

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zofenopril Mylan Generics 30 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 30 mg di zofenopril calcio, equivalenti a 28,7 mg di zofenopril.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese biconvesse, a forma di capsula, rivestite con film, di colore bianco di 5,5 mm x 10,0 mm con "ZP linea di incisione/1" su un lato e "M" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione

Zofenopril è indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata.

Infarto miocardico acuto

Zofenopril è indicato nel trattamento, iniziato entro le prime 24 ore, di pazienti con 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

NOTA! Si prega di fare attenzione al fatto che non tutti i dosaggi raccomandati possono essere somministrati con questo prodotto, dato che la dose più bassa ottenibile con questo prodotto è 15 mg (mezza compressa).

Posologia

Il dosaggio viene aggiustato sulla base della risposta terapeutica del paziente.

Ipertensione

La necessità di un aggiustamento della dose deve essere determinata con la misurazione della pressione arteriosa immediatamente prima di una nuova somministrazione.

Il dosaggio deve essere aumentato ad intervalli di quattro settimane.

Pazienti non ipovolemici e senza deplezione salina

Il trattamento deve iniziare con 15 mg una volta al giorno, aumentando il dosaggio fino a raggiungere un controllo ottimale della pressione arteriosa.

La dose solitamente efficace 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 paragrafi 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Pazienti con sospetta ipovolemia o deplezione salina

Con la prima dose possono verificarsi episodi di ipotensione nei pazienti ad alto rischio (vedere paragrafo 4.4). L'inizio della terapia con ACE-inibitori richiede correzione dell'ipovolemia e/o deplezione salina, l'interruzione di una preesistente terapia diuretica per due o tre giorni prima dell'ACE-inibizione ed un dosaggio iniziale di 15 mg al giorno. Nel caso non sia possibile quanto sopra, la dose iniziale deve essere di 7,5 mg al giorno.

I pazienti ad alto rischio di ipotensione acuta grave devono essere attentamente controllati, 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 ai pazienti con angina pectoris o malattia cerebrovascolare per i quali un'eccessiva ipotensione può causare un infarto miocardico o accidente cerebrovascolare.

Compromissione renale e dialisi

In pazienti ipertesi con lieve compromissione renale (clearance della creatinina >45 ml/min) può essere attuata una terapia con zofenopril 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 compromissione renale da moderata a grave (clearance della creatinina <45 ml/min) devono essere trattati con la metà della dose terapeutica di zofenopril; il regime posologico di una volta al giorno non richiede modifica.

La dose iniziale ed il regime posologico di zofenopril per i pazienti ipertesi sottoposti a dialisi deve essere di un quarto di dose rispetto a quanto indicato nei pazienti con funzione renale normale.

Recenti osservazioni cliniche hanno mostrato un'alta incidenza di reazioni simil-anafilattiche nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori durante emodialisi eseguite con membrane ad alto flusso o durante LDL aferesi (vedere paragrafo 4.4).

Anziani

Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti anziani con clearance della creatinina normale.

Nei pazienti anziani con clearance della creatinina ridotta (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

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

Tale formula fornisce la clearance della creatinina nei soggetti di sesso maschile. 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 zofenopril è la metà rispetto a quella prevista nei pazienti con funzione epatica normale.

Zofenopril è controindicato nei pazienti ipertesi affetti da compromissione epatica grave.

Infarto miocardico acuto

Il trattamento con zofenopril 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 zofenopril deve essere interrotto.

Dopo 6 settimane di trattamento i pazienti devono essere rivalutati ed 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

Nei pazienti con infarto miocardico di età superiore ai 75 anni zofenopril deve essere usato con cautela.

Compromissione renale e dialisi

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril non sono state stabilite in pazienti con infarto miocardico con compromissione renale o che si sottopongono a dialisi. Pertanto, zofenopril non deve essere usato in tali pazienti.

Compromissione epatica

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril non sono state definite in pazienti con infarto miocardico con compromissione epatica. Pertanto, non deve essere usato in tali pazienti.

Tutte le indicazioni

Popolazione pediatrica

Non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza di zofenopril nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni. Pertanto, non deve essere usato nei bambini.

