

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zofistar 7,5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid
Zofistar 30 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ZOFISTAR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,5 mg kaltsiumzofenopriili, mis vastab 7,2 mg zofenopriilile.

Üks ZOFISTAR 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 30 mg kaltsiumzofenopriili, mis vastab 28,7 mg zofenopriilile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):

Üks ZOFISTAR 7,5 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 17,35 mg laktoosmonohüdraati

Üks ZOFISTAR 30 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 34,7 mg laktoosmonohüdraati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

ZOFISTAR 7,5 mg: valged ümmargused kumera pinnaga õhukese polümeerikattega tabletid.

ZOFISTAR 30 mg: valged piklikud poolitusjoonega õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon

Kerge ja keskmise raskusega arteriaalse hüpertensiooni raviks.

Äge müokardiinfarkt

Pärast ägedat müokardiinfarkti esimese 24 tunni jooksul patsientidele kaasnevate südamepuudulikkuse sümptomitega või ilma nendeta, kes on hemodünaamiliselt stabiilsed ega ole saanud trombolüütilist ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Hüpertensioon

Täiskasvanud

Annuse tiitrimise vajadus määratakse vererõhu mõõtmise järgi vahetult enne järgmist annust. Annust suurendatakse 4-nädalase intervalliga.

Soola või vedeliku defitsiidita patsiendid:

Ravi alustatakse annusega 15 mg üks kord ööpäevas, mida suurendatakse, et saavutada optimaalne vererõhu kontroll.

Tavaline efektiivne annus on 30 mg üks kord ööpäevas.

Maksimaalne annus on 60 mg päevas, mis manustatakse ühe annusena või kaheks annuseks jagatuna.

Ebapiisava ravivastuse korral võib lisada teisi antihüpertensiivseid ravimeid nagu diureetikumid (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Soola või vedeliku defitsiidi kahtlusega patsiendid:

Esimese annuse hüpotensioon võib tekkida riskigrupi patsientidel (vt 4.4). Enne AKE inhibiitorravi alustamist tuleb korrigeerida soola- ja/või vedeliku defitsiit ning katkestada kasutatav diureetiline ravi 2...3 päeva enne AKE inhibiitori kasutuselevõtmist; algannus on 15 mg päevas. Kui see ei ole võimalik, peab algannus olema 7,5 mg päevas.

Patsiente, kellel on kõrge risk raskekujulise ägeda hüpotensiooni tekkeks, tuleb hoolikalt jälgida, eelistatult haiglas, kuni maksimaalse toime saabumiseni pärast esimese annuse manustamist ning AKE inhibiitori ja/või diureetikumi annuse suurendamist. See kehtib ka stenokardia või tserebrovaskulaarse haigusega patsientide kohta, kellel võib ülemäärane vererõhu langus põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse tüsistuse teket.

Neerukahjustus ja dialüüs:

Kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens >45 ml/min) hüpertensiivsetel patsientidel võib kasutada ZOFISTAR'i sama annust ja üks kord päevas manustamist nagu normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <45 ml/min) tuleb kasutada ZOFISTAR'i terapeutilisest annusest poole väiksemat annust; manustamisskeem (üks kord päevas) ei vaja muutmist.

ZOFISTAR'i algannus ja annustamisskeem dialüüsi saavatele hüpertensiivsetele patsientidele on üks neljandik annusest, mida kasutatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel.

Hiljutised kliinilised uuringud on näidanud anafülaktiliste reaktsioonide suurt esinemissagedust AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel hemodialüüsi ajal kõrgvoo-dialüüsimembraanidega või LDL-afereesi ajal (vt lõik 4.4).

Eakad (üle 65-aastased):

Normaalse kreatiniini kliirensiga eakatel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik.

Eakatel, kelle kreatiniini kliirens on < 45 ml/min, soovitatakse kasutada poolt ööpäevasest annusest.

Kreatiniini kliirensi saab arvutada seerumi kreatiniinisalduse järgi, kasutades alljärgnevat valemit:

$$\text{Kreatiniini kliirens (ml/min)} = \frac{(140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal (kg)}}{\text{seerumi kreatiniin (mg/dl)} \times 72}$$

Ülaltoodud meetod annab kreatiniini kliirensi meestel. Naistel tuleb saadud väärtus korrutada 0,85-ga.

Maksakahjustus:

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel on ZOFISTAR'i algannus poole võrra väiksem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel.

Raske maksakahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel on ZOFISTAR vastunäidustatud.

Lapsed:

ZOFISTAR'i ohutus ja efektiivsus lastel ning alla 18 aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Seetõttu ei ole kasutamine soovitatav.

Äge müokardiinfarkt

Täiskasvanud

ZOFISTAR-ravi peab alustama 24 tunni jooksul pärast ägeda müokardiinfarkti sümptomite teket ning ravi tuleb jätkata kuus nädalat.

Annustamine on järgnev:

1. ja 2. päev: 7,5 mg iga 12 tunni järel;
3. ja 4. päev: 15 mg iga 12 tunni järel;
- alates 5. päevast: 30 mg iga 12 tunni järel.

