

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ 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 δισκίο ZOFEPRIIL 7,5mg περιέχει 7,2mg zofenopril ισοδύναμο με 7,5mg zofenopril calcium  
Κάθε δισκίο ZOFEPRIIL 15mg περιέχει 14,3mg zofenopril ισοδύναμο με 15mg zofenopril calcium  
Κάθε δισκίο ZOFEPRIIL 30mg περιέχει 28,7mg zofenopril ισοδύναμο με 30mg zofenopril calcium  
Κάθε δισκίο ZOFEPRIIL 60mg περιέχει 57,3mg zofenopril ισοδύναμο με 60mg zofenopril calcium

Για τα έκδοχα, βλέπε παρ. 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ZOFEPRIIL 7,5mg  
Λευκά στρογγυλά επικαλυμμένα δισκία με κυρτές επιφάνειες.

ZOFEPRIIL 15mg, 30mg, 60mg  
Λευκά, μακρόστενα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, διχοτομούμενα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 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 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

Το ZOFEPRIIL μπορεί να χορηγηθεί πριν, μετά ή κατά τη διάρκεια των γευμάτων. Η δόση πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με την θεραπευτική απόκριση του ασθενή.

*Υπέρταση*

Η ανάγκη προσαρμογής 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 νατρίου*

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει με 15mg σε μία δόση την ημέρα και να αυξάνεται σταδιακά μέχρι να επιτευχθεί ο καλύτερος δυνατός έλεγχος 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 απόκρισης, άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες, όπως διουρητικά μπορεί να προστεθούν.

*Ασθενείς με μειωμένο όγκο αίματος ή νατρίου:*

Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μπορεί να εμφανισθεί υπόταση κατά την χορήγηση της πρώτης δόσης (βλ. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση). Έναρξη της θεραπείας με α-ΜΕΑ απαιτεί ρύθμιση 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.

*Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και εξωνεφρική κάθαρση:*

Σε υπερτασικούς ασθενείς με ήπια νεφρική ανεπάρκεια (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 ανεπάρκεια (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 του ZOFEPRIIL πρέπει να είναι ¼ της δόσης που χορηγείται σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Πρόσφατες κλινικές παρατηρήσεις έδειξαν υψηλή συχνότητα αναφυλακτικών αντιδράσεων σε ασθενείς που ελάμβαναν α-ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αιμοκάθαρσης με φίλτρα υψηλής ροής ή κατά τη διάρκεια λιπιδιοαφαίρεσης (βλέπε «Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις» παρ. 4.4.).

*Δοσολογία σε ηλικιωμένους ασθενείς:*

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

Σε 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:

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

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

*Δοσολογία σε ηπατική ανεπάρκεια:*

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

Σε υπερτασικούς ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια το ZOFEPRIIL αντενδείκνυται.

*Δοσολογία σε παιδιά:*

Η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του ZOFEPRIIL σε παιδιά δεν έχει αποδειχθεί. Κατά συνέπεια, δεν θα πρέπει να χορηγείται σε παιδιά.

**Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου:**

Η θεραπεία με ZOFEPRIIL θα πρέπει να αρχίζει μέσα σε 24 ώρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων οξέος 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 ( $\leq 120\text{mmHg}$ ) 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 ( $\leq 100\text{mmHg}$ ), η θεραπεία μπορεί να συνεχισθεί με τη δοσολογία που ήταν ήδη ανεκτή. Σε περίπτωση σοβαρής υπότασης (συστολική πίεση μικρότερη από  $90\text{mmHg}$  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 μπορεί να συνεχιστεί μακροχρονίως.

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

*Δοσολογία σε ηλικιωμένους:*

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

*Δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και εξωνεφρική κάθαρση:*

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

*Δοσολογία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:*

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

**4.3. Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στην ασβεστούχο ζοφenoπρίλη, σε άλλους α-MEA ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος σχετιζόμενο με προηγούμενη θεραπεία με α-MEA.
- Κληρονομικό / ιδιοπαθές αγγειοοίδημα.
- Σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.
- Κύηση
- Γαλουχία
- Γυναίκες σε ηλικία τεκνοποίησης, εκτός εάν λαμβάνουν προφυλακτικά μέτρα αντισύλληψης.
- Αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της νεφρικής αρτηρίας σε ασθενείς με μονήρη νεφρό.