Modo di somministrazione

Per uso orale. Zofenopril può essere assunto prima, durante o dopo i pasti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla sostanza attiva, a 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.

Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.

Insufficienza epatica grave.

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

Le donne in età fertile a meno che non facciano uso di un contraccettivo efficace

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

L'uso concomitante di zofenopril con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).

Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Zofenopril 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).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipotensione

Come gli altri ACE-inibitori, zofenopril può provocare un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa, specialmente dopo la somministrazione della prima dose, sebbene siano rari i casi di ipotensione sintomatica nei pazienti ipertesi non complicati.

È più probabile che si verifichi in pazienti con deplezione di liquidi ed elettroliti dovuta a trattamento con diuretici, regime dietetico iposodico, dialisi, diarrea o vomito o affetti da grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo si verifica con maggiore probabilità in pazienti con insufficienza cardiaca grave trattati con alte dosi di diuretici dell'ansa o in pazienti con iponatriemia o con compromissione della funzione renale. Nei pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica, il trattamento deve iniziare sotto stretta sorveglianza medica, preferibilmente in ospedale, con 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 zofenopril. Queste considerazioni si applicano anche a quei pazienti affetti da angina pectoris o malattie cerebrovascolari nei quali un'eccessiva ipotensione 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.

In alcuni pazienti con insufficienza cardiaca con pressione arteriosa normale o bassa, può verificarsi un ulteriore abbassamento della pressione arteriosa sistemica con zofenopril. Questo effetto è previsto e non è di solito una ragione per sospendere il trattamento. Se l'ipotensione diviene sintomatica, può essere necessario una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con zofenopril.

Gravidanza

L'assunzione di ACE-inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con ACE-inibitori. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata, una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

Ipotensione nell'infarto miocardico acuto

Il trattamento con zofenopril non deve essere iniziato in pazienti con infarto miocardico acuto se ci sia il rischio di una ulteriore grave depressione emodinamica 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 zofenopril può causare ipotensione grave. Nel caso in cui l'ipotensione persista (pressione sistolica <90 mmHg per più di un'ora) zofenopril deve essere interrotto. In pazienti con insufficienza cardiaca grave in seguito ad infarto miocardico acuto, zofenopril deve essere somministrato solo in pazienti emodinamicamente stabili.

Infarto miocardico in pazienti con funzione epatica compromessa

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril non sono state definite in pazienti con infarto miocardico con compromissione epatica. Pertanto non deve essere usato in questi pazienti.

Anziani

Nei pazienti con infarto miocardico di età ≥ 75 anni zofenopril deve essere usato con cautela.

Ipertensione renovascolare

Nei pazienti con ipertensione renovascolare e con preesistente stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria afferente a rene singolo, aumenta il 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 in presenza solo di lievi cambiamenti della creatinina sierica anche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale. Se ritenuto assolutamente necessario, il trattamento con zofenopril 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 di iniziare la terapia con zofenopril e monitorare con estrema attenzione la funzione renale durante le prime settimane di terapia.

Insufficienza renale

Zofenopril deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale poiché necessitano di riduzione del dosaggio. Occorre effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale nel corso della terapia, come appropriato. È stata riportata insufficienza renale in associazione 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 dell'urea nel sangue e delle concentrazioni di creatinemia, 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 raccomanda un attento monitoraggio della funzione renale durante le prime settimane di terapia.

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril nei pazienti con infarto miocardico con compromissione renale non è stata stabilita. Quindi, in presenza di compromissione renale

(creatinina sierica $\geq 2,1$ mg/dl e proteinuria ≥ 500 mg/giorno) e infarto miocardico, zofenopril non deve essere usato.

Dialisi renale

Pazienti in dialisi trattati con ACE-inibitori, che utilizzano membrane a flusso elevato in poliacrilonitrile (ad esempio AN 69), possono andare incontro a reazioni anafilattoidi come: edema facciale, arrossamento, ipotensione e dispnea entro pochi minuti dall'inizio dell'emodialisi. Si raccomanda di utilizzare membrane alternative o di utilizzare un altro tipo di medicinale antipertensivo.