Madala süstoolse vererõhu korral (≤ 120 mmHg) ravi alguses või esimesel kolmel päeval pärast müokardiinfarkti ei tohi ööpäevast annust suurendada. Hüpotensiooni korral (≤ 100 mmHg) võib ravi jätkata eelnevalt talutud annusega. Raskekujulise hüpotensiooni korral (süstoolne vererõhk alla 90 mmHg kahe järjestikuse mõõtmise puhul vähemalt 1-tunnise intervalliga) tuleb ZOFISTAR ära jätta.

Pärast 6 nädalat kestnud ravi tuleb patsiendi seisundit uuesti hinnata ning ravi lõpetada, kui puuduvad vasaku vatsakese düsfunktsiooni või südamepuudulikkuse tunnused. Nende sümptomite esinemisel võib ravi jätkata pikaajaliselt.

Patsiendid peaksid vajadusel saama ka standardravi nitraatide, aspiriini või β -blokaatoritega.

Eakad (üle 65 aastased):

Üle 75-aastastel müokardiinfarktiga patsientidel tuleb ZOFISTAR'i kasutada ettevaatlikult.

Neerukahjustus ja dialüüs:

ZOFISTAR'i ohutus ja efektiivsus neerukahjustusega või dialüüsi saavatel müokardiinfarktiga patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi ZOFISTAR'i nendel patsientidel kasutada.

Maksakahjustus:

ZOFISTAR'i ohutus ja efektiivsus maksakahjustusega müokardiinfarkti patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi ZOFISTAR'i nendel patsientidel kasutada.

Manustamisviis

ZOFISTAR'i võib manustada enne või pärast sööki või söögi ajal. Annust tuleb tiitrida vastavalt patsiendi ravivastusele.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus kaltsiumzofenopriili, mõne teise AKE inhibiitori või mis tahes abiaine(te) suhtes (loetletud lõigus 6.1).
- Anamneesis angioneurotiline turse varasema AKE inhibiitorravi tagajärjel.
- Pärilik/idiopaatiline angioödeem.
- Raske maksakahjustus.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Viljakas eas naised, kes ei kasuta tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Kahepoolne neeruarteri stenoos või ühepoolne neeruarteri stenoos (ainsa neeru korral).
- Zofistari samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon

Nagu ka teised AKE inhibiitorid, võib ZOFISTAR põhjustada tugevat vererõhu langust, eriti pärast esimese annuse manustamist. Sümptomaatilist hüpotensiooni esineb komplikatsioonideta hüpertensiivsetel patsientidel harva.

See ohustab eelkõige patsiente, kellel on vedeliku defitsiit (nt pärast diureetilist ravi, soolavaest dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist), ning patsiente, kellel esineb raskekujuline reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Seda on täheldatud ka patsientidel, kellel esineb südamepuudulikkus kaasneva neerupuudulikkusega või ilma. Selle tekke tõenäosus on suurem ka patsientidel, kes kasutavad suures annuses lingudiureetikume või kellel esinevad hüponatremia või neerufunktsiooni kahjustus. Nendel

patsientidel tuleb ravi alustada arstliku järelevalve tingimustes, eelistatult haiglas, kasutades väikesi annuseid ja tiitrides annust ettevaatlikult.

Võimalusel tuleb diureetiline ravi ZOFISTAR-ravi alustamisel ajutiselt katkestada. See kehtib ka stenokardia või tserebrovaskulaarse haigusega patsientide kohta, kellel võib ülemäärane vererõhu langus põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse tüsistuse teket.

Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamavasse asendisse. Vajalikuks võib osutada füsioloogilise lahuse manustamine veeni. Liigne vererõhu langus pärast esimese annuse manustamist ei välista järgnevat hoolikalt annuse tiitrimist pärast hüpotensiooni korrigeerimist.

Mõnel südamepuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib Zofistari kasutamisel tekkida liigne süsteemse vererõhu langus. See toime on oodatav ega ole tavaliselt ravi lõpetamise põhjuseks. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi lõpetamine Zofistariga.

Hüpotensioon ägeda müokardiinfarkti korral

ZOFISTAR-ravi ei tohi alustada ägeda müokardiinfarktiga patsientidel, kui esineb oht raskete hemodünaamiliste häirete tekkeks pärast ravi vasodilataatoriga. Need on patsiendid, kelle süstoolne vererõhk on <100 mmHg või kellel esineb kardiogeenne šokk. ZOFISTAR-ravi võib ägeda müokardiinfarktiga patsientidel põhjustada raske hüpotensiooni teket. Püsiva hüpotensiooni korral (süstoolne vererõhk <90 mmHg üle 1 tunni) tuleb ZOFISTAR ära jätta. Ägeda müokardiinfarkti järgse raskekujulise südamepuudulikkusega patsientidele tohib ZOFISTAR'i manustada ainult juhul, kui patsient on hemodünaamiliselt stabiilne.

Maksafunktsiooni kahjustusega müokardiinfarkti patsiendid

ZOFISTAR'i ohutus ja efektiivsus maksakahjustusega müokardiinfarkti patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi ZOFISTAR'i nendel patsientidel kasutada.

Eakad

Üle 75-aastastel müokardiinfarktiga patsientidel tuleb ZOFISTAR'i kasutada ettevaatlikult.

Renovaskulaarse hüpertensiooniga patsiendid

Renovaskulaarse hüpertensiooni ja ühepoolse (ainsa neeru korral) või kahepoolse neeruarteri stenoosi korral on AKE inhibiitorite kasutamisel suurem oht raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Soodustavaks teguriks võib olla diureetiline ravi. Neerufunktsiooni häire võib avalduda vaid kergete kreatiniiniväärtuste muutustena, isegi ühepoolse neeruarteri stenoosi korral. Absoluutse vajaduse korral tuleb ZOFISTAR-ravi alustada haiglas arsti järelevalve all väikeste annustega, annust ettevaatlikult suurendades. Diureetiline ravi tuleb ZOFISTAR-ravi alustamisel ajutiselt katkestada ning esimeste ravinädalate jooksul tuleb hoolikalt kontrollida neerufunktsiooni.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb ZOFISTAR'i kasutada ettevaatlikult, kuna nad vajavad väiksemaid annuseid. Ravi ajal on vajalik neerufunktsiooni regulaarne kontroll. Neerupuudulikkuse teket AKE inhibiitorravi ajal on täheldatud peamiselt raske südamepuudulikkuse või olemasoleva neeruhaigusega (sh neeruarteri stenoosiga) patsientidel. Eriti samaaegse diureetilise ravi korral on vere uurea- ja kreatiniinisisalduse suurenemist täheldatud ka olemasoleva neeruhaiguseta patsientidel. Sellisel juhul võib vajalikuks osutada AKE inhibiitori annuse vähendamine ja/või diureetikumi äräjätmine. Esimestel ravinädalatel on soovitatav neerufunktsiooni hoolikas kontroll.

ZOFISTAR'i efektiivsus ja ohutus neerukahjustusega müokardiinfarkti patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi neerukahjustuse (seerumi kreatiniinisisaldus $\geq 2,1$ mg/dl ja proteiinuuria ≥ 500 mg/päevas) ja müokardiinfarkti koosesinemisel ZOFISTAR'i kasutada.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Kui AKE inhibiitoreid kasutatakse koos polüakrüülnitriil-kõrgvoo-dialüüsimembraanidega, on oht anafülaktiliste reaktsioonide tekkeks (näo turse, punetus, hüpotensioon ja hingeldus) paari minuti

jooksul pärast hemodialüüsi algust. Soovitatav on kasutada teist tüüpi dialüüsimembraane või teisi antihüpertensiivseid ravimeid.

ZOFISTAR'i ohutus ja efektiivsus hemodialüüsi saavatel müokardiinfarktiga patsientidel ei ole kindlaks tehtud. Seetõttu ei tohi ZOFISTAR'i nendel patsientidel kasutada.

LDL-aferees

Patsientidel, kes saavad ravi AKE inhibiitoriga LDL-afereesi ajal dekstraansulfaadiga, võivad tekkida sarnased anafülaktilised reaktsioonid nagu patsientidel, kes saavad hemodialüüsi kõrgvoomembraanidega (vt ülalpool). Nendel patsientidel soovitatakse kasutada mõnda teise rühma kuuluvaid antihüpertensiivseid ravimeid.

Anafülaktilised reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal või pärast putukahammustust

Harva võib AKE inhibiitorite kasutamine desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiivaste mürgiga) või pärast putukahammustust põhjustada eluohtlike anafülaktiliste reaktsioonide teket. Nendel patsientidel saab neid reaktsioone vältida, kui katkestada ajutiselt AKE inhibiitorravi, kuid need reaktsioonid taasilmnevad ravimpreparaadi tahtmatul kordummanustamisel. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui desensibiliseerivat ravi saavad patsiendid tarvitavad AKE-inhibiitoreid.

Neerusiirdamine

Puudub ZOFISTAR'i kasutamise kogemus patsientidel, kellele on hiljuti tehtud neerusiirdamine.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei ole üldjuhul efektiivsed antihüpertensiivsed ravimid, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi pärssivalt. Seetõttu ei ole ZOFISTAR'i kasutamine soovitatav.

Ülitundlikkus/Angioödeem

AKE inhibiitorravi ajal võib tekkida näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, glottise ja/või kõri angioödeem, mis sagedamini ilmneb esimestel ravinädalatel. Kuid harvadel juhtudel võib raskekujuline angioödeem tekkida ka pärast pikaajalist ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga. Ravi AKE inhibiitoriga tuleb koheselt lõpetada ja asendada see mõnda teise rühma kuuluva ravimiga.

Keele, glottise või kõri haaratusega angioödeem võib olla eluohtlik. Esmaabivõtteks on 0,3...0,5 ml adrenaliinilahuse (1:1000) kiire süstimine naha alla või 1 mg/ml adrenaliini (lahjendada vastavalt juhiste) aeglane süstimine veeni EKG ja vererõhu samaaegse kontrolli tingimustes. Patsient tuleb hospitaliseerida ning teda tuleb jälgida vähemalt 12...24 tundi, kuni sümptomid on täielikult taandunud.

Isegi kui tekib ainult keele turse ja puudub respiratoorne distress, võib olla vajalik patsiendi jälgimine, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

AKE-inhibiitorid põhjustavad angioödeemi teket suurema tõenäosusega mustanahalistel patsientidel. AKE-inhibiitorite kasutamisega mitteseotud angioödeemi anamneesiga patsientidel on suurem risk angioödeemi tekkeks ravi ajal AKE-inhibiitoritega (vt lõik 4.3: Vastunäidustused).

mTOR inhibiitorite samaaegne kasutamine (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel koos mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) on täheldatud suurenenud angioödeemi (nt hingamisteede või keele turse koos hingamise halvenemisega või ilma) (vt lõik 4.5) tekkeriski,

Köha

ZOFISTAR-ravi ajal võib tekkida kuiv mitteproduktiivne köha, mis kaob pärast ravi lõpetamist. AKE-inhibiitoritest tingitud köha tuleb kaaluda köha diferentsiaaldiagnoosi osana.

Maksapuudulikkus

Harva on AKE-inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks ning (vahel) lõpeb surmaga. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. AKE-inhibiitoreid saavad patsiendid, kellel tekib ikterus või märgatav

maksaensüümide sisalduse suurenemine, peavad ravi AKE-inhibiitoritega katkestama ja neid tuleb asjakohaselt jälgida.

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorravi käigus võib tekkida hüperkaleemia. Hüperkaleemia tekkerisk on suurem patsientidel, kellel esineb neerupuudulikkus või suhkurdiabeet, hüpoaldosteronism või nendel, kes kasutavad ka kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid või kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid; samuti patsientidel, kes tarvitavad teisi ravimeid, mida on seostatud seerumi kaaliumisisalduse suurenemisega (nt hepariin, kotrimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool). Kui ülalnimetatud preparaatide samaaegne kasutamine on siiski vajalik, tuleb ravi ajal regulaarselt kontrollida seerumi kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamise (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Operatsioon/anesteesia

AKE inhibiitorid võivad suure operatsiooni või narkoosi ajal põhjustada hüpotensiooni või isegi hüpotensivse šoki teket, sest nad võivad blokeerida angiotensiin II poolt sekundaarselt vabastatava reniini vabanemist. Kui AKE inhibiitorit ei ole võimalik ära jätta, tuleb hoolikalt kontrollida vere- ja plasmamahtu.

Aordistenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Vasaku vatsakese väljavoolutakistusega patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE-inhibiitoreid kasutavatel patsientidel on teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia tekkest. Neutropeenia risk näib olevat seotud ravimi annuse ja tüübiga ning see sõltub patsiendi kliinilisest seisundist. Seda täheldatakse harva komplikatsioonideta patsientidel, kuid see võib tekkida neerukahjustusega patsientidel, eriti kui viimane on seotud kollageenhaiguse (nt süsteemne erütematoosne luupus või sklerodermia), immuunsupressiivse ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi tarvitamise või nende tegurite kombinatsiooniga. Mõnel nendest patsientidest tekkis tõsine infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile.

Kui nendel patsientidel kasutatakse zofenopriili, on soovitatav enne ravi määrata valgete vereliblede arv ja diferentsiaalväärtus, siis esimese kolme ravikuu jooksul iga 2 nädala tagant uuesti ja seejärel perioodiliselt. Patsient peab ravi ajal teatama igast infektsiooni sümptomist (nt kurguvalu, palavik), mille järel tuleb viia läbi valgete vereliblede diferentsiaali hindamine. Kui tekib või kui kahtlustatakse neutropeeniat (neutrofiile $< 1000/\text{mm}^3$), tuleb zofenopriili ja iga kaasuva raviskeemi tarvitamine katkestada.

Neutropeenia on AKE inhibiitori ärajätmisel pöörduv.

Psoriaas

Psoriaasiga patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Proteinuuria

Proteinuuria võib tekkida eeskätt olemasoleva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel või suhteliselt suurte AKE inhibiitori annuste kasutamisel. Enne ravi alustamist ja seejärel perioodiliselt tuleb varasema neeruhaigusega patsientidel määrata uriini valgusisaldus (esmasel uriini hindamisel ribatest).

Diabeediga patsiendid

Esimesel ravikuul AKE-inhibiitoritega tuleb diabeediga patsientidel, keda on ravitud suukaudsete diabeediravimite või insuliiniga, jälgida hoolikalt veresuhkrusisaldust.

Liitium

Üldiselt ei soovitata liitiumi koos Zofistariga kasutada (vt lõik 4.5).

Etnilised erinevused

Nagu teised AKE-inhibiitorid, võib ka zofenopriil olla vähem efektiivne vererõhu langetamiseks mustanahalistel isikutel.

AKE-inhibiitorid põhjustavad angioödeemi suurema esinemisriski mustanahalistel patsientidel.

Rasedus

Ravi AKE-inhibiitoritega ei tohi raseduse ajal alustada. Kui ravi jätkamine AKE-inhibiitoritega ei ole hädavajalik, tuleb rasedust plaanivatel isikutel ravi vahetada sellise antihüpertensiivse ravi vastu, millel on tõestatud rasedusaegne ohutusprofiil. Kui rasedus on kindlaks tehtud, tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja alustada vajaduse korral alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Muu

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koosmanustamist ei soovitata

Kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumipreparaadid. AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumist tingitud kaaliumikadu. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumipreparaadid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad viia kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni seerumis. Kui nende kooskasutamine on näidustatud tõestatud hüpokaleemia tõttu, peab olema ettevaatlik ning kontrollima sageli seerumi kaaliumisisaldust ja EKG-d (vt lõik 4.4).

AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid või aliskireen

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad võrreldes monoteerapiaga kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Ettevaatust nõudvad kombinatsioonid

mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid, võib suurened angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Patsientidel, kes kasutavad samaaegselt kotrimoksasooli (trimetoprimi/sulfametoksasooli), võib suurened hüperkaleemia tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)

Eelnev ravi diureetikumide suurte annustega võib zofinopriilravi alustamisel põhjustada vedeliku defitsiiti ja hüpotensiooni (vt lõik 4.4). Hüpotensiooni tekke võimalust saab vähendada, lõpetades diureetikumravi, suurendades soolatarbimist või alustades ravi zofenopriili väiksemate annustega.

Liitium

AKE inhibiitorite kasutamisel koos liitiumiga on täheldatud pöörduvat liitiumikontsentratsiooni suurenemist seerumis ja toksilisust.. Manustamine koos tiasiiddiureetikumidega võib suurendada

toksilisust ja juba olemasolevat liitiumi toksilisust AKE-inhibiitoritega. Seetõttu ei ole Zofistari kasutamine koos liitiumiga soovitatav ja koosmanustamise vajaduse olemasolul tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust.

Kullapreparaadid

AKE-inhibiitoreid tarvitavatel patsientidel on süstitavate kullapreparaatide (nt naatriumaurotiomalaat) manustamise järel teatatud sagedamini nitroidreaktsioonidest (vasodilatatsiooni sümptomid, nagu õhetus, iiveldus, pearinglus ja hüpotensioon, mis võib olla väga tõsine).

Anesteetikumid

AKE inhibiitorid võivad tugevdada teatud anesteetikumide hüpotensiivset toimet.

Narkootilised ravimid / tritsüklilised antidepressandid / antipsühhootikumid / barbituraadid

Tekkida võib posturaalne hüpotensioon.

Teised antihüpertensiivsed ravimid (nt beetablokaatorid, alfablokaatorid, kaltsiumi antagonistid)

Võib esineda aditiivne hüpotensiivne toime või võimendumine. Ettevaatusega tuleb kasutada nitroglütseriini ja teisi nitraate või teisi vasodilataatoreid..

Tsimetidiin

Võib soodustada hüpotensiooni tekke ohtu.

Tsüklosporiin

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on suurenenud neerufunktsiooni häirete tekke risk.

Allopurinool, tsütostaatilised või immuunsupressiivsed ained, süsteemsed kortikosteroidid või prokaiinamiid

AKE inhibiitoritega koosmanustamisel on suurenenud ülitundlikkusreaktsioonide oht. Samaaegne manustamine koos AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia ohtu.

Antidiabeetilised ravimid

Harva võivad AKE-inhibiitorid võimendada insuliini ja suukaudsete antidiabeetiliste ravimite (nt sulfonüüluurea) veresuhkruisisaldust vähendavat toimet diabeetikutel. Sellistel juhtudel võib olla AKE-inhibiitoritega samaaegse ravi korral vajalik antidiabeetiliste ravimite annuse vähendamine.

Hemodialüüs kõrgvoo-dialüüsimembraanidega

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on suurenenud anafülaktiliste reaktsioonide tekke risk.

Võtta arvesse

Mittesteroidsed põletikuvastased ravimid (sh ASA \geq 3 g päevas). Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite toimel võib väheneda AKE inhibiitori antihüpertensiivne toime. Peale selle on kirjeldatud, et mittesteroidsetel põletikuvastastel ravimitel ja AKE inhibiitoritel on aditiivne seerumi kaaliumisisaldust suurendav toime, kuna neerufunktsioon võib häiruda. Need toimed on põhimõtteliselt taaspõrduvad ja tekivad eeskätt neerufunktsiooni häiretega patsientidel. Harva võib tekkida äge neerupuudulikkus, eriti häiritud neerufunktsiooniga patsientidel, nagu eakad või dehüdreeritud patsiendid.

Antatsiidid. Väheneb AKE inhibiitorite biosaadavus.

Sümpatomimeetikumid. Võib väheneda AKE inhibiitorite antihüpertensiivne toime, patsienti tuleb hoolikalt jälgida, et kinnitada soovitud toime saavutamine.

Toit. Võib vähendada kaltsiumzofenopriili imendumise kiirust, kuid ei mõjuta imendunud kogust.

Muud koostoimed

Puuduvad otsesed kliinilised andmed zofenopriili koostoime kohta teiste CYP ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimitega. *In vitro* metaboolsed uuringud zofenopriiliga ei näidanud võimalikke koostoimeid CYP ensüümide poolt metaboliseeritavate ravimitega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

AKE-inhibiitorite kasutamine ei ole raseduse esimesel trimestril soovitatav (vt lõik 4.4). AKE-inhibiitorite kasutamine raseduse teise ja kolmanda trimestri ajal on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised andmed teratogeensuse kohta AKE-inhibiitorite kasutamisest raseduse esimesel trimestril ei ole veenvad, kuid välistada ei saa vähest riski suurenemist. Kui AKE-inhibiitorite kasutamise jätkamine ei ole hädavajalik, tuleb rasedust plaanival isikul vahetada ravi alternatiivse antihüpertensiivse ravi vastu, millel on selge ohutusprofiil raseduse korral. Kui rasedus on kindlaks tehtud, tuleb ravi AKE-inhibiitoritega kohe lõpetada ja alustada vajaduse korral alternatiivse raviga. AKE inhibiitorite kasutamist raseduse teisel ja kolmandal trimestril on seostatud toksilisuse lootele (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, kolju luustumise peetumine) ja vastsündinu toksilisusega (neerupuudulikkus, hüpotensiooni, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kokkupuutel AKE-inhibiitoritega raseduse teisel trimestril on soovitatav teostada neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Imikuid, kelle ema on tarvitanud AKE inhibiitoriteid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Imetamine