#### **4.4. Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη χρήση**

##### *Υπόταση:*

Όπως και με άλλους α-MEA, το ZOFEPRIIL μπορεί να προκαλέσει σημαντική πτώση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά μετά την πρώτη δόση. Συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε χωρίς επιπλοκές υπερτασικούς ασθενείς. Είναι πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς που εμφανίζουν μειωμένο όγκο αίματος, οφειλόμενο σε θεραπεία με διουρητικά, περιορισμένη κατανάλωση άλατος, αιμοδιύλιση, διάρροια ή έμμετο. Έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια που μπορεί να συνοδεύεται ή όχι με νεφρική ανεπάρκεια.

Είναι συνηθέστερη σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις διουρητικών της αγκύλης, ή σε ασθενείς με υπονατρίαμια, ή νεφρική δυσλειτουργία. Σε αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία πρέπει να αρχίζει υπό στενή ιατρική παρακολούθηση κατά προτίμηση σε νοσοκομείο, με χαμηλές δόσεις και με προσεκτική ρύθμιση της δόσολογίας.

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 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 ρύθμιση της δόσης του φαρμάκου, μετά την αποτελεσματική αντιμετώπιση.

##### *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 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 σ'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 στο πλάσμα του 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 ανεπάρκεια δεν έχει τεκμηριωθεί. Έτσι, παρουσία νεφρικής ανεπάρκειας 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 και βρίσκονται σε θεραπεία με α-MEA, ενδέχεται να εμφανίσουν αναφυλακτικές 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 λιπιδιοαφαίρεση :*

Ασθενείς σε θεραπεία με α-MEA που υποβάλλονται σε λιπιδιοαφαίρεση με dextrane sulphate είναι δυνατό να εμφανίσουν αναφυλακτικές 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 ή μετά από νυγμό εντόμων έχουν εμφανίσει αναφυλακτικές αντιδράσεις επικίνδυνες για τη ζωή τους. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύγονται με την προσωρινή διακοπή της θεραπείας με α-MEA πριν από κάθε απευαισθητοποίηση.

#### *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-αγγειοτασίνης. Επομένως, η χρήση του προϊόντος αυτού δεν συνιστάται.

#### *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 υποδόρια. 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 έγχυση 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.

#### *Βήχας:*

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ZOFEPRIIL μπορεί να εμφανιστεί ξηρός και μη-παραγωγικός βήχας, ο οποίος υποχωρεί μετά την διακοπή του ZOFEPRIIL.

#### *Υπερκαλιαιμία :*

Υπερκαλιαιμία μπορεί να εμφανιστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με α-MEA, ειδικά αν υπάρχει νεφρική και / ή καρδιακή ανεπάρκεια. Γενικά, δεν συνιστώνται συμπληρώματα καλίου ή κάλιο-συντηρητικά διουρητικά επειδή μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές αυξήσεις στο κάλιο του πλάσματος. Εάν θεωρηθεί απαραίτητη η συγχορήγηση των προαναφερθέντων φαρμάκων, θα πρέπει να χορηγούνται με τακτικό έλεγχο του καλίου του ορού.

#### *Χειρουργικές επεμβάσεις / αναισθησία :*

Οι α-MEA μπορεί να προκαλέσουν υπόταση ή ακόμα και υποτασική καταπληξία σε ασθενείς που υφίστανται σοβαρή χειρουργική επέμβαση ή κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας. Εάν δεν είναι εφικτή η διακοπή του α-MEA , θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά ο ενδοαγγειακός όγκος υγρών και ο όγκος πλάσματος.

#### *Στένωση της αορτής / υπερτροφική καρδιομυοπάθεια:*

Οι α-MEA πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη της οδού εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

#### *Ουδετεροπενία / ακοκκιοκυτταραιμία:*

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 ανεπάρκειας, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με νόσους του κολλαγόνου π.χ. συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, σκληροδερμία και θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Το φαινόμενο είναι αντιστρεπτό μετά την διακοπή του α-MEA.

