RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZANTIPRES 7,5 mg compresse rivestite con film
ZANTIPRES 15 mg compresse rivestite con film
ZANTIPRES 30 mg compresse rivestite con film
ZANTIPRES 60 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film di ZANTIPRES 7,5 mg contiene 7,5 mg di zofenopril calcio equivalenti a 7,2 mg di zofenopril.
Ogni compressa rivestita con film di ZANTIPRES 15 mg contiene 15 mg di zofenopril calcio equivalenti a 14,3 mg di zofenopril.
Ogni compressa rivestita con film di ZANTIPRES 30 mg contiene 30 mg di zofenopril calcio equivalenti a 28,7 mg di zofenopril.
Ogni compressa rivestita con film di ZANTIPRES 60 mg contiene 60 mg di zofenopril calcio equivalenti a 57,3 mg di zofenopril calcio.

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa rivestita con film di Zantipres 7,5 mg contiene 17,35 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film di Zantipres 15 mg contiene 34,7 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film di Zantipres 30 mg contiene 69,4 mg di lattosio monoidrato.
Ogni compressa rivestita con film di Zantipres 60 mg contiene 138,8 mg di lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

ZANTIPRES 7,5 mg:
Compresse rivestite con film rotonde di colore bianco a facce convesse.

ZANTIPRES 15 mg, 30 mg e 60 mg:
Compresse rivestite con film oblunghe di colore bianco con linea di frattura.
La compressa può essere divisa in due dosi uguali

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ipertensione
ZANTIPRES è indicato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale da lieve a moderata.

Infarto miocardico acuto
ZANTIPRES è indicato nel trattamento, iniziato entro le prime 24 ore, di pazienti con

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

infarto miocardico acuto, con o senza segni e sintomi di insufficienza cardiaca, emodinamicamente stabili, che non sono stati sottoposti a terapia con trombolitici.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ipertensione

Adulti
La necessità di un aggiustamento della dose terapeutica viene determinata con la misurazione della pressione arteriosa immediatamente prima di una nuova somministrazione. La dose va aumentata a intervalli di quattro settimane.

Pazienti non ipovolemici e senza deplezione salina:
Il trattamento deve iniziare con 15 mg una volta al dì, aumentando la dose fino a raggiungere un controllo ottimale della pressione arteriosa.
La dose efficace solitamente è 30 mg una volta al giorno.
La dose massima è 60 mg al giorno da somministrare in una dose singola o in due dosi separate.

In caso di inadeguata risposta terapeutica possono essere aggiunti altri farmaci antiipertensivi, come i diuretici (vedere paragrafo 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti con sospetta ipovolemia o deplezione salina
Con la prima somministrazione del prodotto in pazienti ad alto rischio possono verificarsi episodi di ipotensione (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").
L`inizio della terapia con ACE-inibitori richiede la correzione dell'ipovolemia e/o della deplezione salina, l'interruzione di una preesistente terapia diuretica per due o tre giorni prima dell'ACE-inibizione, e una dose iniziale di 15 mg al giorno. Nel caso non sia possibile quanto sopra, la dose deve essere di 7,5 mg al giorno.
I pazienti ad alto rischio di ipotensione grave acuta devono essere attentamente monitorati, preferibilmente in ospedale, dopo la somministrazione della prima dose, per tutto il periodo necessario al raggiungimento del massimo effetto terapeutico, e ogni volta che si aumenti la dose terapeutica degli ACE-inibitori e/o dei diuretici. Quanto precedentemente detto deve applicarsi anche a pazienti con angina pectoris o malattie cerebrovascolari per i quali una eccessiva ipotensione potrebbe causare un infarto miocardico o accidenti cerebrovascolari.

Compromissione renale e dialisi:
In pazienti ipertesi con lieve insufficienza renale (clearance della creatinina >45 ml/min) può essere impiegato ZANTIPRES con la stessa dose e con lo stesso regime posologico di una volta al giorno, come per i pazienti con funzione renale normale. I pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance della creatinina <45 ml/min) devono essere trattati con la metà della dose terapeutica di ZANTIPRES; il regime posologico di una volta al giorno non richiede modifica.
La dose iniziale e il regime posologico di ZANTIPRES per i pazienti ipertesi sottoposti a dialisi deve essere un quarto rispetto a quanto indicato nei pazienti con funzione renale normale.
Recenti osservazioni cliniche hanno mostrato un'alta incidenza di reazioni simil-anafilattoidi in pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante emodialisi eseguite con membrane ad alto flusso o durante LDL aferesi (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze e speciali precauzioni d'impiego").

Anziani (di età superiore ai 65 anni)

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non sono necessari aggiustamenti posologici nelle persone anziane con clearance normale della creatinina.
Nelle persone anziane con clearance ridotta della creatinina (inferiore a 45 ml/min), si raccomanda la somministrazione di metà della dose giornaliera.
La clearance della creatinina può essere calcolata a partire dalla creatinina sierica in base alla seguente formula:

$$Clearance\ \ creatinina\ \ (ml/\min) = \frac{(140 - età) \times peso\ \ (Kg)}{Creatinina\ \ sierica\ \ (mg/dl) \times 72}$$

Tale formula fornisce la clearance della creatinina nell'uomo. Nella donna il valore ottenuto deve essere moltiplicato per 0,85.

