

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZOFEPRIIL 7,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ZOFEPRIIL 15 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ZOFEPRIIL 30 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
ZOFEPRIIL 60 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ZOFEPRIIL 7,5mg περιέχει 7,5mg zofenopril calcium ισοδύναμο με 7,2mg zofenopril

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ZOFEPRIIL 15mg περιέχει 15mg zofenopril calcium ισοδύναμο με 14,3mg zofenopril

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ZOFEPRIIL 30mg περιέχει 30mg zofenopril calcium ισοδύναμο με 28,7mg zofenopril

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο ZOFEPRIIL 60mg περιέχει 60mg zofenopril calcium ισοδύναμο με 57,3mg zofenopril

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ZOFEPRIIL 7,5 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 17,35mg μονοϋδρική λακτόζη

Κάθε ZOFEPRIIL 15 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 34,7mg μονοϋδρική λακτόζη

Κάθε ZOFEPRIIL 30 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 69,4mg μονοϋδρική λακτόζη

Κάθε ZOFEPRIIL 60 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 138,8mg μονοϋδρική λακτόζη

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ZOFEPRIIL 7,5mg

Λευκά, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία με κυρτές επιφάνειες

ZOFEPRIIL 15mg, 30mg, 60mg

Λευκά, μακρόστενα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διχοτομούμενα. Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

*Υπέρταση*

Το ZOFEPRIIL ενδείκνυται για την θεραπεία της ήπιας έως μέτριας ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης.

*Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου*

Το ZOFEPRIIL ενδείκνυται για τη θεραπεία που αρχίζει εντός των πρώτων 24 ωρών σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου με ή χωρίς ενδείξεις και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι είναι αιμοδυναμικά σταθεροί και δεν έχουν υποβληθεί σε θρομβολυτική θεραπεία.

#### 4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

## Δοσολογία Υπέρταση

Ενήλικες

Η ανάγκη τιτλοποίησης της δοσολογίας πρέπει να καθορίζεται με τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης λίγο πριν την λήψη της επόμενης δόσης. Η δοσολογία πρέπει να αυξάνεται ανά διαστήματα τεσσάρων εβδομάδων.

*Ασθενείς με φυσιολογικό όγκο αίματος ή νάτριο*

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 15mg σε μία δόση την ημέρα και να τιτλοποιηθεί ανοδικά μέχρι να επιτευχθεί η ιδανική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Η συνήθης αποτελεσματική δοσολογία είναι 30mg σε μία δόση την ημέρα.

Η μέγιστη δόση είναι 60mg την ημέρα χορηγούμενα σε μία ή δύο διηρημένες δόσεις.

Σε περίπτωση ανεπαρκούς ανταπόκρισης, άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, όπως διουρητικά μπορεί να προστεθούν (Βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4, 4.5 και 5.1).

*Ασθενείς με υποψία για μειωμένο όγκο αίματος ή έλλειμμα νατρίου:*

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να εμφανισθεί υπόταση κατά την χορήγηση της πρώτης δόσης (βλέπε Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Έναρξη της θεραπείας με α-ΜΕΑ απαιτεί διόρθωση της έλλειψης νατρίου και / ή του όγκου του αίματος, διακοπή της υπάρχουσας θεραπείας με διουρητικά για δύο έως τρεις ημέρες πριν την χορήγηση του α-ΜΕΑ, και αρχική δοσολογία 15mg την ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, η αρχική δοσολογία θα πρέπει να είναι 7,5mg την ημέρα.

Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή αιφνίδια υπόταση πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά προτίμηση σε νοσοκομείο για όσο χρονικό διάστημα απαιτείται για την επίτευξη του μέγιστου αποτελέσματος μετά την χορήγηση της πρώτης δόσης και σε κάθε περίπτωση που η δοσολογία του α-ΜΕΑ και / ή του διουρητικού αυξάνεται. Αυτό ισχύει και για ασθενείς με στηθάγχη ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους υπερβολική υπόταση μπορεί να εξελιχθεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

*Νεφρική δυσλειτουργία και εξωνεφρική κάθαρση:*

Σε υπερτασικούς ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >45ml/λεπτό), μπορεί να χορηγηθεί η ίδια δοσολογία ZOFEPRIIL και σε μία δόση την ημέρα όπως χορηγείται και σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 45ml/λεπτό), θα πρέπει να χορηγείται η μισή θεραπευτική δοσολογία του ZOFEPRIIL. Η χορήγηση σε μια δόση την ημέρα δεν απαιτεί τροποποίηση.

Σε υπερτασικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, η αρχική δοσολογία και το δοσολογικό σχήμα του ZOFEPRIIL πρέπει να είναι ¼ της δόσης που χορηγείται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Πρόσφατες κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν υψηλή συχνότητα αντιδράσεων αναφυλακτοειδούς τύπου σε ασθενείς που ελάμβαναν α-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης με μεμβράνες υψηλής ροής ή κατά τη διάρκεια LDL αφαιρέσεις (βλέπε παράγραφο 4.4. «Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

*Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών):*

Στους ηλικιωμένους με φυσιολογική κάθαρση κρεατινίνης, δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας.

Στους ηλικιωμένους με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (λιγότερο από 45ml/min) συνίσταται η μισή ημερήσια δοσολογία.

Η κάθαρση της κρεατινίνης υπολογίζεται από την κρεατινίνη του ορού με την ακόλουθη σχέση:

$$\text{Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)} = \frac{(140-\text{ηλικία}) \times \text{βάρους (Kg)}}{\text{Κρεατινίνη ορού (mg/dl)} \times 72}$$

Η παραπάνω σχέση προσδιορίζει την κάθαρση κρεατινίνης στους άνδρες. Για τις γυναίκες, η σχέση πρέπει να πολλαπλασιάζεται με 0,85.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε υπερτασικούς ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η αρχική δοσολογία είναι η μισή της δόσης για ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία το ZOFEPRIIL αντενδείκνυται.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ZOFEPRIIL σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει αποδειχθεί. Κατά συνέπεια, η χρήση του δεν συνιστάται.

#### **Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:**

Ενήλικες

Η θεραπεία με ZOFEPRIIL θα πρέπει να αρχίζει μέσα σε 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και να συνεχίζεται για έξι εβδομάδες.

Η δοσολογία θα πρέπει να είναι ως ακολούθως:

1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> ημέρα: 7,5mg κάθε 12 ώρες

3<sup>η</sup> και 4<sup>η</sup> ημέρα: 15mg κάθε 12 ώρες

από την 5<sup>η</sup> και στη συνέχεια: 30mg κάθε 12 ώρες

Σε περίπτωση χαμηλής συστολικής πίεσης ( $\leq 120$ mmHg) στην αρχή της θεραπείας ή κατά τη διάρκεια των πρώτων τριών ημερών μετά το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να αυξάνεται. Σε περίπτωση υπότασης ( $\leq 100$ mmHg), η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με τη δοσολογία που ήταν ήδη ανεκτή. Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης (συστολική πίεση μικρότερη από 90mmHg με δύο συνεχόμενες μετρήσεις σε διάστημα το λιγότερο μίας ώρας), το ZOFEPRIIL πρέπει να διακοπεί.

Μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας, οι ασθενείς πρέπει να επαναξιολογηθούν και η θεραπεία να διακοπεί σε ασθενείς χωρίς εκδηλώσεις δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας ή καρδιακής ανεπάρκειας. Εάν τα συμπτώματα αυτά υπάρχουν, η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί μακροχρονίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να λαμβάνουν, όπου ενδείκνυται, την συνήθη κλασσική θεραπεία όπως νιτρικά, ακετυλο-σαλικυλικά ή β-αποκλειστές.

Ηλικιωμένοι (άνω των 65 ετών)

Το ZOFEPRIIL πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι είναι μεγαλύτεροι από 75 ετών.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία και εξωνεφρική κάθαρση*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZOFEPRIIL σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι παρουσιάζουν νεφρική δυσλειτουργία ή υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Γι' αυτό το ZOFEPRIIL δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZOFEPRIIL σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου οι οποίοι παρουσιάζουν ηπατική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Γι' αυτό το ZOFEPRIIL δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

#### **Τρόπος χορήγησης**

Το ZOFEPRIIL μπορεί να λαμβάνεται πριν, κατά την διάρκεια ή μετά τα γεύματα. Η δόση πρέπει να τιτλοποιείται ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία.

### **4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαίσθησία στην zofenopril calcium, σε άλλους α-MEA ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου που αναγράφονται στην παράγραφο 6.1.
- Ιστορικό αγγειονευρωτικού οιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με α-MEA.
- Ταυτόχρονη χρήση με θεραπεία sacubitril/valsartan. Το ZOFEPRIIL δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση sacubitril/valsartan (βλέπε επίσης παράγραφο 4.4 και 4.5).
- Κληρονομικό / ιδιοπαθές αγγειονευρωτικό οίδημα.
- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.
- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4 και 4.6.)
- Γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης, εκτός εάν λαμβάνουν προφυλακτικά μέτρα αντισύλληψης.
- Αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε ασθενείς με μονήρες νεφρό.
- Η ταυτόχρονη χρήση του ZOFEPRIIL με προϊόντα που περιέχουν αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (GFR, < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

#### 4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### *Υπόταση:*

Όπως και με άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (α-MEA), το ZOFEPRIIL μπορεί να προκαλέσει σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά μετά την πρώτη δόση αν και η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε χωρίς επιπλοκές υπερτασικούς ασθενείς.

Είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένο όγκο αίματος και ηλεκτρολυτών, οφειλόμενο σε θεραπεία με διουρητικά, περιορισμένη κατανάλωση άλατος, αιμοδιύλιση, διάρροια ή έμετο, ή έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλέπε παράγραφο 4.5 και παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από νεφρική ανεπάρκεια, συμπτωματική υπόταση έχει παρατηρηθεί. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με πιο σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, όπως αντικατροπίζεται από τη χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, ή σε ασθενείς με υπονατρίαμια, ή νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς που υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συμπτωματικής υπότασης, η θεραπεία πρέπει να αρχίζει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, με χαμηλές δόσεις και με προσεκτική τιτλοποίηση της δοσολογίας.

Εάν είναι δυνατόν, η θεραπεία με διουρητικά θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά όταν αρχίσει η θεραπεία με ZOFEPRIIL.

Οι οδηγίες αυτές ισχύουν επίσης και για ασθενείς με στηθάγχη, ή με αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική υπόταση μπορεί να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή σε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε ύπτια θέση. Ίσως απαιτηθεί συμπλήρωση του όγκου του αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση φυσιολογικού ορού. Η εμφάνιση υπότασης μετά την πρώτη δόση, δεν αποκλείει περαιτέρω προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης του φαρμάκου, μετά την αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Σε μερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια οι οποίοι έχουν κανονική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, επιπλέον μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να συμβεί με το ZOFEPRIIL. Αυτή η επίδραση είναι αναμενόμενη και συνήθως δεν είναι λόγος διακοπής της θεραπείας. Εάν η υπόταση γίνει συμπτωματική, μείωση της δόσης ή διακοπή του ZOFEPRIIL μπορεί να είναι αναγκαία.

##### *Υπόταση σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:*

Η θεραπεία με ZOFEPRIIL δεν πρέπει να αρχίζει σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου εάν υπάρχει κίνδυνος επιπρόσθετης σοβαρής αιμοδυναμικής διαταραχής, έπειτα από θεραπεία με αγγειοδιασταλτικά. Αυτοί είναι ασθενείς με συστολική πίεση μικρότερη από 100mmHg ή με καρδιογενές σοκ. Η θεραπεία με ZOFEPRIIL σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπόταση. Σε περίπτωση επίμονης υπότασης (συστολική πίεση μικρότερη από 90mmHg για περισσότερο από μία ώρα), το ZOFEPRIIL πρέπει να διακοπεί. Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια έπειτα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το ZOFEPRIIL μπορεί μόνο να χορηγείται εάν ο ασθενής είναι αιμοδυναμικά σταθερός.

##### *Ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας:*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZOFEPRIIL σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας δεν έχει τεκμηριωθεί. Γι' αυτό το ZOFEPRIIL δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

##### *Ηλικιωμένοι :*

Το ZOFEPRIIL πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου μεγαλύτερους από 75 ετών.

*Ασθενείς με νεφροαγγειακή υπέρταση:*

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας όταν ασθενείς με νεφροαγγειακή υπέρταση και προϋπάρχουσα αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας μονήρους νεφρού υποβάλλονται σε θεραπεία με α-MEA. Θεραπεία με διουρητικά μπορεί να είναι ένας επιπρόσθετος παράγοντας. Μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να εκδηλωθεί με ήπιες μόνον αλλαγές στην κρεατινίνη του ορού, ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Εάν θεωρηθεί απολύτως απαραίτητο, η θεραπεία με ZOFEPRIIL πρέπει να αρχίσει σε νοσοκομείο υπό στενή ιατρική παρακολούθηση, με χαμηλές δόσεις και με προσεκτική τιτλοποίηση της δόσης. Η θεραπεία με διουρητικά πρέπει να διακοπεί προσωρινά όταν αρχίσει η θεραπεία με ZOFEPRIIL και να ελεγχθεί προσεκτικά η νεφρική λειτουργία κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

*Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:*

Το ZOFEPRIIL πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια καθώς απαιτούνται μειωμένες δόσεις. Στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται όσο θεωρείται απαραίτητο. Νεφρική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με τους α-MEA έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική νόσο συμπεριλαμβανομένης και της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας. Μερικοί ασθενείς χωρίς καμία εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, έχουν εμφανίσει αυξημένες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης αίματος ειδικά όταν χορηγείται ταυτόχρονα ένα διουρητικό. Μείωση της δόσης του α-MEA και / ή διακοπή του διουρητικού μπορεί να χρειαστεί. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZOFEPRIIL σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου και νεφρική δυσλειτουργία δεν έχει τεκμηριωθεί. Έτσι, παρουσία νεφρικής δυσλειτουργίας και εμφράγματος του μυοκαρδίου (κρεατινίνη του ορού  $\geq 2,1$ mg/dl και πρωτεϊνουρία  $\geq 500$ mg/day) το ZOFEPRIIL δεν πρέπει να χορηγείται.

*Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση:*

Ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου υψηλής ροής (π.χ. AN 69) και βρίσκονται σε θεραπεία με α-MEA, ενδέχεται να εμφανίσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όπως οίδημα προσώπου, ερύθημα, υπόταση και δύσπνοια μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της αιμοδιύλισης. Συνιστάται η χρήση διαφορετικής μεμβράνης ή διαφορετικού αντιυπερτασικού φαρμάκου. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ZOFEPRIIL σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση δεν έχει τεκμηριωθεί. Έτσι, δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ασθενείς που υποβάλλονται σε LDL αφαίρεση:*

Ασθενείς σε θεραπεία με α-MEA που υποβάλλονται σε LDL αφαίρεση με dextrane sulphate είναι δυνατό να εμφανίσουν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις όμοιες με αυτές που εμφανίζουν οι ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής (βλέπε παραπάνω). Συνιστάται η χρήση άλλης κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων γι' αυτούς τους ασθενείς.

*Αναφυλακτικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης ή μετά από νυγμό εντόμων:*

Σπάνια, ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA κατά τη διάρκεια απευαισθητοποίησης (δηλητήριο από υμενόπτερα) ή μετά από νυγμό εντόμων έχουν εμφανίσει αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις επικίνδυνες για τη ζωή τους. Σε μερικούς ασθενείς, αυτές οι αντιδράσεις έχουν αποφευχθεί με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με α-MEA αλλά έχουν επανεμφανισθεί μετά από ακούσια εκ νέου χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος. Έτσι, προσοχή θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς MEA που υποβάλλονται σε διαδικασία απευαισθητοποίησης.

*Μεταμόσχευση νεφρού:*

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με τη χορήγηση ZOFEPRIIL σε ασθενείς που πρόσφατα έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

*Πρωτογενής αλδοστερονισμός:*

Ασθενείς με πρωτογενή αλδοστερονισμό γενικά δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα τα οποία δρουν μέσω της αναστολής του συστήματος ρενίνης - αγγιοτενσίνης. Επομένως, η χρήση του προϊόντος αυτού δεν συνιστάται.

#### *Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα:*

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας και / ή του λάρυγγα μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA. Εμφανίζεται συχνότερα κατά την διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας, ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να αναπτυχθεί σοβαρό αγγειοοίδημα μετά από μακροχρόνια θεραπεία με α-MEA. Η θεραπεία με α-MEA πρέπει να διακοπεί αμέσως και να αντικατασταθεί με φάρμακο που ανήκει σε άλλη φαρμακευτική κατηγορία.

Αγγειοοίδημα που προσβάλλει την γλώσσα, την γλωττίδα ή τον λάρυγγα μπορεί να αποβεί θανατηφόρο. Πρέπει να εφαρμοστεί επείγουσα θεραπεία που να περιλαμβάνει εκτός των άλλων: άμεση υποδόρια χορήγηση διαλύματος αδρεναλίνης 1:1000 (0,3 έως 0,5ml) ή αργή ενδοφλέβια χορήγηση αδρεναλίνης 1mg/ml (να διαλυθεί με βάση τις οδηγίες) με στενή παρακολούθηση του ΗΚΓ και της αρτηριακής πίεσης. Ο ασθενής θα πρέπει να εισάγεται σε νοσοκομείο, να παρακολουθείται για τουλάχιστον 12-24 ώρες και να μην εξέρχεται μέχρι να γίνει πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Ακόμη και σε τέτοιες περιπτώσεις όπου μόνο το πρήξιμο της γλώσσας περιλαμβάνεται, χωρίς αναπνευστική δυσχέρεια, οι ασθενείς απαιτείται να βρίσκονται υπό παρακολούθηση από τη στιγμή που η θεραπεία με αντιϊσταμινικά και κορτικοστεροειδή μπορεί να μην είναι επαρκής.

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης προκαλούν υψηλότερο ποσοστό αγγειοοιδήματος στη μαύρη φυλή σε σύγκριση με ασθενείς άλλων φυλών.

Ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος που δεν σχετίζεται με θεραπεία α-MEA μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος όταν λαμβάνουν α-MEA (βλέπε 4.3 'Αντενδείξεις').

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με sacubitril/valsartan αντενδείκνυται λόγω του αυξημένου κινδύνου αγγειοοιδήματος. Η θεραπεία με sacubitril/valsartan δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του ZOFEPRIIL. Η θεραπεία με ZOFEPRIIL δεν πρέπει να ξεκινά νωρίτερα από 36 ώρες μετά την τελευταία δόση του sacubitril/valsartan (βλέπε Παραγράφους 4.3 και 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με racecadotril, αναστολείς του mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αγγειοοιδήματος (π.χ. διόγκωση των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς αναπνευστική δυσλειτουργία) (βλέπε παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να δίδεται προσοχή κατά την έναρξη θεραπείας με racecadotril, αναστολέα mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin σε ασθενή ο οποίος ήδη λαμβάνει κάποιον αναστολέα MEA.

#### *Βήχας:*

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOFEPRIIL μπορεί να εμφανιστεί ξηρός και μη-παραγωγικός βήχας, ο οποίος υποχωρεί μετά την διακοπή του ZOFEPRIIL. Ο βήχας που προκαλείται από α-MEA μπορεί να θεωρηθεί ως μέρος διαφορετικής διάγνωσης του βήχα.

#### *Ηπατική ανεπάρκεια :*

Σπάνια, οι α-MEA συσχετίζονται με ένα σύνδρομο το οποίο αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε ξαφνική ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν α-MEA οι οποίοι αναπτύσσουν ίκτερο ή αισθητή αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με α-MEA και να βρίσκονται υπό κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση.

#### *Κάλιο ορού:*

Οι αναστολείς του MEA μπορούν να προκαλέσουν υπερκαλιαιμία καθώς αναστέλλουν την έκκριση της αλδοστερόνης. Η επίδραση αυτή δεν είναι συνήθως σημαντική σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Εντούτοις, σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία και/ή σε ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρώματα καλίου (συμπεριλαμβανομένων των υποκατάστατων άλατος), καλιοσυντηρητικά διουρητικά, ηπαρίνη, τριμεθοπρίμη ή κο-τριμοξαζόλη επίσης γνωστή ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη και ιδιαίτερα ανταγωνιστές αλδοστερόνης ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, μπορεί να παρουσιαστεί υπερκαλιαιμία. Τα καλιοσυντηρητικά διουρητικά και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του MEA, και το κάλιο του ορού και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται (βλέπε παράγραφο 4.5).