#### *Ψωρίαση :*

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

#### *Πρωτεϊνουρία:*

Πρωτεϊνουρία μπορεί να εμφανιστεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υπάρχουσα ανεπάρκεια της νεφρικής λειτουργίας ή με σχετικά υψηλές δόσεις α-MEA.

## **4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### **Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί**

*Καλιο-συντηρητικά διουρητικά ή συμπληρώματα καλίου:*

Οι α-MEA ελαττώνουν την προκαλούμενη από διουρητικά απώλεια καλίου. Τα κάλιο-συντηρητικά διουρητικά π.χ. σπειρονολακτόνη, τριαμετρίνη, ή αμιλορίδη, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα αλάτων που περιέχουν κάλιο μπορεί να προκαλέσουν σημαντικές αυξήσεις στο κάλιο του ορού. Εάν η ταυτόχρονη χορήγηση θεωρείται απαραίτητη, λόγω της τεκμηριωμένης υποκαλιαιμίας αυτά πρέπει να χορηγηθούν με προσοχή και με τακτικό έλεγχο του καλίου του ορού.

## **Προσοχή στη χορήγηση**

*Διουρητικά:*

Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδιαίτερα αυτοί με μειωμένο όγκο αίματος και / ή υπονατριαιμία μπορεί να εμφανίσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης κατά την έναρξη της θεραπείας με α-MEA. Η πιθανότητα υποτασικής δράσης μπορεί να μειωθεί με την χορήγηση χαμηλών δόσεων α-MEA στην αρχή της θεραπείας.

Περαιτέρω αυξήσεις στην δοσολογία πρέπει να γίνονται με προσοχή.

*Λίθιο:*

Η ταυτόχρονη χορήγηση των α-MEA με λίθιο μπορεί να ελαττώσει την απέκκριση του λιθίου. Τα επίπεδα λιθίου στον ορό πρέπει να ελέγχονται τακτικά.

*Αναισθητικά φαρμακευτικά προϊόντα:*

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

*Ναρκοτικά φάρμακα / νευροληπτικά:* Μπορεί να προκαλέσουν ορθοστατική υπόταση.

*Αντιυπερτασικοί παράγοντες, β-αποκλειστές, α-αποκλειστές και διουρητικά* μπορεί να αυξήσουν το υποτασικό αποτέλεσμα των α-MEA.

*Σιμετιδίνη:* Μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υποτασικού φαινομένου.

*Κυκλοσπορίνη:* Αυξημένος κίνδυνος νεφρικής δυσλειτουργίας όταν α-MEA χορηγούνται ταυτόχρονα.

*Αλλοπουρινόλη:* Αυξημένος κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων όταν α-MEA χορηγούνται ταυτόχρονα. Δεδομένα από άλλους α-MEA δείχνουν αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας όταν χορηγούνται ταυτόχρονα.

*Ινσουλίνη ή από του στόματος υπογλυκαιμικοί παράγοντες:* Αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν α-MEA χορηγούνται ταυτόχρονα.

*Αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής:* Αυξημένος κίνδυνος αναφυλακτικών αντιδράσεων όταν α-MEA χορηγούνται ταυτόχρονα.

*Κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστηματικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη:* Ταυτόχρονη χορήγηση με α-MEA μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας.

## **Να ληφθούν υπ' όψιν**

*Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα:*

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.

*Αντιόξινα:* Μειώνουν την βιοδιαθεσιμότητα των α-MEA.

*Συμπαθομιμητικά φάρμακα:* Μπορεί να μειώσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα των α-MEA.

*Αλκοόλ:* Ενισχύει το υποτασικό αποτέλεσμα.

*Τροφή :* Μπορεί να μειώσει τον ρυθμό αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης της ασβεστούχου ζοφenoπρίλης

#### **Άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων**

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

#### **4.6. Κύηση και γαλουχία**

Το ZOFEPRIIL αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που βρίσκονται σε ηλικία τεκνοποίησης εκτός εάν λαμβάνουν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης.