Compromissione epatica
Nei pazienti ipertesi affetti da insufficienza epatica da lieve a moderata, la dose iniziale di ZANTIPRES è la metà rispetto a quella prevista nei pazienti con funzione epatica normale.
ZANTIPRES è controindicato in pazienti ipertesi affetti da insufficienza epatica grave.

Popolazione pediatrica
Non sono state stabilite efficacia e sicurezza di ZANTIPRES nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età. L'uso del farmaco pertanto non è raccomandato.

Infarto miocardico acuto

Adulti
Il trattamento con ZANTIPRES deve essere iniziato entro 24 ore dopo l'insorgenza dei sintomi di infarto miocardico acuto e continuato per sei settimane.
La posologia è la seguente:
1° e 2° giorno: 7,5 mg ogni 12 ore
3° e 4° giorno: 15 mg ogni 12 ore
dal 5° giorno in poi: 30 mg ogni 12 ore.
In caso di bassa pressione sistolica (≤120 mmHg) all'inizio del trattamento o durante i primi tre giorni successivi all'infarto miocardico, la dose giornaliera non deve essere aumentata. In caso di ipotensione (≤100 mmHg) il trattamento può essere continuato con l'ultima dose tollerata. In caso di ipotensione grave (valori inferiori a 90 mmHg rilevati in due misurazioni consecutive a distanza di almeno un'ora l'una dall'altra) il trattamento con ZANTIPRES deve essere interrotto.
Dopo 6 settimane di trattamento i pazienti devono essere rivalutati e il trattamento deve essere sospeso nei casi in cui non vi siano più segni di disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca. In presenza di tali sintomi, il trattamento può essere protratto a lungo termine.
Ai pazienti vanno anche somministrate, qualora appropriato, terapie standard, quali nitrati, aspirina o beta-bloccanti.

Anziani (di età superiore ai 65 anni)
Nei pazienti con infarto miocardico di età superiore a 75 anni ZANTIPRES deve essere usato con cautela.

Compromissione renale e dialisi
L'efficacia e la sicurezza di ZANTIPRES non sono state definite in pazienti con infarto miocardico affetti da insufficienza renale o che si sottopongono a dialisi. Pertanto ZANTIPRES non deve essere usato in tali pazienti.

Compromissione epatica
L'efficacia e la sicurezza di ZANTIPRES non sono state definite in pazienti con infarto miocardico affetti da insufficienza epatica. Pertanto non deve essere usato in questipazienti.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Modo di somministrazione
ZANTIPRES può essere assunto prima, durante o dopo i pasti. La dose deve essere titolata in base della risposta terapeutica del paziente.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità verso zofenopril calcio, verso qualsiasi altro ACE-inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Storia di edema angioneurotico associato a precedente terapia con ACE-inibitori.

Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan
ZANTIPRES non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.

Insufficienza epatica grave.

Secondo e terzo trimestre di Gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

In donne in età fertile a meno che non siano protette da una contraccezione efficace.

Stenosi dell'arteria renale bilaterale o unilaterale nei casi di pazienti con rene singolo.

L'uso concomitante di ZANTIPRES con medicinali contenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR <60 ml/min/1.73m^2) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione:
Come gli altri ACE-inibitori, ZANTIPRES può provocare un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa, specialmente dopo la somministrazione della prima dose, tuttavia sono rari i casi di ipotensione sintomatica nei pazienti ipertesi non complicati.
È più probabile che si verifichi in pazienti con ipovolemia e deplezione di elettroliti causate da trattamento con diuretici, regime dietetico iposodico, dialisi, diarrea o vomito, o in pazienti che sono affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
In pazienti con scompenso cardiaco con o senza insufficienza renale associata,è stata osservata ipotensione sintomatica. È più probabile che questa condizione si manifesti in pazienti con un grado più severo di scompenso cardiaco come conseguenza dell'uso di dosi elevate di diuretici dell'ansa, in pazienti con iponatriemia o funzione renale compromessa. In questi pazienti con elevato rischio di ipotensione sintomatica, il trattamento deve iniziare sotto stretta sorveglianza medica, preferibilmente in ospedale, a basse dosi e con un accurato aggiustamento della posologia.

Se possibile, l'assunzione di diuretici deve essere temporaneamente interrotta quando si inizia una terapia con ZANTIPRES. Queste considerazioni si applicano anche a quei pazienti affetti da angina pectoris o malattie cerebrovascolari nei quali un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa potrebbe causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.
In caso di insorgenza di ipotensione, mettere il paziente in posizione supina. Se necessario, ripristinare la volemia mediante infusione endovenosa di una normale soluzione salina. L'insorgenza di ipotensione, dopo la dose iniziale, non esclude la possibilità di un successivo accurato aggiustamento della posologia del farmaco.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In alcuni pazienti affetti da scompenso cardiaco che hanno una pressione arteriosa normale o bassa, con la somministrazione di ZANTIPRES si può verificare un ulteriore abbassamento della pressione sistemica. Si tratta di un effetto atteso e non rappresenta normalmente motivo per l'interruzione del trattamento. Se l'ipotensione diventa sintomatica, può essere necessario ridurre la dose o interrompere il trattamento con ZANTIPRES.