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril nei pazienti con infarto miocardico che si sottopongono a emodialisi non è stata stabilita. Pertanto, non deve essere usato in questi pazienti.

LDL aferesi

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

Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione o in caso di punture di insetti:

Raramente i pazienti che ricevono ACE-inibitori hanno riportato, durante terapia di desensibilizzazione (ad esempio 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 la terapia con ACE-inibitori ma sono riapparse dopo involontaria ripresa di somministrazione del medicinale. Pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti trattati con ACE-inibitori sottoposti a procedure di desensibilizzazione di questo tipo.

Trapianto renale

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

Aldosteronismo primario

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

Ipersensibilità/angioedema

L'uso concomitante degli 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 zofenopril. Il trattamento con zofenopril 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 e racecadotril, inibitori di mTOR (come 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.

In pazienti trattati con ACE-inibitori si è manifestato angioedema al viso, alle estremità, alle labbra, alle membrane delle 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 medicinali 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, alla somministrazione immediata per via sottocutanea di una soluzione di adrenalina 1: 1000 (0,3-0,5 ml) o alla somministrazione lenta per via endovenosa di adrenalina 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 l'edema è limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

È stato riportato che pazienti di razza nera che ricevono gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, rispetto ai pazienti non di razza nera, hanno un'incidenza più elevata di angioedema.

Pazienti con anamnesi di angioedema non correlato alla terapia con ACE-inibitori, possono essere maggiormente a rischio di angioedema durante il trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.3).

Tosse

Durante il trattamento con zofenopril si può verificare l'insorgenza di una tosse secca e non produttiva che scompare con la sospensione di zofenopril.

La tosse indotta da ACE-inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

Insufficienza epatica

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati a una sindrome che inizia con ittero colestatico e progredisce fino alla necrosi epatica fulminante e (talvolta) decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti che ricevono ACE-inibitori che sviluppano ittero o un aumento significativo degli enzimi epatici devono sospendere l'ACE inibitore e ricevere 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 una funzione renale compromessa 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).

Chirurgia/anestesia

In pazienti sottoposti ad importanti interventi di chirurgia o durante anestesia, l'uso degli ACE-inibitori può provocare ipotensione se non addirittura shock ipotensivo poiché questi medicinali possono bloccare la formazione di angiotensina II secondariamente al rilascio compensatorio di renina.

Se non è possibile interrompere il trattamento con gli ACE-inibitori, monitorare attentamente i volumi plasmatico e intravascolare.

Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica

Gli ACE-inibitori devono essere usati con estrema cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione del tratto di deflusso del ventricolo sinistro.

Neutropenia/agranulocitosi

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Il rischio di neutropenia sembra essere tipo- e dose-correlato e dipendente, inoltre, dallo stato clinico del paziente. Viene osservato 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 o procainamide o una associazione di queste complicazioni. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva.

In caso di utilizzazione di zofenopril in questi pazienti si consiglia il monitoraggio della conta dei globuli bianchi e della conta ematica differenziale prima dell'inizio della terapia, ogni 2 settimane durante i primi tre mesi di trattamento con zofenopril e successivamente in modo periodico. Durante il trattamento tutti i pazienti devono essere istruiti a riportare qualsiasi segno di infezione (ad esempio mal di gola, febbre), in tal caso effettuare un controllo della conta differenziale dei leucociti.

Zofenopril e altri trattamenti concomitanti (vedere paragrafo 4.5) devono essere sospesi in caso di neutropenia (neutrofili inferiori a $1000/\text{mm}^3$) accertata o sospetta.

È reversibile dopo la sospensione dell'ACE-inibitore.

Psoriasi

Gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei 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. I pazienti con precedente malattia renale devono eseguire un controllo delle proteine urinarie (dip-stick sulle prime urine del mattino) prima del trattamento e poi periodicamente.