Έκθεση του εμβρύου στους α-MEA κατά την διάρκεια του 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> τριμήνου έχει συσχετιστεί με νεογνική υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, δυσμορφίες του προσώπου και του κρανίου και / ή θάνατο.

Έχει επίσης αναφερθεί, ολιγοϋδράμνιο που αντικατοπτρίζει την μειωμένη νεφρική λειτουργία του εμβρύου. Σύσπαση των άκρων, κρανιοπροσωπικές δυσμορφίες, υποπλαστική ανάπτυξη πνευμόνων καθώς και καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης έχουν αναφερθεί σε σχέση με το ολιγοϋδράμνιο.

Βρέφη που έχουν εκτεθεί στη μήτρα σε α-MEA πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση, ολιγουρία και υπερκαλιαιμία. Η ολιγουρία πρέπει να αντιμετωπίζεται με υποστήριξη της αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής αιμάτωσης.

Δεν είναι γνωστό εάν η έκθεση σε α-MEA που περιορίζεται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου. Γυναίκες που συλλαμβάνουν κατά την διάρκεια θεραπείας με α-MEA πρέπει να ενημερώνονται για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

*Κατά τη διάρκεια της γαλουχίας:*

Επειδή η ασβεστούχος ζοφenoπρίλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, το ZOFEPRIIL δεν πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες.

#### **4.7. Επίδραση 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**

Στον κάτωθι πίνακα αναγράφονται όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της κλινικής πρακτικής σε ασθενείς που έπαιρναν ZOFEPRIIL. Ταξινομούνται ανά οργανικό σύστημα και με σειρά συχνότητας: πολύ συχνές (=1/10), συνήθεις (=1/100, <1/10), ασυνήθεις (=>1/1.000, <1/100), σπάνιες (=>1/10.000, <1/1.000), πολύ σπάνιες (=<1/10.000).

<b>Γενικές διαταραχές</b>	
<i>Συνήθεις</i>	Κόπωση
<i>Ασυνήθεις</i>	Αδυναμία
<b>Γαστρεντερικές διαταραχές</b>	



<i>Συνήθεις</i>	Ναυτία / έμμετος
<b><u>Μυοσκελετικές και διαταραχές των συνδετικών ιστών</u></b>	
<i>Ασυνήθεις</i>	Μυϊκές συσπάσεις
<b><u>Διαταραχές νευρικού συστήματος</u></b>	
<i>Συνήθεις</i>	Ζάλη, πονοκέφαλος
<b><u>Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές</u></b>	
<i>Συνήθεις</i>	Βήχας
<b><u>Δερματικές διαταραχές και διαταραχές των υποδόριων ιστών</u></b>	
<i>Ασυνήθεις</i>	Εξάνθημα
<i>Σπάνιες</i>	Αγγειοοίδημα

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

*Καρδιαγγειακό σύστημα:*

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

Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, αρρυθμιών, στηθάγχης, εμφράγματος του μυοκαρδίου, παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων και εγκεφαλικών αιμορραγιών από τους α-MEA εξαιτίας της υπότασης.

Σπανιότατα, έχουν αναφερθεί περιφερικό οίδημα, ορθοστατική υπόταση και στηθάγχη.

*Μυοσκελετικό σύστημα:* Περιστασιακά μπορεί να εμφανισθούν μυαλγία και επώδυνες μυϊκές συσπάσεις.

*Ουροποιητικό σύστημα:* Νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να εμφανιστεί ή να επιδεινωθεί. Οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί (βλ. Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση).

*Αναπνευστικό σύστημα:*

Οι α-MEA τεκμηριωμένα προκαλούν βήχα σε σημαντικό αριθμό ασθενών. Σπάνια έχουν αναφερθεί δύσπνοια, ιγμορίτιδα, ρινίτιδα, γλωσσίτιδα, βρογχίτιδα καθώς και βρογχόσπασμος. Οι α-MEA έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αγγειοοιδήματος σε μερικούς ασθενείς, που αφορά το πρόσωπο και τον στοματοφάρυγγα.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, το αγγειοοίδημα που επεκτείνεται στους ανώτερους αεραγωγούς έχει προκαλέσει θανατηφόρο απόφραξη της αναπνευστικής οδού.

*Γαστρεντερικό σύστημα:*

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

Μεμονωμένες περιπτώσεις χολοστατικού ίκτερου, ηπατίτιδας, παγκρεατίτιδας και ειλεού έχουν περιγραφεί σε συνδυασμό με τους α-MEA.

*Δέρμα και άκρα:*

Περιστασιακά μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις και αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως εξάνθημα, 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).

#### *Νευρικό σύστημα:*

Περιστασιακά κεφαλαλγίες, ζάλη, κόπωση. Σπανίως κατάθλιψη, αλλαγές διάθεσης, διαταραχές ύπνου, παραισθήσεις, σεξουαλική ανικανότητα, αστάθεια, σύγχυση, εμβοές, θάμβος οράσεως και διαταραχές της γεύσης.

#### *Εργαστηριακές παράμετροι:*

Μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του πλάσματος, 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 μέχρις ακοκιοκυτταραιμίας και πανκυτταροπενίας. Υπάρχουν αναφορές αιμολυτικής αναιμίας σε ασθενείς με έλλειψη του ενζύμου γλυκόζο-6-φωσφορική δεϋδρογενάση. Επίσης, έχουν αναφερθεί αυξήσεις στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης του ορού.

*Γενικά:* Σπανίως, εμφανίζεται αυξημένη εφίδρωση, ερύθημα και διαταραχές ούρησης.

### **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 και θειϊκού 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 αγγειοτασίνης II. Η βραδυκαρδία ή οι παρατεταμένες παρασυμπαθητικές αντιδράσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται με την χορήγηση ατροπίνης. Η χρήση 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. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕ Σ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

#### **ATC code: C09AA15**

Τα ευνοϊκά αποτελέσματα του ZOFEPRIIL στην υπέρταση και στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου φαίνεται να απορρέουν κυρίως από την καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης στο πλάσμα. Η αναστολή του ΜΕΑ (Κ<sub>i</sub> 0.4 nM σε πνεύμονα κουνελιού) έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης 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 στο πλάσμα μαζί με απώλεια νατρίου και υγρών. Η διακοπή του φαινομένου της αρνητικής παλίνδρομης ανατροφοδότησης της αγγειοτασίνης II στην έκκριση ρενίνης έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης του πλάσματος. ■

Η δραστηριότητα του ΜΕΑ του πλάσματος καταστέλλεται κατά 53,4% και 74,4% 24 ώρες μετά την χορήγηση από του στόματος μίας δόσης 30mg και 60mg ασβεστούχου ζοφενοπρίλης, αντίστοιχα.

Η αναστολή του ΜΕΑ έχει σαν αποτέλεσμα την αυξημένη δραστηριότητα του κυκλοφορούντος και του ιστικού συστήματος καλκικρεΐνης-κινίνης, το οποίο συνεισφέρει στην περιφερική αγγειοδιαστολή, ενεργοποιώντας το σύστημα των προσταγλανδινών. Πιθανόν αυτός ο μηχανισμός να εμπλέκεται στην

υποτασική δράση της ασβεστούχου ζοφenoπρίλης 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 επιθυμητής 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 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 τη χρήση του ZOFEPRIIL κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενός εμφράγματος συνδέεται με πολλούς παράγοντες όπως η μείωση των επιπέδων της αγγειοτασίνης 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 placebo κλινική μελέτη ζοφenoπρίλης διεξήχθη σε 1.556 ασθενείς με πρόσθιο 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 ζοφenoπρίλη (ζοφenoπρίλη 7,1%, placebo 10,6%). Μέσα σε ένα χρόνο, το ποσοστό επιβίωσης βελτιώθηκε στην ομάδα των ασθενών που έπαιρναν ζοφenoπρίλη.

## **5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

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

### *Απορρόφηση:*

Η ασβεστούχος ζοφenoπρίλη απορροφάται πλήρως και γρήγορα από το γαστρεντερικό σωλήνα και υφίσταται σχεδόν πλήρη μετατροπή σε ζοφenoπριλάτη, το οποίο επιτυγχάνει μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα σε 1 ½ ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση του ZOFEPRIIL. Η φαρμακοκινητική της εφ' άπαξ χορήγησης είναι γραμμική για εύρος δοσολογίας που κυμαίνεται από 10-80mg ασβεστούχου ζοφenoπρίλης και δεν εμφανίζεται συσσώρευση του φαρμάκου μετά την χορήγηση 15-60mg ασβεστούχου ζοφenoπρίλης 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 ζοφenoπριλάτης 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 ασβεστούχου ζοφenoπρίλης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 96 λίτρα.

#### *Μεταβολισμός:*

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

#### *Απέκκριση:*

Ραδιοσημασμένη ζοφenoπριλάτη χορηγούμενη ενδοφλέβια, αποβάλλεται στα ούρα (76%) και στα κόπρανα (16%) ενώ μετά την από του στόματος χορήγηση της ραδιοσημασμένης ασβεστούχου ζοφenoπρίλης, το 69% και το 26% της ραδιοενέργειας ανακτάται από τα ούρα και τα κόπρανα αντίστοιχα, υποδεικνύοντας διπλή οδό απέκκρισης (νεφρά και ήπαρ).

#### *Φαρμακοκινητική σε ηλικιωμένους:*

Σε ηλικιωμένους δεν απαιτείται μεταβολή της δόσης όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική.

#### *Φαρμακοκινητική σε νεφρική δυσλειτουργία:*

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

Σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (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 ανεπάρκεια 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 ασβεστούχου ζοφenoπρίλης, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C<sub>max</sub>) και ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης (T<sub>max</sub>) στο πλάσμα για τη ζοφenoπριλάτη 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 ζοφenoπρίλης και της ζοφenoπριλάτης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, ως εκ τούτου η ζοφenoπρίλη αντενδείκνυται σε αυτούς τους ασθενείς.

### 5.3. Προκλινικά στοιχεία ασφάλειας

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 ζοφenoπρίλη προκάλεσε μια δοδο-εξαρτώμενη μείωση στην ταχύτητα ανάπτυξης του εμβρύου και επίσης νεφροτοξικότητα και μειωμένη μεταγεννητική βιωσιμότητα σε δοδοσολογικά επίπεδα των 90 και 270mg/kg σωματικού βάρους στην γενιά των F1. Θεραπεία με ζοφenoπρίλη κατά την διάρκεια της κύησης προκάλεσε εμβρυϊκή και αναπτυξιακή τοξικότητα σε έμβρυα αρουραίων και επίσης εμβρυοτοξικότητα σε κουνέλια αλλά μόνο με δοδοσολογικά επίπεδα τοξικά για την μητέρα.

Μελέτες γενοτοξικότητας απέδειξαν ότι η ζοφenoπρίλη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή χρωμοσωμιοκλασματογόνος.

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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1. Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας : microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, maize starch, magnesium stearate, silica colloidal anhydrous.

Επικάλυψη : hypromellose, titanium dioxide (E 171), macrogol 400, macrogol 6000

### 6.2. Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

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

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις για τη φύλαξη.

### 6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Blister (PVDC/ PVC /αλουμίνιο)

**Μεγέθη συσκευασίας**

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

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

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

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

(Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες)

**6.6. Οδηγίες χρήσης / χειρισμού και διάθεσης**

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες απαιτήσεις

**7. Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Menarini Hellas A.E., Αναστασίου Δαμβέργη 7, 104 45 Αθήνα

**8. Αριθμός Άδειας Κυκλοφορίας**

ZOFEPRIIL 7,5 mg : No. 32460

ZOFEPRIIL 15 mg : No. 32461

ZOFEPRIIL 30 mg : No. 32462

ZOFEPRIIL 60 mg : No. 32463

**9. Ημερομηνία πρώτης άδειας / ανανέωσης της Άδειας Κυκλοφορίας**

30 Ιουλίου 1998

**10. Ημερομηνία της (μερικής) αναθεώρησης του κειμένου**