Ipotensione in infarto miocardico acuto
Il trattamento con ZANTIPRES non deve essere iniziato in pazienti con infarto miocardico acuto se esiste il rischio di un'importante depressione emodinamica addizionale in seguito a trattamento con un vasodilatatore. Questi sono pazienti con una pressione sistolica <100 mmHg o con shock cardiogeno. In pazienti con infarto miocardico acuto il trattamento con ZANTIPRES può causare ipotensione grave. Nel caso in cui l'ipotensione persista (pressione sistolica <90 mmHg per più di un'ora) ZANTIPRES deve essere interrotto. In pazienti con insufficienza cardiaca grave in seguito a infarto miocardico acuto ZANTIPRES deve essere somministrato solo in pazienti emodinamicamente stabili.

Infarto miocardico in pazienti con insufficienza epatica:
L'efficacia e la sicurezza di ZANTIPRES non sono state definite in pazienti con infarto miocardico affetti da insufficienza epatica. Pertanto non deve essere usato in tali pazienti.

Persone anziane
Nei pazienti con infarto miocardico di età >75 anni ZANTIPRES deve essere usato con cautela.

Pazienti con ipertensione nefrovascolare
Nei pazienti con ipertensione nefrovascolare e con preesistente stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi dell'arteria afferente a rene solitario è presente un aumentato rischio di grave ipotensione e insufficienza renale quando sono trattati con ACE-inibitori. Una concausa può essere il trattamento con diuretici. La perdita della funzione renale può verificarsi anche solo in presenza di lievi cambiamenti della creatinina sierica anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale. Se ritenuto assolutamente necessario, il trattamento con ZANTIPRES deve iniziare in ospedale, sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi e con un accurato aggiustamento della posologia. Interrompere temporaneamente il trattamento con diuretici al momento dell'inizio della terapia con ZANTIPRES e monitorare con estrema attenzione la funzione renale durante le prime settimane di terapia.
Pazienti con insufficienza renale
Usare ZANTIPRES con cautela in pazienti che presentano insufficienza renale poiché necessitano di riduzione della dose. Occorre effettuare un attento monitoraggio della funzione renale nel corso della terapia, come appropriato. È stata segnalata insufficienza renale in relazione alla somministrazione di ACE-inibitori principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o affetti da patologia renale, compresa la stenosi dell'arteria renale. In alcuni pazienti senza apparenti disturbi renali preesistenti, sono stati osservati aumenti della azotemia e della creatininemia, in particolare quando sottoposti a concomitante trattamento diuretico. In questi casi possono rendersi necessarie una riduzione della dose di ACE-inibitori e/o l'interruzione della somministrazione dei diuretici. Si consiglia un attento monitoraggio della funzione renale durante le prime settimane di terapia.
L'efficacia e la sicurezza di ZANTIPRES in pazienti con infarto miocardico affetti da insufficienza renale non sono state stabilite. Quindi, in presenza di insufficienza renale (creatinina nel siero $\geq$2,1 mg/dl e proteinuria $\geq$500 mg/giorno) e infarto miocardico, ZANTIPRES non deve essere usato.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti sottoposti a dialisi
I pazienti in dialisi trattati con ACE-inibitori, che utilizzano membrane ad alto flusso in poliacrilonitrile (ad es. AN 69), possono andare incontro a reazioni anafilattoidi come: edema facciale, vampate, ipotensione e dispnea entro pochi minuti dall'inizio dell'emodialisi. Si raccomanda di utilizzare membrane alternative o di utilizzare un altro tipo di farmaco antiipertensivo.
L'efficacia e la sicurezza di ZANTIPRES in pazienti con infarto miocardico che si sottopongono a emodialisi non sono state stabilite. Pertanto, non deve essere usato in tali pazienti.

Pazienti sottoposti ad LDL aferesi
In pazienti trattati con un ACE-inibitore sottoposti ad LDL aferesi con destrano solfato possono verificarsi reazioni anafilattoidi simili a quelle viste nei pazienti sottoposti a emodialisi con membrane ad alto flusso (vedi sopra).
Si raccomanda di usare in questi pazienti un farmaco appartenente ad un'altra classe di antiipertensivi.

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione o in caso di punture di insetti
Raramente i pazienti che ricevono ACE-inibitori hanno riportato, durante un trattamento di desensibilizzazione (ad es. veleno di imenotteri) o dopo punture di insetti, delle reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente gli ACE-inibitori, ma sono ricomparse in seguito a una nuova inavvertita somministrazione dello stesso medicinale. Pertanto particolare cautela deve essere posta nei pazienti trattati con ACE-inibitori sottoposti a procedure di desensibilizzazione.

Trapianto renale
Non ci sono esperienze relative alla somministrazione di ZANTIPRES in pazienti sottoposti a recente trapianto renale.

Aldosteronismo primario
I pazienti con aldosteronismo primario generalmente non rispondono ai farmaci antiipertensivi che agiscono attraverso un'inibizione del sistema renina-angiotensina. L'uso di questo prodotto non è quindi raccomandato.