#### *Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS):*

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης δεν συνιστάται (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

#### *Χειρουργικές επεμβάσεις/αναισθησία:*

Οι α-ΜΕΑ μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ή ακόμα και υποτασική καταπληξία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας, δεδομένου ότι μπορεί να εμποδίσουν το σχηματισμό αγγειοτενσίνης II δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Εάν δεν είναι εφικτή η διακοπή του α-ΜΕΑ, θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά ο ενδοαγγειακός όγκος και ο όγκος πλάσματος.

#### *Στένωση της αορτής και της μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική καρδιομυοπάθεια:*

Οι α-ΜΕΑ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση μιτροειδούς βαλβίδας και απόφραξη της οδού εξώθησης αριστερής κοιλίας.

#### *Ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτταραιμία:*

Ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοκυτοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν α-ΜΕΑ. Ο κίνδυνος για ουδετεροπενία φαίνεται να είναι δόσο- και τύπο- εξαρτώμενος και εξαρτάται επίσης από την κλινική κατάσταση του ασθενή. Σπανίως παρουσιάζεται σε ανεπίπλεκτους ασθενείς, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με κάποιο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με αγγειακές νόσους του κολλαγόνου π.χ. συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, σκληροδερμία και θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες, θεραπεία με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη, ή ένα συνδυασμό αυτών των περίπλοκων παραγόντων. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς αναπτύσσουν σοβαρές λοιμώξεις, οι οποίοι σε μερικές περιπτώσεις δεν ανταποκρίνονται σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία.

Εάν η zofenopril χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων, και διαφορετικές μετρήσεις να πραγματοποιούνται πριν τη θεραπεία, κάθε 2 εβδομάδες κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της θεραπείας με zofenopril, και κατόπιν σε τακτά χρονικά διαστήματα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας όλοι οι ασθενείς πρέπει να αναφέρουν κάθε ένδειξη μόλυνσης (π.χ. πονόλαιμο, πυρετό) όταν μία διαφορετική μέτρηση λευκών αιμοσφαιρίων έχει πραγματοποιηθεί. Η zofenopril και άλλη ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή (βλέπε παράγραφο 4.5) πρέπει να διακοπεί εάν ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα λιγότερο από 1000/mm<sup>3</sup>) ανιχνευθεί ή υπάρξει υπόνοια.

Το φαινόμενο είναι αντιστρεπτό μετά την διακοπή του α-ΜΕΑ.

#### *Ψωρίαση :*

Οι α-ΜΕΑ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με ψωρίαση.

#### *Πρωτεϊνουρία:*

Πρωτεϊνουρία μπορεί να εμφανιστεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία ή με σχετικά υψηλές δόσεις α-ΜΕΑ. Ασθενείς με προγενέστερη νεφρική νόσο πρέπει να έχουν εκτίμηση της πρωτεΐνης στα ούρα (μέτρηση στα πρώτα πρωϊνά ούρα) πριν τη θεραπεία, και περιοδικά κατόπιν.

#### *Διαβητικοί ασθενείς:*

Τα επίπεδα γλυκαιμίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά στους διαβητικούς ασθενείς πριν τη θεραπεία με από του στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα ή ινσουλίνη, κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με α-ΜΕΑ (βλέπε παράγραφο 4.5)

#### *Λίθιο:*

Γενικά, ο συνδυασμός λιθίου και ZOFEPRIIL δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5)

#### *Εθνοτικές διαφορές:*

Όπως και με άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-ΜΕΑ), η zofenopril μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στη μαύρη φυλή σε σύγκριση με ασθενείς άλλων φυλών.

Το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης προκαλεί υψηλότερο ποσοστό αγγειοιδήματος στη μαύρη φυλή σε σύγκριση με ασθενείς άλλων φυλών.

#### *Κύηση:*

Δεν πρέπει να ξεκινά θεραπεία με α-MEA κατά τη διάρκεια της κύησης. Εκτός εάν συνεχιζόμενη θεραπεία με α-MEA θεωρείται απαραίτητη, οι ασθενείς που σχεδιάζουν μία επερχόμενη κύηση πρέπει να αλλάξουν σε μία εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία η οποία θα έχει ένα καθιερωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση. Όταν διαπιστωθεί η κύηση, η θεραπεία με α-MEA πρέπει αμέσως να διακοπεί, και αν είναι απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία να ξεκινήσει (βλέπε παράγραφους 4.3 και 4.6)

*Άλλα:*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια στη Lapp-λακτάση ή δυσαπορρόφηση στη γλυκόζη-γαλακτόζη δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Φάρμακα που αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος*

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με sacubtril/valsartan αντενδείκνυται, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αγγειοοιδήματος (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων MEA με racecadotril, αναστολείς mTOR (π.χ. sirolimus, everolimus, temsirolimus) και vildagliptin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ταυτόχρονη χρήση που δεν συνιστάται

*Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου, υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο ή άλλοι παράγοντες που αυξάνουν το κάλιο του ορού:*

Αν και τα επίπεδα καλίου του ορού συνήθως παραμένουν εντός των φυσιολογικών ορίων, υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανισθεί σε μερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με zofenopril. Τα κάλιο-συντηρητικά διουρητικά (π.χ. σπιρονολακτόνη, τριαμερένη, ή αμιλορίδη), συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Προσοχή πρέπει επίσης να δίδεται όταν η zofenopril συγχωρηγείται με άλλους παράγοντες οι οποίοι αυξάνουν το κάλιο του ορού, όπως τριμεθοπρίμη και κο-τριμοξαζόλη (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη) καθώς η τριμεθοπρίμη είναι γνωστό ότι ενεργεί ως καλιοσυντηρητικό διουρητικό όπως η αμιλορίδη. Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός της zofenopril με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται. Εάν η συγχωρήγηση ενδείκνυται θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και με συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.

*Αναστολείς-MEA, αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένη*

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (RAAS) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων MEA, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλισκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων όπως η υπόταση, η υπερκαλιαιμία και η μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (RAAS) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1)

Ταυτόχρονη χρήση που απαιτεί προσοχή

*Διουρητικά (θειαζίδες ή διουρητικά της αγκύλης)*

Προγενέστερη θεραπεία με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση όγκου αίματος και κίνδυνο υπότασης κατά την έναρξη θεραπείας με zofenopril (βλέπε παράγραφο 4.4). Η υποτασική δράση μπορεί να μειωθεί από τη διακοπή των διουρητικών, αυξάνοντας τον όγκο ή την πρόσληψη άλατος ή ξεκινώντας θεραπεία με χαμηλή δόση zofenopril.