Et puuduvad andmed Zofistari kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole Zofistar soovitatav ja eelistatavamad on alternatiivsed raviviisid, millel on imetamise ajal parem ohutusprofiil, eriti kui imetatakse vastsündinud või enneaegset last.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ZOFISTAR'i toimet reaktsioonikiirusele ei ole uuritud. Autojuhtimisel ja liikuvate mehhanismidega töötamisel tuleb meeles pidada, et mõnikord võivad tekkida unisus, pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Tabel loetletud kõrvaltoimetega.

Alltoodud tabelis on märgitud kõik kõrvaltoimed, mis ilmnesid ZOFISTAR'iga ravitud patsientidel kliinilistes uuringutes. Andmed on toodud organsüsteemide kaupa koos esinemissagedusega.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud tabelina kasutades järgmist jaotust:

väga sage (1/10); sage (1/100, < 1/10); aeg-ajalt (> 1/1000 < 1/100); harv (> 1/10 000 < 1/1000);

väga harv (< 1/10 000)

MedDRA Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Sagedus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Peavalu	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Sage
Seedetrakti häired	Iiveldus	Sage
	Oksendamine	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Aeg-ajalt

	Angioödeem	Harv
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasspasmid	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Sage
	Asteenia	Aeg-ajalt

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud seoses AKE-inhibiitorraviga.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Mõnedel patsientidel võib tekkida agranulotsütoos ja pantsütopenia.

Glukoos-6-fosfaadi dehüdrogenaasi defitsiitsusega patsientidel on teatatud hemolüütilisest aneemiast.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga harv: hüpoglükeemia

Endokriinsüsteemi häired

Teadmata: antidiureetilise hormooni sekretsiooni häired.

Psühhiaatrilised häired

Harv: depressioon, meeleolu muutused, unehäired, segasusseisundid.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: paresteesia, maitsetundlikkuse häired, tasakaaluhäired.

Silma kahjustused

Harv: hägune nägemine.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: tinnitus.

Südame häired

Hüpotensiooniga seoses on AKE-inhibiitorite puhul teatatud üksikjuhtudel tahhükardiast, südamepekslemisest, arütmias, stenokardiast ja müokardiinfarktist.

Vaskulaarsed häired

Ravi alustamise või annuse suurendamise järel on tekkinud tõsine hüpotensioon. Eriti tekib see teatud riskirühmades (vt lõik: Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). Hüpotensiooniga seoses võivad tekkida sellised sümptomid nagu pearinglus, nõrkusetunne, nägemise halvenemine, harva koos teadvuse häirega (sünkoop).

Harva tekib õhetus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harva on teatatud düspnoest, sinusiidist, nohust, glossiidist, bronhiidist ja bronhospasmist. AKE-inhibiitoreid on seostatud vähestel patsientidel angioneurootilise turse tekkega, mis haarab nägu ja orofarüingealseid kudesid. Üksikjuhtudel on ülemisi hingamisteid hõlmav angioneurootiline turse põhjustanud surmaga lõppeva hingamisteede ahenemise.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt võib tekkida kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus ja suukuivus.

AKE-inhibiitorite puhul on üksikjuhtudel kirjeldatud pankreatiiti ja iileust.

Väga harv: peensoole angioödeem.

Maksa ja sapiteede häired

AKE-inhibiitoritega on kirjeldatud üksikjuhtudel kolestaatilist ikterust ja hepatiiti.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Aeg-ajalt võivad tekkida allergilised ja ülitundlikkusreaktsioonid, nagu sügelus, urtikaaria, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs, psoriaasilaadne lööve, alopeetsia.

Sellega võib kaasneda palavik, lihasvalu, liigesevalu, eosinofiilia ja/või suurenenud ANA tiiter.

Harva tekib hüperhidroos.

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt tekib lihasvalu.

Neerude ja kuseteede häired

Neerupuudulikkus võib tekkida või tugevneda. Teatatud on ägedast neerupuudulikkusest (vt lõik 4.4).

Harva tekivad urineerimishäired.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv: erektsioonihäired.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harv: perifeerne turse ja valu rinnus.

Uuringud

Tekkida võib ravi katkestamisel pöörduv vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemine, eriti kui varem on esinenud neerupuudulikkus, tõsine südamepuudulikkus ja renovaskulaarne hüpertensioon.

Mõnel patsiendil on teatatud hemoglobiini, hematokriti, vereliistakute ja valgete veriblede arvu vähenemisest.

Teatatud on ka maksaensüümide ja bilirubiinisalduse suurenemisest seerumis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise sümptomid on raske hüpotensioon, šokk, stuupor, bradükardia, elektrolüütide tasakaaluhäired ja neerupuudulikkus.

Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida, eelistatult intensiivraviosakonnas. Sageli tuleb kontrollida seerumi elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust. Ravi sõltub sümptomite olemusest ja raskusest. Kui ravimit on manustatud hiljuti, tuleb rakendada meetmeid ravimi imendumise vältimiseks (nagu maoloputus, adsorbeerivate ainete ja naatriumsulfaadi manustamine). Hüpotensiooni korral tuleb patsient panna šokiasendisse (haigel on lamavas asendis veidi ülestõstetud jalad) ning kaaluda plasmaasendajate kasutamist ja/või ravi angiotensiin II-ga. Bradükardia või ülemääraste vaagusreaktsioonide korral manustada atropiini. Kaaluda võib südamestimulaatori kasutamist. AKE inhibiitorid on hemodialüüsitavad. Vältida tuleb polüakrüül-nitriil-kõrgvoo-dialüüsimeembraanide kasutamist.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, ATC-kood: C09AA15.

ZOFISTAR'i kasulik toime hüpertensiooni ja ägeda müokardiinfarkti korral on tingitud eeskätt plasma reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssimisest. AKE inhibeerimine (Ki 0,4 nM küüliku kopsus zofenopriilaadi arginiinisoola puhul) viib angiotensiin II sisalduse vähenemiseni plasmas, mille tulemuseks on vasopressoorse aktiivsuse ja aldosterooni sekretsiooni vähenemine. Kuigi viimase langus on väike, võib ilmned kaaliumisisalduse vähene suurenemine seerumis koos naatriumi ja vedeliku kaotusega. Angiotensiin II negatiivse tagasiside katkemine reniini sekretsioonile viib reniini aktiivsuse suurenemiseni plasmas. Plasma AKE aktiivsuse inhibeerimine on vastavalt 53,4% ja 74,4% 24 tundi pärast 30 mg ja 60 mg kaltsiumzofenopriili ühekordset suukaudset manustamist.

AKE inhibeerimise tulemusena suureneb nii tsirkuleeriva kui lokaalse kallikreiin-kiniini süsteemi aktiivsus, mis soodustab perifeerset vasodilatatsiooni prostaglandiinide süsteemi aktiveerimise teel. See mehhanism võib olla seotud kaltsiumzofenopriili vererõhku alandava toimega ning ka teatud kõrvaltoimetega.

Hüpertensiooniga patsientidel alandab ZOFISTAR vererõhku nii lamavas kui püstises asendis ilma südame löögisageduse kompensatoorse suurenemiseta. Keskmise süsteemne vaskulaarne vastupanu väheneb pärast ZOFISTAR'i manustamist.

Optimaalse vererõhu languse saavutamiseks võib kuluda mitu nädalat. Antihüpertensiivne toime püsib pikaajalise ravi käigus.

Ravi järsu lõpetamisega ei ole seostatud vererõhu kiiret tõusu. Hetkel puuduvad andmed ZOFISTAR'i toime kohta haigestumusele ja suremusele hüpertensiivsetel patsientidel.

Kuigi vererõhku alandavat toimet on täheldatud kõigil uuritud rassidel, on mustanahalistel hüpertensiivsetel patsientidel (kellel on tavaliselt madal reniini tase) väiksem keskmine vastus monoterapiale AKE inhibiitoriga kui mitte-mustanahalistel. See erinevus kaob diureetikumi lisamisel.

ZOFISTAR'i müokardiinfarkti järgse varajase kasutamise kliiniline efekt võib olla seotud paljude teguritega nagu angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas (piirates sel viisil ventrikulaarse remodelleerumise protsessi, mis võib negatiivselt mõjutada infarktipatsiendi prognoosi elule) ning vasodilatoorse toimega ainete (prostaglandiin-kiniini süsteem) sisalduse suurenemine plasmas ja kudedes.

Zofenopriili randomiseeritud platseebokontrolliga kliiniline uuring viidi läbi 1556 müokardiinfarktiga patsiendil, kes ei olnud saanud trombolüütilist ravi. Ravi alustati 24 tunni jooksul ja jätkati 6 nädalat. Esmase kombineeritud uurimiseesmärgi (raske südamepuudulikkus ja/või surm 6 nädala möödudes) esinemissagedus vähenes zofenopriiliga ravitud patsientide seas (zofenopriil 7,1%, platseebo 10,6%). Ühe aasta möödudes oli elulemus ZOFISTAR'i grupis paranenud.

Muu teave:

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Al*one and *in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist võrreldes monoterapiaga. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagoniste ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsisest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kaltsiumzofenopriil on eelravim, kuna aktiivne inhibiitor on vaba sulfhüdrüülühend, zofenopriilaat, mis moodustub tioesterhüdrolyüsil.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub kaltsiumzofenopriil kiiresti ja täielikult ning see muudetakse peaaegu täielikult zofenopriilaadiks, mille maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 1,5 tundi pärast ZOFISTAR'i suu kaudu manustamist. Ühekordse annuse kineetika on lineaarne kaltsiumzofenopriili annusevahemikus 10...80 mg ning ravimi kuhjumist ei ole täheldatud pärast 15...60 mg manustamist 3 nädala jooksul. Toidu olemasolu seedetraktis vähendab imendumise kiirust, kuid mitte imendunud kogust ning zofenopriilaadi AUC on peaaegu ühesugune ravimi manustamisel nii täis kui tühja kõhuga.

Jaotumine

Seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 88% ja jaotusruumala püsikontsentratsiooni faasis on 96 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast kaltsiumzofenopriili radioloogiliselt märgistatud annuse manustamist leiti inimese uriinis 8 metaboliiti, mis moodustavad 76% uriini radioaktiivsusest. Põhimetaboliit on zofenopriilaat (22%), mis seejärel metaboliseeritakse glükuroniidiga konjugeerimise (17%), tsükliksatsiooni ja glükuroniidiga konjugeerimise (13%), tsüsteiiniga konjugeerimise (9%) ja tioolgrupi S-metüülimise (8%) teel. Zofenopriilaadi poolväärtusaeg on 5,5 tundi ja kogukliirens pärast kaltsiumzofenopriili suukaudset manustamist 1300 ml/min.

Eritumine

Veeni manustatud radioloogiliselt märgistatud zofenopriilaat eritub uriini (76%) ja roojaga (16%); radioloogiliselt märgistatud kaltsiumzofenopriili suu kaudu manustamise järgselt leitakse 69% ja 26% radioaktiivsusest vastavalt uriinis ja roojas, mis näitab kahte eritumisteed (neerud ja maks).

Farmakokineetika erirühmades

Farmakokineetika eakatel patsientidel

Normaalse neerufunktsiooni korral ei ole eakatel patsientidel vaja annust muuta.

Farmakokineetika neerufunktsiooni häirete korral

Zofenopriilaadi põhiliste farmakokineetiliste parameetrite võrdluse põhjal, mida mõõdeti pärast radioloogiliselt märgistatud kaltsiumzofenopriili suukaudset manustamist, eritub zofenopriil kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens > 45 ja < 90 ml/min) sama kiirusega nagu tervetel katseisikutel (kreatiniini kliirens > 90 ml/min).

Mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel (7...44 ml/min) väheneb ravimi eliminatsiooni kiirus umbes 50% normiga võrreldes. See näitab, et nendele patsientidele tuleb määrata pool ZOFISTAR'i tavalisest algannusest.

Hemodialüüsi ja peritoneaaldialüüsi saavatel terminaalstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on eliminatsiooni kiirus umbes 25% normist. See näitab, et nendele patsientidele tuleb määrata üks neljandik ZOFISTAR'i tavalisest algannusest.

Farmakokineetika maksafunktsiooni häirete korral

Kerge ja keskmise raskusega maksafunktsiooni häirete korral olid radioloogiliselt märgistatud kaltsiumzofenopriili ühekordsete annuste manustamise järgselt zofenopriilaadi C_{\max} ja T_{\max} väärtused sarnased tervete katseisikutega. Samas olid AUC väärtused maksatsirroosiga patsientidel umbes kaks korda suuremad kui tervetel inimestel, mis näitab, et ZOFISTAR'i algannus peab kerge ja mõõduka maksapuudulikkuse korral olema poole väiksem kui normaalse maksafunktsiooni korral.

Puuduvad zofenopriili ja zofenopriilaadi farmakokineetilised andmed raske maksapuudulikkuse korral, mistõttu on zofenopriil nendel patsientidel vastunäidustatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduva suukaudse annuse toksilisuse uuringutes, mis viidi läbi kolmel imetajaliigil, oli enamik raviga seotud toimeid iseloomulikud AKE inhibiitoritele. Need muutused hõlmasid erütrotsüütide arvu langust, seerumi lämmastikisisalduse suurenemist, südame kaalu vähenemist ja jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat, mis ilmned inimese maksimaalset soovitatud annust tunduvalt ületavate annuste kasutamisel. Korduva suukaudse annuse toksilisuse uuringus koertel tekkisid suurte annuste kasutamisel liigispetsiifilised immunoloogiliselt vahendatud vere düskraasiad.

1-aastases korduva suukaudse toksilisuse uuringus ahvidel ei täheldatud olulisi muutusi tsütokroom P450 ensüümide aktiivsuses.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes viis zofenopriil järglaste kasvukiiruse annusega seotud vähenemiseni ning ka nefrotoksilisuse tekke ja postnataalse elulemuse vähenemiseni annuste 90...270 mg/kg puhul F1 põlvkonnas. Zofenopriilravi raseduse ajal põhjustas rottide järglaste arenguhäireid ning küülikutel ilmned ka embrüo- ja fetotoksiline toime, kuid seda vaid emale toksiliste annuste kasutamisel.

Genotoksilisuse uuringud näitasid, et zofenopriil ei ole mutageenne ega klastogeneenne.

Hiirtel ja rottidel teostatud kantserogeensusuuringutes ei ilmned kantserogeenset potentsiaali. Testiste atroofia esinemissagedus suurenes ainult hiirtel, selle kliiniline tähtsus ei ole teada.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Laktoosmonohüdraat

Naatriumkroskarmelloos

Magneesiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

Makrogool 6000

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4. Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

blister PVDC /PVC/alumiinium:

ZOFISTAR 7,5 mg – 7 tk, 14 tk või 28 tk pakendis.

ZOFISTAR 30 mg – 7 tk, 14 tk, 28 tk või 90 tk pakendis

Kõik pakendisuurused ei pruugi olla müügil.

6.6. Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1 Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

Luksemburg

8. MÜÜGILOA NUMBRID

ZOFISTAR 7,5 mg: 424903

ZOFISTAR 30 mg: 425003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5.12.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2018