Pazienti diabetici

I livelli di glicemia devono essere attentamente controllati in pazienti diabetici precedentemente trattati con antidiabetici orali o insulina, durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

Litio

L'associazione di litio e zofenopril non è generalmente raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Differenze etniche

Come con altri ACE inibitori, zofenopril può essere meno efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti di razza nera rispetto a quelli di razza non nera. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina causano una maggiore incidenza di angioedema nei pazienti di razza nera rispetto ai pazienti di razza non nera.

Duplici 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Associazioni non raccomandate

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).

Diuretici risparmiatori del potassio, integratori di potassio, 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 esercitare la debita 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 esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

Uso concomitante che richiede cautela

Diuretici (tiazide o diuretici dell'ansa)

Un precedente trattamento con elevate dosi di diuretici può portare a deplezione di liquidi e al rischio di ipotensione all'inizio della terapia con zofenopril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti con la sospensione del diuretico, con l'incremento nell'apporto di liquidi o sali o iniziando la terapia con una dose bassa di zofenopril.

Litio

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni sieriche e della tossicità del litio con la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante dei diuretici tiazidici può accrescere il rischio di tossicità da litio e potenziare il già accresciuto rischio di tossicità da litio con gli ACE-inibitori.

Non si consiglia di usare zofenopril insieme al litio, ma se questa associazione è necessaria procedere a un attento controllo dei livelli sierici di litio.

Sali d'oro

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione compresi vampate di calore, nausea, vertigini e ipotensione, che può assumere forma molto grave) in seguito alla somministrazione di sali d'oro iniettabili (ad esempio sodio aurotiomolato) sono state segnalate più frequentemente nei pazienti sottoposti a terapia con ACE-inibitori.

Anestetici

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

Narcotici/Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Barbiturici

Può verificarsi ipotensione posturale.

Altri antipertensivi (ad esempio beta-bloccanti, alfa-bloccanti, calcio-antagonisti)

L'uso concomitante di questi medicinali può causare effetti ipotensivi additivi o di potenziamento. Il trattamento con gliceril trinitrato e altri nitrati, o altri vasodilatatori, deve essere condotto con cautela.

ACE-inibitori, bloccanti 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).

Cimetidina

Può potenziare il rischio ipotensivo.

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 ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

Allopurinolo, citostatici o agenti immunosoppressivi, corticosteroidi sistemici o procainamide

Aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità durante l'uso concomitante di ACE-inibitori. La contemporanea somministrazione di ACE-inibitori può portare ad un maggior rischio di leucopenia.

Antidiabetici

Raramente gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti di riduzione della glicemia dell'insulina e degli antidiabetici orali come la sulfonilurea, nei pazienti diabetici. In questi casi può essere necessario ridurre la dose di antidiabetico durante il trattamento concomitante con ACE-inibitori.

Emodialisi con membrane da dialisi ad alto flusso

Aumento del rischio di reazioni anafilattoidi nei casi di uso concomitante di ACE-inibitori.

Da tenere in considerazione in caso di uso concomitante

Farmaci antinfiammatori non steroidei (incluso ASA \geq 3g/die). La somministrazione di medicinali antinfiammatori non steroidei può ridurre l'effetto antipertensivo di un ACE-inibitore. Inoltre, è stato riportato che i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto 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, si può verificare insufficienza renale acuta, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa come gli anziani o pazienti disidratati.

Antiacidi. Riducono la biodisponibilità degli ACE-inibitori.

Simpaticomimetici. Possono ridurre gli effetti antipertensivi degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere attentamente monitorati per confermare l'ottenimento dell'effetto antipertensivo desiderato.

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

Informazioni supplementari

Non sono disponibili dati clinici sull'interazione di zofenopril con altri medicinali che sono metabolizzati dagli enzimi CYP. Tuttavia, studi metabolici *in vitro* con zofenopril non hanno evidenziato interazioni con medicinali che sono metabolizzati dagli enzimi CYP.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE-inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia, non può essere escluso un piccolo aumento del rischio. Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE-inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di zofenopril durante l'allattamento, Zofenopril Mylan Generics non è raccomandato, sono quindi da preferire durante

l'allattamento trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza, soprattutto in caso di allattamento di neonati e nati pretermine.

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

Non vi sono studi sull'effetto di zofenopril sulla capacità di guidare. E' bene ricordare, durante la guida o l'uso di macchinari, che il medicinale può indurre occasionalmente sonnolenza, capogiri o stanchezza.

4.8 Effetti indesiderati

Elenco tabulato delle reazioni avverse

La seguente tabella indica tutte le reazioni avverse che sono state segnalate durante la pratica clinica in pazienti trattati con zofenopril. Sono elencate per sistemi e organi e classificate per frequenza ricorrendo alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($\leq 1/10.000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

MedDRA Classificazione per Sistemi e Organi (CSO)	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema nervoso	Capogiri	Comune
	Mal di testa	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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Crampi muscolari	Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Comune
	Astenia	Non comune

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

In alcuni pazienti può verificarsi agranulocitosi e pancitopenia.

Sono stati segnalati casi di anemia emolitica in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: ipoglicemia.

Patologie endocrine

Non nota, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico.

Disturbi psichiatrici

Raramente, depressione, alterazione dell'umore, disturbi del sonno, stato confusionale.

Patologie del sistema nervoso

Occasionalmente parestesia, disgeusia, disturbi dell'equilibrio.

Patologie dell'occhio

Raramente, visione offuscata.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Raramente, tinnito.

Patologie cardiache

Casi individuali di tachicardia, palpitazioni, aritmie, angina pectoris, infarto miocardico sono stati segnalati per gli ACE-inibitori in associazione ad ipotensione.

Patologie vascolari

È stata osservata ipotensione grave dopo inizio della terapia o l'incremento della dose. Ciò si verifica soprattutto in certi gruppi a rischio (vedere paragrafo 4.4). In associazione con ipotensione, sintomi quali vertigini, sensazione di debolezza, disturbi visivi, raramente con perdita di coscienza (sincope).

Raramente si verifica rossore.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raramente sono stati segnalati dispnea, sinusite, rinite, glossite, bronchite e broncospasmo. Gli ACE-inibitori sono stati associati con l'insorgenza di edema angioneurotico in un piccolo sottogruppo di pazienti con interessamento del viso e dei tessuti orofaringei. In casi isolati l'edema angioneurotico ha causato un'ostruzione respiratoria fatale, interessando le vie respiratorie superiori.

Patologie gastrointestinali

Occasionalmente può verificarsi dolore addominale, diarrea, costipazione e secchezza della bocca.

Singoli casi di pancreatite e ileo sono stati descritti in associazione con ACE-inibitori.

Molto raro angioedema del piccolo intestino.

Patologie epatobiliari

Casi individuali di ittero colestatico ed epatite sono stati descritti in associazione con ACE-inibitori.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Occasionalmente si possono verificare reazioni allergiche e di ipersensibilità come prurito, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, efflorescenze simil-psoriasiche, alopecia.

Questo può essere accompagnato da febbre, mialgia, artralgia, eosinofilia e/o un aumento dei titoli-ANA.

Raramente si verifica iperidrosi.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Occasionalmente può verificarsi mialgia.

Patologie renali e urinarie

Può verificarsi o intensificarsi insufficienza renale. È stata segnalata insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4).

Raramente si verificano 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

Possono verificarsi aumenti dell'urea ematica e della creatinina, reversibili con l'interruzione, specialmente in presenza di insufficienza renale, insufficienza cardiaca grave e ipertensione renovascolare.

In alcuni pazienti sono stati segnalati, diminuzione dell'emoglobina, dell'ematocrito, delle piastrine e della conta dei globuli bianchi.

Sono stati segnalati anche aumenti dei livelli sierici degli enzimi epatici e della bilirubina.

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 www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione clinica, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva. È necessario controllare frequentemente la creatinina e gli elettroliti sierici. I provvedimenti terapeutici da adottare dipendono dalla natura e gravità della sintomatologia. Se l'assunzione è avvenuta di recente, provvedimenti volti a prevenirne l'assorbimento quali lavanda gastrica e somministrazione di agenti adsorbenti e di solfato di sodio possono essere implementati. In caso di insorgenza di ipotensione, i pazienti devono essere messi in posizione di sicurezza e deve essere valutato se praticare un attento ripristino della volemia e/o un trattamento con angiotensina II. La bradicardia o le reazioni vagali estese devono essere trattate mediante somministrazione di atropina. Prendere altresì 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: Agenti che agiscono sul sistema renina-angiotensina, ACE-inibitori.

Codice ATC: C09AA15

Meccanismo di azione

Gli effetti benefici di zofenopril 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 ed 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. L'attività plasmatica dell'ACE è inibita del 53,4% e del 74,4% 24 ore dopo singole somministrazioni orali di zofenopril calcio 30 e 60 mg rispettivamente.

L'inibizione dell'ACE porta ad un aumento dell'attività circolante e locale del sistema calciceina - chinina, che contribuisce ad 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.

Efficacia e sicurezza cliniche

Nei pazienti con ipertensione, la somministrazione di zofenopril determina una simile riduzione della pressione arteriosa sia in ortostatismo che in clinostatismo, con nessun aumento compensatorio del battito cardiaco. Le resistenze sistemiche vascolari medie tendono a diminuire dopo somministrazione di zofenopril.

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 ad un rapido aumento della pressione arteriosa. Attualmente non ci sono dati relativi agli effetti di zofenopril 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 conseguente all'uso iniziale di zofenopril a seguito di 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 quoad vitam del paziente infartuato) e l'incremento delle concentrazioni plasmatiche e tessutali di sostanze vasodilatorie (sistema chinina-prostaglandina).

Uno studio clinico, randomizzato, placebo-controllato, con zofenopril è stato realizzato su 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 (insufficienza cardiaca 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.

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 solfidrile libero, zofenoprilato, derivante da l'idrolisi del tio-estere.

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 zofenopril. La cinetica di una dose singola risulta lineare su un range 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 in condizioni di digiuno che non.

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 steady-state è di 96 litri.

Biotrasformazione

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 glucuronide coniugazione (17%), ciclizzazione e glucuronide coniugazione (13%), cisteina coniugazione (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.

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).

Altre popolazioni speciali

Farmacocinetica negli anziani:

Negli anziani con funzione renale normale non sono necessari aggiustamenti della dose.

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 normale funzionalità renale (clearance della creatinina > 90 ml/min).

Nei pazienti con compromissione 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 zofenopril.

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 zofenopril.

Farmacocinetica nella disfunzione epatica:

I valori di C_{max} e di T_{max} per lo zofenoprilato nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata dopo dosi singole 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 zofenopril per i pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata deve essere la metà di quella somministrata a pazienti con funzione epatica normale.

Non ci sono dati di farmacocinetica per zofenopril e zofenoprilato nei pazienti con disfunzione epatica grave, 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 dosaggi molto più alti delle dosi massime raccomandate nell'uomo. In uno studio di tossicità orale a dosi ripetute nel cane, a dosaggi elevati, si è avuta discrasia ematica immunologicamente mediata, specie-specifica.

Non sono stati osservati cambiamenti significativi delle attività del citocromo P450 in uno studio di tossicità ripetuta orale di un anno nella scimmia.

Negli studi di tossicità riproduttiva, 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 gravidanza ha provocato nel ratto tossicità fetale e dello sviluppo e nel coniglio embrio e fetto-tossicità, ma solamente a dosaggi tossici 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 evidenziata 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 nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Amido pregelatinizzato (mais)

Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura (solo flacone in HDPE con tappo di polipropilene): 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in HDPE con tappo in polipropilene contenente 500 compresse (confezione ospedaliera).

Blister in PVC/Aclar/Alluminio in confezioni da 7, 12, 14, 28, 30, 56, 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040724015 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 7 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

040724027 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 12 COMPRESSE IN BLISTER PVC/ACLAR/AL

040724039 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/ACLAR/AL
040724041 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/ACLAR/AL
040724054 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/ACLAR/AL
040724066 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 56 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/ACLAR/AL
040724078 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN
BLISTER PVC/ACLAR/AL
040724080 - "30 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 500 COMPRESSE IN
FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco