

Inhibíciou ACE sa zvyšuje aktivita cirkulujúceho aj lokálneho kalikreínového – kinínového systému, čo s aktiváciou prostaglandínového systému prispieva k periférnej vazodilatácii. Je možné, že toto je mechanizmus hypotenzívneho účinku vápenatej soli zofenoprilu, ale aj niektorých nežiaducich účinkov.

U pacientov s hypertenziou po podaní Zofarilu dochádza ku zníženiu krvného tlaku v ležiacej aj stojacej polohe približne v rovnakom rozsahu, bez kompenzačného zvýšenia srdcovej frekvencie, prejavuje sa aj tendencia znižovania strednej systémovej vaskulárnej rezistencie.

Optimálne zníženie krvného tlaku sa u niektorých pacientov dosiahne až po niekoľko týždňovej liečbe. Antihypertenzívny účinok sa udržiava dlhodobou terapiou.

Náhle prerušenie liečby nebolo spojené s rýchlym vzostupom krvného tlaku. V súčasnosti nie sú dostupné údaje o vplyvoch lieku Zofaril na morbiditu a mortalitu pacientov s hypertenznou chorobou.

Napriek tomu, že sa vo všetkých štúdiách dokázal antihypertenzívny účinok, pacienti s „utajenou“ hypertenziou (zvyčajne hypertenzná populácia s nízkou hladinou renínu) v priemere slabšie odpovedajú na monoterapiu ACE inhibítormi ako populácia s normálnou hladinou renínu. Táto rozdielna odpoveď sa stráca pridaním diuretík.

Klinické účinky, ktoré má Zofaril po včasnej aplikácii po infarkte myokardu sa môžu spájať s mnohými faktormi ako je zníženie hladiny angiotenzínu II v plazme (limituje sa proces remodelácie komory, čo môže negatívne ovplyvniť prognózu na prežitie u pacientov s infarktom myokardu) a zvýšenie plazmatickej a tkanivovej koncentrácie vazodilatačných látok (prostaglandínový - kinínový systém).

V randomizovanej, placebom kontrolovanej klinickej štúdii, na ktorej sa zúčastnilo 1556 pacientov s diagnózou infarkt prednej steny myokardu bez trombolytickej terapie, sa liečba začala do 24 hodín a trvala 6 týždňov. Incidencia primárneho kombinovaného endpointu (závažné zlyhanie srdca a /alebo smrť do 6 týždňov) sa znížila u pacientov, ktorým sa aplikoval zofenopril (zofenopril 7,1 %, placebo 10,6 %). Po jednom roku bol index prežívania vyšší u pacientov zo skupiny, ktorá užívala Zofaril.

Ďalšie informácie:

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Vápenatá soľ zofenoprilu je prekursorom, účinná zložka zofenoprilát neobsahuje sulfhydrylové skupiny. Zofenoprilát vzniká v organizme hydrolýzou z tioesterov.

Absorpcia

Vápenatá soľ zofenoprilu sa po perorálnej aplikácii rýchlo a úplne absorbuje a prakticky úplne konverguje na účinný zofenoprilát, vrcholová hladina v krvi sa dosiahne po 1,5 hodine. Kinetika po jednej dávke je lineárna v rozsahu dávok 10 – 80 mg vápenatej soli zofenoprilu a nedochádza k jeho akumulácii ani po dávkach 15 – 60 mg počas 3 týždňov. Prítomnosť potravy v gastrointestinálnom trakte znižuje rýchlosť, ale nie rozsah absorpcie, AUC zofenoprilátu je prakticky identická po nájedení alebo na lačno.

Distribúcia

Približne 88 % cirkulujúcej rádioaktivity meranej *ex-vivo* po aplikácii rádioaktivitou značenej dávky vápenatej soli zofenoprilu sa viaže na plazmatické proteíny, rovnovážny distribučný objem je 96 litrov.

Biotransformácia

Po aplikácii rádioaktívne značenej vápenatej soli zofenoprilu sa u ľudí identifikovalo v moči osem metabolitov, ktoré tvorili 76 % rádioaktivity v moči. Hlavný metabolit zofenoprilát (22 %) sa potom metabolizoval rôznymi metabolickými cestami vrátane glukuronidovej konjugácie (17 %), cyklizácie a glukuronidovej konjugácie (13 %), cysteínovej konjugácie (9 %), a S-metylácie tiolovej skupiny (8 %). Počas zofenoprilátu je po perorálnej aplikácii 5,5 hodiny a celkový telesný klírens je 1300 ml/min.

Eliminácia

Rádioaktívne značený zofenoprilát aplikovaný intravenózne sa vylučoval močom (76 %) a stolicou (16 %), kým po perorálnom podaní rádioaktívne značenej vápenatej soli zofenoprilu sa 69 %

rádioaktivity vylúčilo močom a 26 % stolicou. Z uvedeného vyplýva, že existujú dve eliminačné cesty (obličkami a pečeňou).

Farmakokinetika u osobitných populácií

Farmakokinetika u starších ľudí

U starších ľudí nie je potrebné upravovať dávku, ak ich renálne funkcie sú normálne.

Farmakokinetika pri renálnej dysfunkcii

Z kľúčových farmakokinetických parametrov zofenoprilátu meraných po perorálnom podaní rádioaktívne značenej vápenatej soli zofenoprilu vyplýva, že pacienti s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu > 45 a < 90 ml /min) eliminujú zofenopril z organizmu rovnakou rýchlosťou ako pacienti s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 90 ml /min).

U pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek (7 – 44 ml /min) sa rýchlosť eliminácie znižuje až na 50 % normálnej eliminačnej rýchlosti. To indikuje, že týmto pacientom sa má aplikovať polovica zvyčajnej začiatkovej dávky Zofarilu.

Pacienti v koncovom štádiu renálneho ochorenia, na hemodialýze a peritoneálnej dialýze majú eliminačnú rýchlosť zníženú až na 25 % normálnej eliminačnej rýchlosti. To indikuje, že týmto pacientom sa má aplikovať štvrtina zvyčajnej začiatkovej dávky Zofarilu.

Farmakokinetika pri hepatálnej dysfunkcii

Hodnota C_{max} a T_{max} je u pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou po aplikácii jednej dávky rádioaktívne značenej vápenatej soli zofenoprilu podobná ako u pacientov s normálnymi funkciami. Avšak hodnota AUC u pacientov s cirhózou mala dvojnásobnú hodnotu v porovnaní s normálnymi pacientmi, čo indikuje, že pacientom s miernou až stredne ťažkou hepatálnou dysfunkciou sa má aplikovať polovičná začiatková dávka Zofarilu v porovnaní s pacientmi, ktorí majú normálne hepatálne funkcie.

Vzhľadom na to, že nie sú žiadne farmakokinetické údaje pre vápenatú soľ zofenoprilu a zofenoprilát u pacientov s ťažkou hepatálnou dysfunkciou, terapia zofenoprilom je u týchto pacientov kontraindikovaná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity s opakovanou perorálnou aplikáciou trom druhom cicavcov väčšina účinkov bola charakteristická pre ACE inhibítory. Tieto zmeny vrátane zníženia parametrov erytrocytov, zvýšenia močovínového dusíka v sére, zníženia hmotnosti srdca a hyperplázie buniek juxtaglomerulárneho aparátu, sa však vyskytujú pri dávkach oveľa vyšších ako je odporúčaná maximálna dávka pre človeka. V opakovaných štúdiách toxicity na psoch sa po perorálnej aplikácii vysokých koncentrácií liečiva vyskytli dyskrázie krvi, ktoré boli druhovo špecifické a mediované imunologicky.

Ani po 1 roku sa v opakovaných štúdiách perorálnej toxicity nezistili signifikantné zmeny v enzýmových aktivitách cytochrómu P450 u opíc.

V štúdiách reprodukčnej toxicity sa zistilo spomalenie rastovej rýchlosti novorodencov v závislosti od dávky, tiež nefrotoxicita a znížená postnatálna životaschopnosť pri dávkach 90 a 270 mg /kg telesnej hmotnosti v F1 generácii. Počas aplikácie zofenoprilu v období gravidity sa u potkanov zistila toxicita u mláďat, u králikov vývojová toxicita, embryo- a fetotoxicita, ale len v dávkach, ktoré boli toxické pre matku.

V štúdiách sa nezistila genotoxicita, ani klastogénne účinky.

Štúdie karcinogenity uskutočnené na myšiach a potkanoch neodhalili žiadnu karcinogenitu. Zvýšený výskyt testikulárnej atrofie sa zaznamenal iba v štúdiách na myšiach, klinický význam nie je známy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

mikrokryštalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná soľ kroskarmelózy
stearan horečnatý
koloidný oxid kremičitý

Obal:

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
makrogol 400
makrogol 6000

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorň obal: blister PVDC /PVC /hliníková fólia
Veľkosť balenia Zofaril 7,5 mg: 7, 14, 28 filmom obalených tabliet v balení
Veľkosť balenia Zofaril 30 mg: 7, 14, 28, 90 filmom obalených tabliet v balení

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlín
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Zofaril 7,5 mg: 58/0367/03-S

Zofaril 30 mg: 58/0368/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. december 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. február 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2025