*Λίθιο*

Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης λιθίου με α-MEA. Ταυτόχρονη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου και να ενισχύσει τον ήδη αυξημένο κίνδυνο της τοξικότητας του λιθίου με α-MEA.

Έτσι, το ZOFEPRIIL δεν συνιστάται σε συνδυασμό με λίθιο και προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων λιθίου στον ορό πρέπει να πραγματοποιείται εάν η ταυτόχρονη χορήγηση αποδειχτεί απαραίτητη.

*Χρυσός*



Αντιδράσεις νιτριτοειδούς (συμπτώματα αγγειοδιαστολής συμπεριλαμβανομένων εξάψεων, ναυτίας, ζάλης και υπότασης, τα οποία μπορεί να είναι σοβαρά) μετά από ενέσιμο χρυσό (για παράδειγμα, aurothiomalate νάτριο) έχουν αναφερθεί συχνότερα από ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με α-MEA.

#### *Αναισθητικά φαρμακευτικά προϊόντα:*

Οι α-MEA μπορεί να ενισχύσουν τα υποτασικά φαινόμενα μερικών αναισθητικών φαρμάκων.

#### *Ναρκωτικά φάρμακα/τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά/αντιψυχωσικά/βαρβιτουρικά*

Μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση.

#### *Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες (π.χ. β-αποκλειστές, α-αποκλειστές, ανταγωνιστές ασβεστίου)*

Μπορεί να υπάρξει επιπλέον υποτασική δράση ή ενδυνάμωση. Θεραπεία με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρικά, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, θα πρέπει να λαμβάνονται με προσοχή.

#### *Σιμετιδίνη*

Μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτασικού φαινομένου.

#### *Κυκλοσπορίνη*

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων MEA με κυκλοσπορίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

#### *Ηπαρίνη*

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χρήσης αναστολέων MEA με ηπαρίνη. Συνιστάται η παρακολούθηση του καλίου του ορού.

#### *Άλλοπουρινόλη, κυτταροστατικά ή ανοσοκατασταλτικού παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη*

Αυξημένος κίνδυνος αντιδράσεων υπερευαισθησίας όταν α-MEA χορηγούνται ταυτόχρονα.

Ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς MEA μπορεί να οδηγήσει στην αύξηση κινδύνου λευκοπενίας.

#### *Αντιδιαβητικά*

Σπάνια οι α-MEA μπορούν να ενισχύσουν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα μειώνοντας την επίδραση της ινσουλίνης και από του στόματος αντιδιαβητικά όπως η σουλφονουλουρία, στους διαβητικούς. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να είναι απαραίτητο να μειωθεί η δόση του αντιδιαβητικού κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με α-MEA.

#### *Αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής*

Αυξημένος κίνδυνος αναφυλακτοειδών αντιδράσεων όταν α-MEA χορηγούνται ταυτόχρονα.

#### Να ληφθούν υπ' όψιν με ταυτόχρονη χρήση

#### *Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου ASA $\geq 3g/ημέρα$ ):*

Η χορήγηση μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων μπορεί να μειώσει το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των α-MEA. Επιπλέον, έχει περιγραφεί ότι τα ΜΣΑΦ και οι α-MEA ασκούν αθροιστική δράση στην αύξηση του καλίου του ορού, ενώ η νεφρική λειτουργία μπορεί να μειωθεί. Τα φαινόμενα αυτά είναι κυρίως αντιστρεπτά και εμφανίζονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία. Σπάνια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να συμβεί, ιδιαίτερα στους ασθενείς με νεφρική λειτουργία σε κίνδυνο όπως στους ηλικιωμένους ή αφυδατωμένους.

#### *Αντιόξινα*

Μειώνουν την βιοδιαθεσιμότητα των α-MEA.

#### *Συμπαθομιμητικά φάρμακα*

Μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των α-MEA, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται με προσοχή ώστε να επιβεβαιώνεται ότι το επιθυμητό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται.

#### *Τροφή*

Μπορεί να μειώσει τον ρυθμό αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης της zofenopril calcium.

#### Επιπλέον πληροφορίες

Άμεσα κλινικά δεδομένα για την αλληλεπίδραση του zofenopril με άλλα φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από τα CYP ένζυμα δεν υπάρχουν. Όμως, σε in vitro μελέτες μεταβολισμού με zofenopril δεν αναφέρθηκε κάποια πιθανή αλληλεπίδραση με φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από CYP ένζυμα.

#### 4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Κύηση

Η χρήση των α-MEA δεν ενδείκνυται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παράγραφο 4.4). Η χρήση των α-MEA αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Επιδημιολογικά δεδομένα όσον αφορά τον κίνδυνο τερατογέννεσης μετά από έκθεση στους α-MEA κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης δεν είναι καθοριστικά, εντούτοις μία μικρή αύξηση του κινδύνου δεν θα μπορούσε να αποκλεισθεί. Εάν η θεραπεία με α-MEA θεωρηθεί ουσιώδης, οι ασθενείς που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να ακολουθήσουν μία εναλλακτική αντιυπερτασική θεραπεία η οποία έχει καθιερωμένο προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Όταν διαγνωσθεί κύηση, η θεραπεία με α-MEA πρέπει αμέσως να διακοπεί και, εάν θεωρηθεί απαραίτητο, εναλλακτική θεραπεία να ξεκινήσει.

Η θεραπεία με α-MEA κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι γνωστό ότι προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγουδράμνιο, καθυστέρηση κρανιακής οστεοποίησης) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία). (Βλέπε παράγραφο 5.5). Σε περίπτωση που έχει προκύψει έκθεση σε α-MEA από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, πρέπει να ελεγχθεί η κρανιακή και η νεφρική λειτουργία με υπερηχογράφημα. Τα βρέφη των οποίων η μητέρα λάμβανε α-MEA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4).

##### Θηλασμός

Επειδή δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες όσον αφορά τη χρήση του ZOFEPRIIL κατά τη διάρκεια του θηλασμού, το ZOFEPRIIL δεν συνιστάται και εναλλακτικές θεραπείες προτείνονται με καλύτερα εξακριβωμένο προφίλ ασφαλούς χρήσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, ιδιαίτερα όταν θηλάζετε ένα νεογέννητο ή πρόωρο νήπιο.

#### 4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν υπάρχουν μελέτες για την επίδραση του ZOFEPRIIL στην ικανότητα οδήγησης. Πρέπει να ενθυμήστε ότι κατά την διάρκεια της οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων μπορεί περιστασιακά να εμφανισθούν υπνηλία, ζάλη ή κόπωση.

#### 4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Πινακοποιημένη λίστα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον κάτωθι πίνακα αναγράφονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικής πρακτικής σε ασθενείς που έπαιρναν ZOFEPRIIL.

Ταξινομούνται ανά οργανικό σύστημα και με σειρά συχνότητας ακολουθώντας την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συνήθεις ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), ασυνήθεις ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$ ,  $\leq 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $\leq 1/10.000$ ).

MedDRA Οργανικό σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Διαταραχές νευρικού συστήματος	Ζάλη	Συνήθεις
	Κεφαλαλγία	Συνήθεις
Διαταραχές του αναπνευστικού, θωρακικού και μεσοθωράκιου	Βήχας	Συνήθεις
Γαστρεντερικές διαταραχές	Ναυτία	Συνήθεις
	Έμετος	Συνήθεις
Δερματικές διαταραχές και διαταραχές των υποδόριων ιστών	Εξάνθημα	Ασυνήθεις
	Αγγειοοίδημα	Σπάνιες
Μυοσκελετικές και διαταραχές	Μυϊκές συσπάσεις	Ασυνήθεις

<b>των συνδετικών ιστών</b>		
<b>Γενικές διαταραχές και συνθήκες χορήγησης</b>	Κούραση	Συνήθειες
	Ασθένεια	Ασυνήθειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί ότι συνδέονται με τη θεραπεία με α-MEA.

#### **Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος:**

Σε μερικούς ασθενείς ακοκκιοκυταραιμία και πανκυτοπενία μπορεί να συμβεί.

Υπάρχουν αναφορές για αιμολυτική αναιμία σε ασθενείς με ανεπάρκεια 6-φωσφορικής δεϋδρογονάσης της γλυκόζης.

#### **Διαταραχές του μεταβολισμού και θρέψης:**

Πολύ σπάνια υπογλυκαιμία

#### **Ενδοκρινικές διαταραχές**

Δεν είναι γνωστές, απρόσφορη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης

#### **Ψυχιατρικές διαταραχές:**

Σπάνια, κατάθλιψη, αλλαγές διάθεσης, διαταραχές στον ύπνο, σύγχυση.

#### **Διαταραχές νευρικού συστήματος:**

Περιστασιακά παραισθησία, δυσγευσία, διαταραχή ισορροπίας

#### **Διαταραχές οφθαλμών:**

Σπάνια, θάμβος όρασης

#### **Διαταραχές ότων και λαβυρίνθου:**

Σπάνια, εμβοές

#### **Καρδιακές διαταραχές:**

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, παλμοί, αρρυθμίες, στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου που συσχετίζονται με τη λήψη α-MEA σε σχέση με την υπόταση.

#### **Αγγειακές διαταραχές:**

Σοβαρή υπόταση έχει εμφανιστεί μετά την έναρξη της θεραπείας ή την αύξηση της δοσολογίας. Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε ομάδες υψηλού κινδύνου (βλέπε Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά την χρήση). Σε συνδυασμό με την υπόταση, μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα όπως ζάλη, αίσθημα αδυναμίας, διαταραχές της όρασης, σπανίως με διαταραχή της συνείδησης (συγκοπή).

Σπανιότερα έχουν εμφανισθεί εξάψεις.

#### **Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωράκιες διαταραχές:**

Σπάνια έχουν αναφερθεί δύσπνοια, ιγμορίτιδα, ρινίτιδα, γλωσσίτιδα, βρογχίτιδα καθώς και βρογχόσπασμος. Οι α-MEA έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αγγειονευρωτικού οιδήματος σε μερικούς ασθενείς, που αφορά το πρόσωπο και τον στοματοφάρυγγα. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, το αγγειονευρωτικό οίδημα που επεκτείνεται στους ανώτερους αεραγωγούς έχει προκαλέσει θανατηφόρο απόφραξη της αναπνευστικής οδού.

#### **Γαστρεντερικές διαταραχές:**

Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν κοιλιακό άλγος, διάρροια, δυσκοιλιότητα και ξηροστομία.

Μεμονωμένες περιπτώσεις παγκρεατίτιδας και ειλεού έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με τους α-MEA.

Πολύ σπάνια μικρό αγγειοοίδημα εντέρου.

#### **Ηπατοχολικές διαταραχές:**

Μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ίκτερου και ηπατίτιδα έχουν περιγραφεί σε σχέση με τους α-MEA.

#### **Διαταραχές δέρματος και διαταραχές των υποδόριων ιστών:**

Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως κνησμός, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο του Steven-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, ψωριασικά εξανθήματα, αλωπεκία.

Αυτά μπορεί να συνοδεύονται από πυρετό, μυαλγία, αρθραλγία, ηωσινοφιλία και / ή αυξημένους τίτλους αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA).

Σπάνια μπορεί να συμβεί υπερίδρωση.

#### **Μυοσκελετικές διαταραχές και διαταραχές συνδετικού ιστού:**

Περιστασιακά μπορεί να συμβεί μυαλγία.

#### **Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού συστήματος:**

Νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί (βλέπε Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

Σπάνια, στυτική δυσλειτουργία.

#### **Διαταραχές αναπαραγωγικού συστήματος και μαστών:**

Σπάνια, στυτική δυσλειτουργία.

#### **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:**

Πολύ σπάνια περιφερικό οίδημα και θωρακικός πόνος.

#### **Εργαστηριακές παράμετροι:**

Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης του αίματος, αναστρέψιμη μετά την διακοπή του φαρμάκου, ειδικά επί παρουσίας νεφρικής ανεπάρκειας, σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφροαγγειακής υπέρτασης.

Σε μερικούς ασθενείς έχουν αναφερθεί πτώση των τιμών της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, του αριθμού των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων.

Επίσης, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης του ορού.

#### **Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών**

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω

#### **Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: +30 21 32040380/337

Φαξ: +30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9. Υπερδοσολογία**

Συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι σοβαρή υπόταση, καταπληξία, λήθαργος, βραδυκαρδία, διαταραχές των ηλεκτρολυτών καθώς και νεφρική ανεπάρκεια.

Μετά την λήψη υπερβολικής δόσης, οι ασθενείς πρέπει να ευρίσκονται σε στενή παρακολούθηση, κατά προτίμηση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Οι ηλεκτρολύτες και η κρεατινίνη του ορού πρέπει να ελέγχονται τακτικά. Τα μέτρα αντιμετώπισης εξαρτώνται από την φύση και την σοβαρότητα των συμπτωμάτων. Εάν η λήψη είναι πρόσφατη μπορεί να εφαρμοσθούν μέτρα για την πρόληψη της απορρόφησης όπως πλύση του στομάχου και χορήγηση προσροφητικών ουσιών καιθειικού νατρίου. Εάν εμφανιστεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση καταπληξίας και να εξετασθεί η κατάλληλη χρήση ουσιών για την αύξηση του όγκου και / ή χορήγηση αγγειοτενσίνης II. Η βραδυκαρδία ή οι παρατεταμένες παρασυμπαθητικές αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την χορήγηση ατροπίνης. Η

χρήση ενός βηματοδότη μπορεί να ληφθεί υπ' όψιν. Οι α-MEA μπορεί να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία του αίματος με αιμοδιύλιση. Η χρήση μεμβράνων αιμοδιύλισης υψηλής ροής που περιέχουν πολυ-ακρυλο-νιτρώλιο πρέπει να αποφεύγεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας-MEA, κωδικός ATC: C09AA15

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα του ZOFEPRIIL στην υπέρταση και στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου φαίνεται να απορρέουν κυρίως από την καταστολή του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης στο πλάσμα. Η αναστολή του MEA (Ki 0,4 nM σε πνεύμονα κουνελιού για το άλας αργινίνης της zofenoprilat) έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, η οποία οδηγεί σε ελαττωμένη αγγειοσυσταλτική δραστηριότητα και μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Αν και η μείωση της αλδοστερόνης είναι μικρή μπορεί να εμφανιστούν μικρές αυξήσεις στις συγκεντρώσεις καλίου στον ορό μαζί με απώλεια νατρίου και υγρών. Η διακοπή του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης ανατροφοδότησης της αγγειοτενσίνης II στην έκκριση ρενίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος. Η δραστηριότητα του MEA του πλάσματος καταστέλλεται κατά 53,4% και 74,4% 24 ώρες μετά την χορήγηση από του στόματος μίας δόσης 30mg και 60mg zofenopril calcium, αντίστοιχα.

Η αναστολή του MEA έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα του κυκλοφορούντος και του τοπικού συστήματος καλλικρεΐνης - κινίνης, το οποίο συνεισφέρει στην περιφερική αγγειοδιαστολή, ενεργοποιώντας το σύστημα των προσταγλανδινών. Πιθανόν αυτός ο μηχανισμός να εμπλέκεται στην υποτασική δράση της zofenopril calcium και να ευθύνεται για ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σε υπερτασικούς ασθενείς, η χορήγηση του ZOFEPRIIL έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της αρτηριακής πίεσης σε ύπτια και ορθία θέση στον ίδιο βαθμό περίπου, χωρίς αντισταθμιστική αύξηση του καρδιακού ρυθμού. Η μέση συστηματική αγγειακή αντίσταση τείνει να μειωθεί μετά την χορήγηση του ZOFEPRIIL.

Για την επίτευξη της βέλτιστης μείωσης της αρτηριακής πίεσης μπορεί για μερικούς ασθενείς να απαιτηθούν αρκετές εβδομάδες θεραπείας. Το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα διατηρείται κατά τη διάρκεια μακρόχρονης θεραπείας.

Απότομη διακοπή της θεραπείας δεν έχει συσχετιστεί με απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τα αποτελέσματα του ZOFEPRIIL στη νοσηρότητα και θνησιμότητα των υπερτασικών ασθενών.

Αν και αντιυπερτασικό αποτελέσματα έχει παρατηρηθεί σε όλες τις φυλές που μελετήθηκαν, οι υπερτασικοί ασθενείς της μαύρης φυλής (συνήθως χαμηλής ρενίνης υπερτασικός πληθυσμός), ανταποκρίνεται κατά μέσο όρο σε μικρότερο βαθμό στην μονοθεραπεία με α-MEA, από ότι οι άλλοι ασθενείς. Αυτή η διαφορά εξαλείφεται όταν προστίθεται ένα διουρητικό.

Το κλινικό αποτέλεσμα που προέρχεται από την πρώιμη χρήση του ZOFEPRIIL μετά από ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να συνδέεται με πολλούς παράγοντες, όπως η μείωση των επιπέδων της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα (με αυτόν τον τρόπο περιορίζεται η διαδικασία του κοιλιακού remodelling η οποία μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην ποιότητα ζωής ενός ασθενούς που υπέστη έμφραγμα) και η αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα και στους ιστούς αγγειοδιασταλτικών ουσιών (σύστημα κινίνης – προσταγλανδινών).

Μία τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (placebo) κλινική μελέτη zofenopril διεξήχθη σε 1.556 ασθενείς με πρόσθετο έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι οποίοι δεν έλαβαν θρομβολυτική θεραπεία. Η θεραπεία άρχισε εντός 24 ωρών και συνεχίστηκε για 6 εβδομάδες. Η συχνότητα του συνδυασμού των κύριων καταληκτικών σημείων (σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και / ή θάνατος σε 6 εβδομάδες) ελαττώθηκε στην ομάδα των ασθενών που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με zofenopril (zofenopril 7,1%, εικονικό φάρμακο 10,6%). Μέσα σε ένα χρόνο, το ποσοστό επιβίωσης βελτιώθηκε στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν ZOFEPRIIL.

Άλλες πληροφορίες:

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες (η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου.

Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια. Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές και/ή στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, οξείας νεφρικής βλάβης και/ή υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μία μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαιμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ότι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

## 5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η zofenopril calcium είναι ένα προ-φάρμακο, καθ' όσον ο δραστικός αναστολέας είναι η ελεύθερη σουλφυδρυλική ένωση, zofenoprilat, η οποία παράγεται από την θειοεστερική υδρόλυση.

### *Απορρόφηση:*

Η zofenopril calcium απορροφάται πλήρως και γρήγορα διά της στοματικής οδού και υφίσταται σχεδόν πλήρη μετατροπή σε zofenoprilat, το οποίο επιτυγχάνει μέγιστα επίπεδα στο αίμα σε 1 ½ ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση του ZOFEPRILO. Η φαρμακοκινητική της εφ' άπαξ χορήγησης είναι γραμμική για εύρος δοσολογίας που κυμαίνεται από 10-80mg zofenopril calcium και δεν εμφανίζεται η συσσώρευση του φαρμάκου μετά την χορήγηση 15-60mg zofenopril calcium για 3 εβδομάδες. Η παρουσία τροφής στον γαστρεντερικό σωλήνα μειώνει τον ρυθμό, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης και οι τιμές της AUC (επιφάνειας υπό την καμπύλη) της zofenoprilat στο πλάσμα είναι σχεδόν ίδιες στην κατάσταση νηστείας και σίτισης.

### *Κατανομή:*

Περίπου το 88% της κυκλοφορούσας ραδιοενέργειας που έχει μετρηθεί ex-vivo μετά από την χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης zofenopril calcium συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής στην σταθερή κατάσταση είναι 96 λίτρα.

### *Βιομετασχηματισμός:*

Οκτώ μεταβολίτες, υπεύθυνοι για το 76% της ραδιοενέργειας στα ούρα, προσδιορίστηκαν στα ανθρώπινα ούρα μετά την χορήγηση μιας ραδιοεπισημασμένης δόσης zofenopril calcium. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η zofenoprilat (22%), η οποία στη συνέχεια μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων της σύνδεσης με γλυκουρονικό (17%), μετατροπή σε κυκλική ένωση και σύνδεση με γλυκουρονίδιο (13%), σύνδεση με κυστεΐνη (9%) και S-μεθυλίωσης της θειολικής ομάδας (8%). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της zofenoprilat είναι 5,5 ώρες και η συνολική κάθαρση οργάνισμού είναι 1.300ml/λεπτό μετά την από του στόματος χορήγηση zofenopril calcium.

### *Αποβολή:*

Ραδιοεπισημασμένη zofenoprilat χορηγούμενη ενδοφλέβια, αποβάλλεται στα ούρα (76%) και στα κόπρανα (16%) ενώ μετά την από του στόματος χορήγηση της ραδιοεπισημασμένης zofenopril calcium, το 69% και το 26% της ραδιοενέργειας ανακτάται από τα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, υποδεικνύοντας μια διπλή οδό απέκκρισης (νεφρά και ήπαρ).

### Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

*Φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους:*

Στους ηλικιωμένους δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

*Φαρμακοκινητική σε νεφρική δυσλειτουργία:*

Με βάση την σύγκριση των κυρίων φαρμακοκινητικών παραμέτρων της zofenoprilat οι οποίες μετρήθηκαν μετά την από του στόματος χορήγηση της ραδιοσημασμένης zofenopril calcium, ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης >45 και <90ml/λεπτό) απεκκρίνουν την zofenopril από τον οργανισμό με τον ίδιο ρυθμό όπως τα υγιή άτομα (κάθαρση κρεατινίνης > 90ml/λεπτό).

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (7 - 44ml/λεπτό), ο ρυθμός απέκκρισης μειώνεται περίπου στο 50% της φυσιολογικής. Αυτό υποδεικνύει ότι σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται η μισή της συνήθους αρχικής δόσης του ZOFEPRIIL.

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο στο τελικό στάδιο, οι οποίοι υπόκεινται σε αιμοδιύλιση ή περιτοναϊκή κάθαρση, ο ρυθμός απέκκρισης μειώνεται στο 25% της φυσιολογικής. Αυτό υποδεικνύει ότι σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να δοθεί το ¼ της συνήθους αρχικής δόσης του ZOFEPRIIL.

*Φαρμακοκινητική σε ηπατική δυσλειτουργία:*

Σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία στους οποίους χορηγήθηκαν εφ' άπαξ δόσεις ραδιοσημασμένης zofenopril calcium, η μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) και ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης (Tmax) για τη zofenoprilat ήταν παρεμφερείς με τις τιμές που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.

Όμως, οι τιμές της επιφάνειας υπό την καμπύλη (AUC) σε ασθενείς με κίρρωση ήταν διπλάσιες από τις τιμές που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα, υποδεικνύοντας ότι η αρχική δόση του ZOFEPRIIL για ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να είναι η μισή από αυτή που χορηγείται σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικά δεδομένα της zofenopril και της zofenoprilat σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου η zofenopril αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

### **5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση, που διεξήχθησαν σε τρία είδη θηλαστικών, οι περισσότερες σχετιζόμενες με τη θεραπεία ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν αυτές που συνήθως αναφέρονται για τους α-MEA. Οι αλλαγές αυτές που συμπεριλαμβάνουν μείωση στις παραμέτρους των ερυθροκυττάρων, αύξηση της ουρίας του ορού, μείωση του βάρους της καρδιάς και υπερπλασία των παρασπειραματικών κυττάρων εμφανίζονται με δοσολογικά επίπεδα αρκετά υψηλότερα από την μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία στον άνθρωπο. Σε μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση σε σκύλο παρουσιάστηκαν ειδικές για το είδος, ανοσολογικά-προκαλούμενες αιματολογικές δυσκρασίες με υψηλά δοσολογικά επίπεδα.

Σε μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση σε πίθηκο, διάρκειας ενός χρόνου, δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες αλλαγές στις ενζυμικές δραστηριότητες του κυτοχρώματος P450.

Σε μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής λειτουργίας, η zofenopril προκάλεσε μια δόσο-εξαρτώμενη μείωση στην ταχύτητα ανάπτυξης του απογόνου και επίσης νεφροτοξικότητα και μειωμένη μεταγεννητική βιωσιμότητα σε δοσολογικά επίπεδα των 90 και 270mg/kg σωματικού βάρους στην γενιά των F1. Θεραπεία με zofenopril κατά την διάρκεια της κύησης προκάλεσε εμβρυϊκή και αναπτυξιακή τοξικότητα σε απογόνους αρουραίων και επίσης εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια αλλά μόνο με δοσολογικά επίπεδα τοξικά για την μητέρα.

Μελέτες γενοτοξικότητας απέδειξαν ότι η zofenopril δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος.

Μελέτες καρκινογένεσης που διεξήχθησαν σε ποντίκια και αρουραίους δεν έδειξαν στοιχεία καρκινογένεσης. Αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ατροφίας των όρχεων παρουσιάστηκε μόνο στην μελέτη των ποντικών της οποίας η κλινική σημασία είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1. Κατάλογος εκδόχων**

Πυρήνας: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, μονοϋδρική λακτόζη, νατριούχος καρμελόζη διασταυρούμενη, άνυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου, στεατικό μαγνήσιο.

Επικάλυψη: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), πολυαιθυλενογλυκόλη 400, πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

### **6.2. Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3. Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Καμία ειδική προφύλαξη για τη φύλαξη

### **6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Blister (PVDC/ PVC /αλουμίνιο) ή Aclar / αλουμίνιο, συσκευασίες των:

ZOFEPRIIL 7,5mg – 12, 14, 15, 28, 30, 48, 50, 50 unit doses, 56, 56 unit doses, 90, ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ZOFEPRIIL 15mg - 12, 14, 15, 28, 30, 50, 50 unit doses, 56, 56 unit doses, 90, ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ZOFEPRIIL 30mg - 7, 14, 15, 28, 30, 50, 50 unit doses, 56, 56 unit doses, 90, ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ZOFEPRIIL 60mg - 14, 15, 28, 30, 50, 50 unit doses 56, 56 unit doses, 90, ή 100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες

### **6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG SA

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxembourg

ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ

### **Τοπικός αντιπρόσωπος :**

Guidotti Hellas A.E.,

Αναστασίου Δαμβέργη 7,

104 45 Αθήνα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ZOFEPRIIL 7,5 mg: 30616 (PVDC/ PVC /αλουμίνιο) 60490/12 (Aclar / αλουμίνιο)

ZOFEPRIIL 15 mg: 30608 (PVDC/ PVC /αλουμίνιο) 60490/12 (Aclar / αλουμίνιο)

ZOFEPRIIL 30 mg: 30615 (PVDC/ PVC /αλουμίνιο) 60490/12 (Aclar / αλουμίνιο)

ZOFEPRIIL 60 mg : 30607 (PVDC/ PVC /αλουμίνιο) 60490/12 (Aclar / αλουμίνιο)



**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29.04.1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 10.05.2013

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**