Ipersensibilità/Angioedema
In pazienti trattati con ACE-inibitori si è manifestato angioedema al viso, alle estremità, alle labbra, alle membrane mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, soprattutto durante le prime settimane di trattamento. In rari casi comunque l'insorgenza di angioedema grave può verificarsi dopo trattamento a lungo termine con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. In questi casi interrompere immediatamente il trattamento con ACE-inibitori e sostituire il trattamento con farmaci appartenenti ad un'altra classe.
L'angioedema che interessa la lingua, la glottide o la laringe può essere fatale. Attuare immediatamente una terapia di emergenza che includa, ma non necessariamente sia limitata a: una infusione di soluzione di adrenalina sub-cutanea 1:1000 (0,3-0,5 mL) o infusione di adrenalina per via endovenosa lenta 1 mg/mL (da diluire secondo indicazione), con stretto monitoraggio elettrocardiografico e della pressione arteriosa. Il paziente deve essere ospedalizzato e posto sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso solo dopo completa remissione dei sintomi presentatisi.
Anche nei casi in cui è presente unicamente gonfiore della lingua, senza distress respiratorio è necessaria l'osservazione del paziente, in quanto il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.
Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano angioedema in percentuale maggiore nei pazienti di razza nera rispetto a quelli non di razza nera.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti con una storia di angioedema non legato a trattamento con ACE-inibitori possono essere a maggior rischio di angioedema, se ricevono un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3. Controindicazioni).

L'uso concomitante di ACE inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di ZANTIPRES. Il trattamento con ZANTIPRES non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).
L'uso concomitante di ACE inibitori con racecadotril, inibitori di mTOR (ad es., sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

Tosse
Durante il trattamento con ZANTIPRES si può verificare l'insorgenza di una tosse secca e non produttiva che scompare con la sospensione del medicinale.
La tosse indotta da ACE-inibitori dovrebbe essere considerata nella diagnosi differenziale della tosse.

Compromissione epatica
Raramente gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che si manifesta inizialmente con ittero colestatico e progredisce fino a una necrosi epatica fulminante e (qualche volta) a morte. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. In caso di comparsa di ittero o innalzamento degli enzimi epatici in pazienti che ricevono ACE-inibitori, il trattamento dovrebbe essere interrotto e dovrebbe essere eseguito un appropriato follow-up medico.

Potassio sierico
Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma.
Tuttavia, nei pazienti con compromissione renale e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, eparina, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

Duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna.
Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Interventi chirurgici/anestesia
In pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore o durante anestesia, l'uso degli ACE-inibitori può provocare ipotensione se non addirittura shock ipotensivo., perché viene bloccata la formazione dell'angiotensina II in risposta all'aumento compensatorio della renina. Se non è possibile interrompere il trattamento con gli ACE-inibitori, monitorare attentamente la volemia.

Stenosi valvolare aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica
Gli ACE-inibitori devono essere usati con estrema cautela in pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione nel deflusso del ventricolo sinistro.

Neutropenia/agranulocitosi
Nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sono state descritte neutropenia/ agranulocitosi, trombocitopenia e anemia. Il rischio di neutropenia sembra essere tipo- e dose-correlato e dipendente, inoltre, dallo stato clinico del paziente. Viene osservata raramente in pazienti che non presentano complicazioni ma può insorgere in pazienti con compromissione renale di ogni grado specialmente in associazione con collagenopatie vascolari (ad es. lupus eritematoso sistemico, sclerodermia) e terapia con farmaci immunosoppressivi, Trattamento con allopurinolo procainammide o quando esiste una combinazione di questi fattori. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni gravi che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva.
Se ZANTIPRES viene utilizzato in questi pazienti, è opportuno eseguire una conta dei globuli bianchi e una conta differenziale prima di iniziare la terapia, ad intervalli di 2 settimane durante i primi tre mesi di terapia con zofenopril, e a seguire, periodicamente. Durante il trattamento istruire i pazienti a riferire qualsiasi segno di infezione, (ad es. mal di gola, febbre) quando deve essere eseguita la conta differenziale. In caso di neutropenia diagnosticata (neutrofili inferiori a 1.000/mm^3) o sospetta, sospendere l'assunzione di Zofenopril e altri farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.5).

È reversibile con la sospensione dell'ACE-inibitore.

Psoriasi
Gli ACE-inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti con psoriasi.

Proteinuria
Proteinuria può verificarsi specialmente in pazienti con preesistenti alterazioni della funzione renale o a seguito di dosi relativamente elevate di ACE-inibitori. Nei pazienti con anamnesi di patologia renale eseguire una valutazione della proteinuria (striscia reattiva su un campione della prima urina del mattino) prima di iniziare il trattamento, e periodicamente in seguito.

Pazienti diabetici:
Durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore, monitorare attentamente i livelli di glicemia nei pazienti diabetici in terapia con antidiabetici orali o con insulina (vedere paragrafo 4.5).

Litio:
Generalmente l'associazione di litio e ZANTIPRES non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche:
Zofenopril, come altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, può avere ridotta efficacia antiipertensiva in pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti non di etnia nera. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono inoltre

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

provocare un tasso superiore di angioedema nei pazienti di etnia nera rispetto ai pazienti non di etnia nera.

Gravidanza:
Non iniziare la terapia con ACE-inibitori durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza ricorrere ad un trattamento antipertensivo alternativo, con un comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non si ritenga indispensabile il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Interrompere immediatamente il trattamento con ACE-inibitori quando viene diagnosticata una gravidanza e, se appropriato, iniziare una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Altro:
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di lattasi o di malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Medicinali che aumentano il rischio di angioedema
L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

Uso concomitante non raccomandato

Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio o altri agenti che aumentano il potassio sierico.
Sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con zofenopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre prestare cautela anche nel somministrare zofenopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di zofenopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre prestare cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:
I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

Uso concomitante che richiede cautela

Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)
Un precedente trattamento con diuretici a dosi elevate può causare una perdita di volume e il rischio di ipotensione all'inizio della terapia con Zofenopril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti con la sospensione del diuretico, aumentando la volemia, con l'assunzione di sali o iniziando la terapia con

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

una dose bassa di Zofenopril.

Litio.
Sono stati segnalati incrementi reversibili delle concentrazioni ematiche e della tossicità di litio in concomitanza all'uso di ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e aumenta il rischio già elevato di tossicità da litio con ACE-inibitori pertanto non è raccomandato l'uso di ZANTIPRES in associazione con litio e qualora l'uso concomitante sia ritenuto necessario, effettuare un attento monitoraggio dei livelli ematici del litio.

Oro.
Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione incluse vampate, nausea, capogiro e ipotensione che possono essere molto severi) dopo iniezione di prodotti a base di oro (ad esempio, sodio aurotiomalato) sono state segnalate con maggior frequenza in pazienti in terapia con ACE-inibitori.

Anestetici.
Gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.

Narcotici/Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Barbiturici.
Si può verificare ipotensione ortostatica.

Altri antiipertensivi (ad es. beta-bloccanti, alfa-bloccanti, calcio-antagonisti)
È possibile un aumento o potenziamento degli effetti ipotensivi. Usare con cautela nitroglicerina e altri nitrati o altri vasodilatatori.

Cimetidina.
Può aumentare il rischio di effetti ipotensivi.

Ciclosporina.
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Eparina
Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori con eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Allopurinolo, citostatici, immunosoppressori, corticosteroidi sistemici o procainammide.
Aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità nei casi di uso concomitante di ACE-inibitori. La somministrazione concomitante con ACE inibitori può causare un aumento del rischio di leucopenia.

Antidiabetici.
Raramente gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina e degli altri antidiabetici orali quali la sulfonilurea in pazienti diabetici. In tali casi può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento concomitante con ACE-inibitori.

Emodialisi con membrane dialitiche ad alto flusso.
Aumento del rischio di reazioni anafilattoidi nei casi di uso concomitante di ACE-inibitori.

Fattori da prendere in considerazione in caso di impiego concomitante
Medicinali antiinfiammatori non steroidei (incluso ASA ≥3 g/die). La somministrazione di agenti antiinfiammatori non steroidei può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. Inoltre è stato segnalato che i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

additivo sull'aumento della potassiemia mentre la funzione renale può diminuire. Questi effetti sono in linea di principio reversibili e si verificano in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa. Raramente, può verificarsi una insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzione renale compromessa quali gli anziani o pazienti disidratati

Antiacidi.
Riducono la biodisponibilità degli ACE-inibitori.

Simpaticomimetici.
Possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati per verificare gli effetti desiderati.

Cibo.
Può ridurre la velocità ma non la quantità dell'assorbimento di zofenopril calcio.

Informazioni aggiuntive
Non sono disponibili dati clinici sull'interazione di zofenopril con i farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP. Tuttavia studi in vitro con zofenopril non hanno evidenziato interazioni con farmaci metabolizzati dagli enzimi CYP.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso degli ACE-inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE-inibitori è controindicato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Evidenze epidemiologiche sul rischio di teratogenesi in seguito all'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non hanno dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un lieve aumento del rischio. A meno che non sia ritenuta necessaria una terapia continuativa a base di ACE-inibitori, le pazienti che pianificano una gravidanza dovrebbero essere sottoposte a un trattamento antipertensivo alternativo per il quale sia stato stabilito un profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori dovrebbe essere immediatamente sospeso e, se ritenuto appropriato, dovrebbe essere iniziata una terapia alternativa. È noto che l'esposizione a una terapia con ACE-inibitori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza può indurre fetotossicità nell'uomo (diminuzione della funzione renale, oligoidroamnios, ritardo nell'ossificazione cranica) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Nel caso di esposizione agli ACE-inibitori a partire dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda di eseguire un controllo ecografico della funzione renale e delle ossa craniche. I neonati le cui madri hanno assunto ACE-inibitori dovrebbero essere attentamente monitorati per l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento:
Poiché non sono disponibili informazioni sull'uso di ZANTIPRES durante l'allattamento, l'uso del farmaco non è raccomandato ed è preferibile ricorrere a trattamenti alternativi per i quali sia dimostrato un buon profilo di sicurezza durante l'allattamento, particolarmente quando si allatta un neonato o un bambino prematuro.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non vi sono studi sull'effetto di ZANTIPRES sulla capacità di guidare. È bene ricordare, durante la guida o nell'uso di macchinari, che il farmaco può indurre sonnolenza,

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

capogiro o stanchezza.

4.8. Effetti indesiderati

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La seguente tabella mostra tutte le reazioni avverse che sono state segnalate durante la pratica clinica nei pazienti trattati con ZANTIPRES. Queste sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e suddivise sulla base della frequenza di insorgenza, secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune(≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000)

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Capogiro	Comune
	Cefalea	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
Patologie gastrointestinali	Nausea	Comune
	Vomito	Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Non comune
	Angioedema	Raro
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Comune
	Astenia	Non comune

Sono state osservate le seguenti reazioni avverse associate a terapia con ACE-inibitori.

Patologie del sistema emolinfopoietico
In un numero ridotto di pazienti possono verificarsi agranulocitosi e pancitopenia.
Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Molto rari: ipoglicemia

Disturbi endocrini
Non nota: secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico

Disturbi psichiatrici
In casi rari: depressione, alterazione dell'umore, disturbi del sonno, stato confusionale

Patologie del sistema nervoso
Occasionalmente: parestesia, disgeusia, disturbi dell'equilibrio.

Patologie dell'occhio

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raramente: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Raramente: tinnito

Patologie cardiache
Durante il trattamento con ACE inibitori, in caso di ipotensione,sono stati segnalati sporadici casi di tachicardia, palpitazioni, aritmia, angina pectoris, infarto del miocardio.

Patologie vascolari
Si sono verificati casi di ipotensione grave con l'inizio o con l'aumento della posologia. Questo avviene particolarmente in determinati gruppi a rischio (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). In associazione con l'ipotensione possono verificarsi sintomi quali capogiro, sensazione di debolezza, alterazione della vista e raramente perdita di coscienza (sincope).
Raramente, vampate.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Sono stati raramente segnalati sintomi quali dispnea, sinusite, rinite, glossite, bronchite e broncospasmo. In un piccolo sottogruppo di pazientiin trattamento con ACE-inibitori sono stati segnalati casi di edema angioneurotico con interessamento del volto e dei tessuti orofaringei. In casi isolati l'edema angioneurotico a carico delle vie respiratorie superiori ha determinato ostruzione fatale delle vie respiratorie.

Patologie gastrointestinali
Occasionalmente dolore addominale, diarrea, costipazione e secchezza delle fauci.
Durante trattamento con ACE-inibitori. sono stati descritti casi sporadici di pancreatite e ileo. Casi molto rari di angioedema dell'intestino tenue.

Patologie epatobiliari
Sono stati descritti casi sporadici di ittero colestatico e di epatite in associazione con l'assunzione di ACE-inibitori.

Patologie della cute ed del tessuto sottocutaneo
Occasionalmente, reazioni allergiche e di ipersensibilità quali prurito, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica, lesioni cutanee simil psoriasiche, alopecia.

Questi sintomi possono essere accompagnati da febbre, mialgia, artralgia, eosinofilia, e/o aumentato titolo degli ANA.
Raramente, iperidrosi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Occasionalmente può verificarsi mialgia

Patologie renali e urinarie
Insorgenza o peggioramento di insufficienza renale. Sono stati riferiti casi di insufficienza renale acuta (vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).
Raramente, disturbi della minzione.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Raramente, disfunzione erettile.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione
Molto raramente, edema periferico e dolore toracico.

Esami diagnostici

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Possibile incremento dell'azotemia e della creatininemia, specie in presenza di insufficienza renale, scompenso cardiaco grave e ipertensione nefrovascolare, reversibili alla sospensione del farmaco. In alcuni pazienti sono stati segnalati riduzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, delle piastrine, e del numero di leucociti. Sono stati inoltre segnalati incremento degli enzimi epatici e della bilirubinemia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sono: ipotensione grave, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale.

In caso di assunzione di una dose eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione clinica, preferibilmente presso un'unità di terapia intensiva. È necessario controllare frequentemente la creatinina e gli elettroliti sierici. Le misure terapeutiche da adottare dipendono dalla natura e dalla gravità della sintomatologia. Se l'ingestione è avvenuta di recente, possono essere intraprese misure volte a prevenirne l'assorbimento quali lavanda gastrica e somministrazione di agenti adsorbenti e di solfato di sodio. In caso di insorgenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione antishock e deve essere preso in considerazione l'uso di plasma expanders e/o un trattamento con angiotensina II. La bradicardia o le reazioni vagali estese devono essere trattate mediante somministrazione di atropina. Può inoltre essere preso in considerazione l'applicazione di un pacemaker. Gli ACE-inibitori possono essere eliminati dalla circolazione mediante emodialisi. Evitare l'uso di membrane di poliacrilonitrile ad alto flusso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitore - Codice ATC: C09AA15.

Gli effetti benefici di ZANTIPRES nel trattamento dell'ipertensione e dell'infarto miocardico acuto si manifestano primariamente nella soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone plasmatico. L'inibizione dell'ACE (Ki 0,4 nM nel polmone di coniglio per il sale di arginina dello zofenoprilato), diminuendo l'angiotensina II plasmatica, causa un'abbassamento dell'attività vasopressoria e una riduzione della secrezione di aldosterone. Sebbene quest'ultima diminuzione sia lieve possono verificarsi piccoli incrementi delle concentrazioni di potassio sierico, insieme a perdite di sodio e di liquidi. La cessazione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica.
Dopo 24 ore dalla somministrazione orale di una singola dose di 30 mg e 60 mg di zofenopril calcio, l'attività plasmatica dell'ACE viene soppressa rispettivamente del 53,4% e del 74,4%.
L'inibizione dell'ACE porta ad un aumento dell'attività circolante e locale del sistema callicreina-chinina, che contribuisce a una vasodilatazione periferica mediante l'attivazione del sistema prostaglandinico. È possibile che questo meccanismo sia coinvolto nell'effetto ipotensivo di zofenopril calcio e sia responsabile di alcuni degli effetti collaterali.
Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di ZANTIPRES determina una simile riduzione della pressione arteriosa sia in ortostatismo che in clinostatismo, con

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

nessun aumento compensatorio del battito cardiaco. Le resistenze sistemiche vascolari medie tendono a diminuire dopo somministrazione di ZANTIPRES.
In alcuni pazienti sono necessarie diverse settimane di terapia per il raggiungimento di una riduzione ottimale della pressione arteriosa. Gli effetti antiipertensivi perdurano nella terapia a lungo termine.
Un'interruzione improvvisa della terapia non è stata associata a un rapido aumento della pressione arteriosa. Attualmente non ci sono dati relativi agli effetti di ZANTIPRES sulla morbilità e mortalità nei pazienti ipertesi.
Benché gli effetti antiipertensivi siano stati riscontrati in tutte le popolazioni studiate, i pazienti di razza nera affetti da ipertensione (generalmente una popolazione con ipertensione a bassa renina) rispondono mediamente in misura minore alla monoterapia con ACE-inibitori rispetto a pazienti non di razza nera. Questa differenza scompare con l'aggiunta di un diuretico alla terapia.
L'efficacia clinica di zofenopril somministrato precocemente dopo infarto miocardico è correlata a molti fattori, quali la riduzione dei livelli plasmatici di angiotensina II (limitando il processo di rimodellamento ventricolare che può ridurre la prognosi quod vitam del paziente infartuato) e l'incremento delle concentrazioni plasmatiche e tessutali di sostanze vasodilatatorie (sistema chinina-prostaglandina).
Un esperimento clinico, randomizzato, con zofenopril controllato con placebo è stato realizzato in 1556 pazienti con infarto miocardico anteriore che non erano stati sottoposti a terapia con trombolitici. Il trattamento è stato iniziato entro 24 ore e continuato per 6 settimane. L'incidenza dell'endpoint primario combinato (scompenso cardiaco grave e/o decesso alla sesta settimana) è risultata ridotta nei pazienti trattati con zofenopril (zofenopril 7,1%, placebo 10,6%). Ad un anno, il tasso di sopravvivenza del gruppo di pazienti trattati con zofenopril era incrementato.

Informazioni aggiuntive:
Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.
ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.
Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.
Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.
ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Zofenopril calcio è un profarmaco, in quanto l'inibitore attivo è il composto sulfidrile libero, zofenoprilato, derivante da idrolisi del tio-estere.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Assorbimento
Zofenopril calcio viene rapidamente e completamente assorbito per via orale e subisce una conversione in zofenoprilato pressoché completa, raggiungendo il picco di livelli ematici dopo 1,5 ore dall'assunzione di una dose orale di ZANTIPRES. La cinetica di una dose singola risulta lineare in un intervallo posologico compreso tra 10 e 80 mg di zofenopril calcio e non si verifica nessun accumulo dopo la somministrazione di 15-60 mg di zofenopril calcio per 3 settimane. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale riduce la velocità ma non la quantità dell'assorbimento e le AUC di zofenoprilato sono pressoché identiche sia a digiuno che a stomaco pieno.

Distribuzione
Una dose radio marcata misurata ex-vivo di zofenopril calcio si lega alle proteine plasmatiche per circa l'88%, mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 96 litri.

Biotrasformazione
Gli otto metaboliti, responsabili del 76% della radioattività urinaria, sono stati identificati nelle urine umane dopo assunzione di una dose radiomarcata di zofenopril calcio. Il metabolita principale è lo zofenoprilato (22%), che viene quindi metabolizzato attraverso varie vie, compreso la glucuronazione (17%), ciclizzazione e glucuronazione (13%) la coniugazione alla cisteina (9%) e S-metilazione del gruppo tiolo (8%); l'emivita di zofenoprilato è di 5,5 ore e la sua clearance in tutto l'organismo è di 1300 ml/min dopo assunzione di zofenopril calcio orale.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Eliminazione
Zofenoprilato radiomarcato somministrato per via endovenosa viene eliminato nelle urine (76%) e nelle feci (16%), mentre dopo somministrazione di una dose orale di zofenopril calcio radiomarcato il 69% e il 26% della radioattività viene ritrovato nelle urine e nelle feci rispettivamente, indicando una doppia via di eliminazione (rene e fegato).

Farmacocinetica negli anziani
Negli anziani con funzione renale normale non sono necessari aggiustamenti posologici.

Farmacocinetica nella disfunzione renale
Sulla base del confronto dei principali parametri di farmacocinetica di zofenoprilato misurato dopo somministrazione orale di zofenoprilato calcio radiomarcato, i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina >45 e <90 ml/min) eliminano lo zofenopril dall'organismo alla stessa velocità dei pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina > 90 ml/min).
Nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave (7-44 ml/min), la velocità di eliminazione si riduce a circa il 50% del normale. Ciò indica che in questi pazienti occorre somministrare metà della dose abituale iniziale di ZANTIPRES.
Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale e sottoposti a emodialisi o a dialisi peritoneale, la velocità di eliminazione si riduce al 25% del normale. Ciò indica che a questi pazienti occorre somministrare un quarto della dose abituale iniziale di ZANTIPRES.

Farmacocinetica nella disfunzione epatica
I valori di Cmax e di Tmax per lo zofenoprilato nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata dopo dose singola di zofenopril calcio radiomarcato, sono gli stessi osservati nei soggetti sani. Tuttavia, i valori di AUC nei pazienti cirrotici risultano il doppio di quelli ottenuti per i soggetti sani, pertanto la dose iniziale di ZANTIPRES per i pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata deve essere la metà di quella

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

somministrata ai pazienti con funzione epatica normale.
Non ci sono dati di farmacocinetica per zofenopril e zofenoprilato nei pazienti con grave disfunzione epatica, quindi zofenopril è controindicato in questi pazienti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Negli studi di tossicità a dose ripetuta, condotti in tre specie di mammiferi e con somministrazione orale, la maggior parte degli effetti correlati al trattamento erano quelli generalmente riportati per gli ACE-inibitori. Gli effetti osservati includevano una diminuzione dei parametri eritrocitari, un aumento dell'azoto ureico sierico, una diminuzione del peso cardiaco e iperplasia delle cellule juxta-glomerulari che si sono verificati a dosi molto più alte delle dosi massime consigliate nell'uomo. In uno studio di tossicità orale a dosi ripetute nel cane, si è riscontrata discrasia ematica immuno-mediata specie specifica a dosi elevate.
Non sono stati osservati cambiamenti significativi delle attività del citocromo P450 nella scimmia in uno studio di tossicità ripetuta orale di un anno.
Negli studi di tossicità sulla riproduzione, zofenopril a dosi elevate di 90 e 270 mg/kg nella generazione F1 ha provocato una riduzione dose-correlata del tasso di crescita della prole oltre a nefrotossicità e sopravvivenza post-natale ridotta. Il trattamento con zofenopril durante la gestazione ha provocato nel ratto tossicità fetale e dello sviluppo e nel coniglio embrio e feto-tossicità, ma solamente a dosi tossiche per la madre.
Gli studi di genotossicità hanno mostrato che zofenopril non è né mutageno né clastogeno.
Negli studi di carcinogenicità nel ratto e nel topo non si è evidenziato alcuna carcinogenicità. Nello studio di carcinogenesi condotto nel topo si è verificato un aumento dell'incidenza dell'atrofia testicolare; la rilevanza clinica di questo fenomeno non è conosciuta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo: cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, croscarmellosa sodica, magnesio stearato, silice colloidale anidra.
Rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E 171), macrogol 400, macrogol 6000.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Nessuna precauzione speciale per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVDC/PVC/alluminio o in Aclar/alluminio, confezioni da:

ZANTIPRES 7,5 mg - 12, 14, 15, 28, 30, 48, 50, 56, 90 o 100 compresse rivestite con film; 50 e 56 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria
ZANTIPRES 15 mg - 12, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90 o 100 compresse rivestite con film; 50 e 56 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria
ZANTIPRES 30 mg – 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90 o 100 compresse rivestite con film; 50 e 56 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria
ZANTIPRES 60 mg - 14, 15, 28, 30, 50, 56, 90 o 100 compresse rivestite con film; 50 e 56 compresse rivestite con film in blister divisibile per dose unitaria

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

F.I.R.M.A. S.p.A. – Via di Scandicci, 37 – Firenze

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZANTIPRES 7,5 mg: 12 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934012
14 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934024
28 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934036
48 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934048
12 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934176
14 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934188
28 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934190
48 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934202

ZANTIPRES 15 mg: 12 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934051
14 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934063
28 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934075
12 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934214
14 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934226
28 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934238

ZANTIPRES 30 mg: 14 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934101
28 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934113
56 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934125
14 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934240
28 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934253
56 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934265

ZANTIPRES 60 mg: 14 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934149
28 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934152
56 compresse blister PVDC/PVC/alluminio AIC n. 034934164
14 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934277
28 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934289
56 compresse blister Aclar/alluminio AIC n. 034934291

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 30 luglio 1998
Data del rinnovo: 30 luglio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco