

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zofenil 7,5

7,5 mg tabletki powlekane

Zofenil 30

Tabletki powlekane, 30 mg

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

Każda tabletka produktu leczniczego Zofenil 7,5 zawiera 7,5 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 7,2 mg zofenoprylu.

Każda tabletka produktu leczniczego Zofenil 30 zawiera 30 mg soli wapniowej zofenoprylu, co odpowiada 28,7 mg zofenoprylu.

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zofenil 7,5

Tabletki powlekane: białe, okrągłe, dwustronnie wypukłe.

Zofenil 30

Tabletki powlekane: białe, podłużne, z linią podziału.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Nadciśnienie tętnicze

Zofenil jest przeznaczony do leczenia łagodnego i umiarkowanego samoistnego nadciśnienia tętniczego.

- Ostry zawał serca

Zofenil może być stosowany w leczeniu wczesnej fazy ostrego zawału serca z objawami niewydolności serca lub bez nich.

Podawanie produktu leczniczego należy rozpocząć w ciągu pierwszych 24 godzin od wystąpienia objawów u stabilnych hemodynamicznie pacjentów, u których nie wdrożono leczenia trombolitycznego.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zofenil może być przyjmowany przed, w trakcie albo po posiłkach.

Podawaną dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od odpowiedzi pacjenta na stosowane leczenie.

Nadciśnienie tętnicze

Dawkowanie należy ustalić na podstawie wyników pomiarów ciśnienia tętniczego krwi, wykonywanych bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki. W razie potrzeby dawki należy stopniowo zwiększać zachowując co najmniej czterotygodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi zmianami dawkowania.

Pacjenci bez niedoborów płynów i sodu:

Leczenie należy rozpoczynać od podawania 15 mg na dobę zofenoprylu w dawce jednorazowej, zwiększając ją stopniowo do czasu uzyskania optymalnej kontroli wartości ciśnienia tętniczego.

Skuteczna dawka zofenoprylu wynosi zwykle 30 mg na dobę.

Maksymalna dawka dobową zofenoprylu wynosi 60 mg, jednorazowo lub w dwóch dawkach podzielonych.

W przypadku braku zadowalającego efektu terapeutycznego można do leczenia dołączyć inny lek przeciwnadciśnieniowy, np. lek moczopędny.

Pacjenci z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu:

U pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka (patrz punkt 4.4) już po podaniu pierwszej dawki leku może wystąpić nadmierny spadek ciśnienia tętniczego – hipotonia. Przed rozpoczęciem podawania leków z grupy inhibitorów ACE (konwertazy angiotensyny), należy wyrównać niedobory płynów i (lub) sodu a także, na dwa, trzy dni przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, odstawić leki moczopędne. Leczenie produktem leczniczym Zofenil należy rozpocząć od dawki początkowej 15 mg na dobę. Jeśli okresowe odstawienie leków moczopędnych nie jest możliwe leczenie produktem leczniczym Zofenil należy rozpocząć od dawki początkowej 7,5 mg na dobę.

Pacjenci z grupy wysokiego ryzyka ciężkiej ostrej hipotonii powinni być ściśle monitorowani, najlepiej w warunkach szpitalnych, przez czas w którym, po podaniu pierwszej dawki lub po każdym zwiększeniu dawki inhibitora konwertazy i (lub) leku moczopędnego, wystąpienie hipotonii jest najbardziej prawdopodobne. To samo odnosi się również do pacjentów z dławicą piersiową i chorobami naczyń mózgowych, u których gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub udar mózgu.

Pacjenci z niewydolnością nerek i pacjenci dializowani:

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny > 45 ml/min) Zofenil można podawać w takich samych dawkach i według takiego samego schematu podawania (raz na dobę) jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 45 ml/min) dawkę produktu leczniczego Zofenil należy zmniejszyć o połowę; schemat podawania raz na dobę nie wymaga zmiany.

U pacjentów dializowanych wielkość zarówno dawki początkowej jak i dawek podtrzymujących produktu leczniczego Zofenil, należy zmniejszyć do jednej czwartej dawek stosowanych u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Ostatnie obserwacje kliniczne wskazują na częstsze występowanie u pacjentów leczonych inhibitorami ACE reakcji anafilaktoidalnych podczas dializy z zastosowaniem wysokoprzepływowych błon dializacyjnych oraz podczas zabiegów LDL* aferezy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których stwierdzono obniżony klirens kreatyniny (mniejszy niż 45ml/min) zaleca się zmniejszenie o połowę stosowanych dawek leku.

Klirens kreatyniny można określić na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy za pomocą następującego wzoru:

$$\begin{array}{lcl} \text{Klirens} & & (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała [kg]} \\ \text{kreatyniny} & = & \\ \text{[ml/min]} & & \hline & & \text{Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]} \times 72 \end{array}$$

Uzyskany przy pomocy powyższego wzoru wynik odpowiada wartości klirensu kreatyniny u mężczyzn. W przypadku kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85.

* LDL - low density lipoproteins (lipoproteiny o niskiej gęstości)

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Dawkę początkową produktu leczniczego Zofenil stosowaną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby należy zmniejszyć o połowę w stosunku do stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

W przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby stosowanie produktu leczniczego Zofenil w terapii nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane.

Dzieci:

Produktu leczniczego Zofenil nie należy stosować u dzieci, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u dzieci nie zostały do chwili obecnej ustalone.

Ostry zawał serca

Leczenie produktem leczniczym Zofenil należy rozpocząć w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów ostrego zawału serca i następnie kontynuować je przez 6 tygodni.

Schemat podawania leku jest następujący:

1 i 2 dzień:	7,5 mg (1 tabletka produktu leczniczego Zofenil 7,5) co 12 godzin
3 i 4 dzień:	15 mg (2 tabletki produktu leczniczego Zofenil 7,5 lub 1/2 tabletki produktu leczniczego Zofenil 30) co 12 godzin
od 5 dnia:	30 mg (1 tabletka produktu leczniczego Zofenil 30) co 12 godzin

Jeżeli w chwili rozpoczynania leczenia lub w ciągu trzech kolejnych dni od zawału u chorego stwierdza się niskie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (≤ 120 mmHg) nie należy zwiększać dawki dobowej. W przypadku wystąpienia hipotonii (≤ 100 mmHg) można kontynuować podawanie leku w dawce, która była wcześniej dobrze tolerowana. W razie stwierdzenia ciężkiego niedociśnienia (skurczowe ciśnienie tętnicze niższe od 90 mmHg w dwu kolejnych pomiarach, wykonanych w odstępie co najmniej jednej godziny) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil.

Po 6 tygodniach leczenia należy przeprowadzić ponowną ocenę stanu pacjenta. U pacjentów, u których nie stwierdza się objawów dysfunkcji lewej komory, ani niewydolności serca leczenie należy przerwać. Jeśli natomiast objawy te występują leczenie należy kontynuować przez odpowiedni okres czasu.

Jeśli występują wskazania, należy równocześnie stosować inne leki: nitraty, kwas acetylosalicylowy lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-blokery).

Pacjenci w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil w leczeniu zawału u pacjentów po 75 roku życia.

Pacjenci z niewydolnością nerek i pacjenci dializowani:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zofenil w zawale serca u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek lub u pacjentów dializowanych nie zostały do chwili obecnej ustalone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów.

Pacjenci z niewydolnością wątroby:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zofenil w zawale serca u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostały do chwili obecnej ustalone. Z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na sól wapniową zofenoprylu, inne inhibitory ACE lub którykolwiek składnik produktu leczniczego Zofenil.
- Epizod obrzęku naczynioruchowego związany z leczeniem inhibitorami ACE w wywiadzie.
- Wrodzony / idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.

- Ciężka niewydolność wątroby.
- Ciąża.
- Karmienie piersią.
- U kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.
- Obustronne zwężenia tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej w przypadku jedynej czynnej nerki.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze:

Podobnie jak inne inhibitory ACE, również Zofenil może powodować poważne spadki ciśnienia krwi, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki. Objawowa hipotonia rzadko występuje u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.

Bardziej prawdopodobne jest jej wystąpienie u pacjentów odwodnionych na skutek przyjmowania leków moczopędnych, ograniczonej podaży soli w diecie, dializoterapii, wymiotów lub biegunk. Powikłanie to opisywano głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością krążenia, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Prawdopodobieństwo wystąpienia hipotonii jest większe u pacjentów leczonych dużymi dawkami diuretyków pętlowych oraz tych, u których stwierdza się hiponatremię lub zaburzenia czynności nerek. U tych pacjentów terapię należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, najlepiej w warunkach szpitalnych, od mniejszych dawek, ostrożnie zwiększając dawkowanie w późniejszym okresie.

Jeżeli to możliwe, na początku leczenia produktem leczniczym Zofenil należy na pewien czas przerwać podawanie leków moczopędnych. Postępowanie takie należy rozważyć także w przypadku pacjentów z dusznicą bolesną i chorobami naczyń mózgowych, u których nagły spadek ciśnienia tętniczego może stwarzać zagrożenie wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu.

W przypadku wystąpienia hipotonii należy ułożyć pacjenta poziomo na plecach. Może być konieczne podanie we wlewie dożylnym 0,9% roztworu NaCl w celu uzupełnienia wewnątrznaczyniowej objętości krwi. Wystąpienie hipotonii po pierwszej dawce leku nie wyklucza możliwości kontynuacji terapii i stopniowego zwiększania dawek po usunięciu wyżej wymienionych zaburzeń.

Hipotonia w ostrym zawałe serca:

Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Zofenil w ostrej fazie zawału serca, jeżeli występuje zwiększone ryzyko nasilenia ciężkich zaburzeń hemodynamicznych w następstwie podania leku rozszerzającego naczynia. Ma to miejsce u pacjentów z ciśnieniem skurczowym poniżej 100 mmHg lub tych, u których stwierdza się objawy wstrząsu kardiogenego. Podanie produktu leczniczego Zofenil w ostrym zawałe serca może prowadzić do głębokiej hipotonii. W przypadku przedłużającej się hipotonii (utrzymywanie się skurczowego ciśnienia tętniczego <90mmHg przez ponad godzinę) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil. W przypadku pozawałowej niewydolności serca Zofenil można podawać wyłącznie wówczas, gdy pacjent jest stabilny hemodynamicznie.

Pacjenci z zawałem serca i upośledzoną czynnością wątroby:

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Zofenil w zawałe serca u pacjentów z niewydolnością wątroby nie zostały do chwili obecnej ustalone. Z tego powodu u tych pacjentów Zofenil nie powinien być stosowany.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil w leczeniu zawału u pacjentów po 75 roku życia.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym

U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym, obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych oraz zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki stosowanie inhibitorów ACE wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia ciężkiej hipotonii. Dodatkowo ryzyko to wzrasta, gdy jednocześnie stosowane są leki moczopędne. Do upośledzenia czynności nerek z nieznacznym

zwiększeniem stężenia kreatyniny w osoczu może dojść również u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Jeśli podanie produktu leczniczego Zofenil w tej grupie pacjentów jest konieczne, leczenie należy rozpoczynać w warunkach szpitalnych pod ścisłym nadzorem lekarskim, rozpoczynając od małych dawek leku, które następnie należy powoli i ostrożnie zwiększać do najmniejszej skutecznej dawki.

W czasie wdrażania terapii produktem leczniczym Zofenil należy przerwać podawanie leków moczopędnych i ściśle monitorować czynność nerek w ciągu pierwszych kilku tygodni podawania produktu leczniczego.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Przy podawaniu produktu leczniczego Zofenil pacjentom z niewydolnością nerek należy zachować ostrożność, gdyż wymagają oni mniejszych dawek leku. Podczas leczenia należy odpowiednio często kontrolować czynność nerek według przyjętych zasad. Opisywane przypadki niewydolności nerek związane z podawaniem inhibitorów ACE występowały głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością krążenia lub współistniejącymi chorobami nerek, w tym także ze zwężeniem tętnicy nerkowej. U niektórych pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzano współistniejących schorzeń nerek odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi. Zjawisko to było szczególnie nasilone u pacjentów otrzymujących równocześnie leki moczopędne. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki inhibitora ACE i (lub) odstawienie leków moczopędnych. Zalecane jest prowadzenie ścisłego monitorowania czynności nerek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania produktu leczniczego Zofenil w zawale serca u pacjentów z niewydolnością nerek nie zostały do chwili obecnej ustalone. Z tego względu w zawale serca u pacjentów z objawami upośledzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 2,1$ mg/dl i białkomocz ≥ 500 mg/dobę) preparat Zofenil nie powinien być stosowany.

Pacjenci dializowani:

Pacjenci poddawani dializom przy użyciu wysokoprzepływowych błon dializacyjnych z poliakrylonitrylu, którzy otrzymują inhibitory ACE zagrożeni są większym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktycznych, takich jak obrzęki i zaczerwienienie twarzy, hipotonia i duszność występujące w ciągu kilku minut od rozpoczęcia hemodializy. U tych pacjentów zaleca się stosowanie innych typów dializatorów lub innych leków przeciwnadciśnieniowych.

Skuteczność i bezpieczeństwo podawania produktu leczniczego Zofenil w zawale serca u pacjentów poddawanych hemodializom nie zostały do chwili obecnej ustalone, więc z tego powodu nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zofenil w tej grupie pacjentów.

Pacjenci poddawani LDL aferezie:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani zabiegom LDL aferezy z siarczanem dekstranu mogą występować reakcje anafilaktyczne podobne do spotykanych u pacjentów hemodializowanych przy użyciu wysokoprzepływowych błon dializacyjnych (patrz powyżej). U tych pacjentów zalecane jest stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy terapeutycznej.

Reakcje anafilaktyczne występujące podczas odczulania lub po ukąszeniach owadów:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania lub po ukąszeniach przez owady rzadko opisywano zagrażające życiu reakcje anafilaktyczne. Wystąpieniu tego typu reakcji należy zapobiegać przerywając podawanie inhibitora ACE na czas odczulania.

Przeszczep nerki:

Brak danych na temat podawania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z zasady nie reagują na podawanie leków przeciwnadciśnieniowych działających na drodze hamowania układu renina-angiotensyna. Z tego względu podawanie produktu leczniczego Zofenil w tej grupie pacjentów nie jest zalecane.

Obrzęk naczynioruchowy:

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, nagłośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE jest największe w ciągu pierwszych kilku tygodni podawania leku. W opisywano rzadkie przypadki wystąpienia obrzęku naczynioruchowego po długim czasie stosowania leków hamujących czynność enzymu konwertującego angiotensynę. W takim przypadku należy natychmiast odstawić inhibitor ACE i wdrożyć leczenie lekami o innym mechanizmie działania należącymi do innej grupy terapeutycznej. Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni i krtani może być przyczyną zgonu. W przypadku wystąpienia obrzęku o takiej lokalizacji należy bezzwłocznie zastosować odpowiednie leczenie obejmujące między innymi: podskórne wstrzyknięcie roztworu adrenaliny w rozcieńczeniu 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml) lub podanie adrenaliny dożylnie 1 mg/ml (którą należy rozcieńczyć wg instrukcji) oraz ściśle monitorowanie EKG i ciśnienia tętniczego krwi. Pacjent powinien przebywać w szpitalu do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż 12 - 24 godziny.

Kaszel:

Podczas leczenia produktem leczniczym Zofenil może wystąpić suchy kaszel, bez odksztuszania wydzieliny. Objaw ten ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego.

Hiperkaliemia:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, zwłaszcza u tych u których współistnieje niewydolność nerek i (lub) niewydolność krążenia, może wzrastać stężenie potasu w surowicy (hiperkaliemia). Stosowanie w tej grupie pacjentów preparatów uzupełniających potas i podawanie leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia tego jonu w surowicy. Jeżeli jednak podawanie wymienionych powyżej leków jest konieczne, terapię należy prowadzić pod ścisłą kontrolą, odpowiednio często dokonując pomiarów stężenia potasu w surowicy.

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne:

Podczas rozległych operacji i znieczulenia inhibitory ACE mogą powodować spadki ciśnienia tętniczego, a nawet być przyczyną wystąpienia wstrząsu. Jeśli nie jest możliwe odstawienie inhibitorów ACE, w okresie okołoperacyjnym należy prowadzić dokładne monitorowanie stanu wypełnienia łożyska naczyniowego i objętości osocza krwi.

Zwężenie zastawki aorty / kardiomiopatia przerostowa:

Należy zachować ostrożność podczas podawania inhibitorów ACE pacjentom z utrudnionym odpływem krwi z lewej komory.

Neutropenia /agranulocytoza:

Ryzyko wystąpienia neutropenii wydaje się być zależne od dawki, rodzaju stosowanego produktu leczniczego i stanu ogólnego pacjenta. Rzadko spotykane jest u pacjentów bez innych obciążeń, może natomiast wystąpić u chorych z upośledzeniem czynności nerek różnego stopnia, zwłaszcza związanym z chorobami tkanki łącznej naczyń (kolagenozami), takim jak np. toczeń układowy, sklerodermia oraz leczonych lekami immunosupresyjnymi. Zmiany te mają charakter odwracalny i ustępują po przerwaniu podawania inhibitorów ACE.

Łuszczyca:

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczycą.

Białkomocz:

Prawdopodobieństwo wystąpienia białkomoczu jest szczególnie duże u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz w przypadku stosowania relatywnie dużych dawek inhibitorów ACE.

Laktoza:

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy- galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami inne rodzaje interakcji

Połączenia nie zalecane:

Leki moczopędne oszczędzające potas i preparaty zawierające potas. Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu związaną z działaniem leków moczopędnych. Leki moczopędne oszczędzające potas takie jak spironolakton, triamteren czy amilorid, preparaty do suplementacji potasu oraz sole potasu mogą być przyczyną znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. W przypadkach hipokaliemii, kiedy istnieją wskazania do jednoczesnego podawania tego typu leków, ale należy prowadzić to leczenie z zachowaniem wzmożonej ostrożności odpowiednio często kontrolując stężenie potasu w surowicy.

Połączenia przy stosowaniu których należy zachować ostrożność:

Leki moczopędne. U pacjentów leczonych lekami moczopędnymi, zwłaszcza u tych, u których wystąpiły niedobory płynów lub (i) sodu, po rozpoczęciu terapii inhibitorami ACE może dojść do gwałtownego spadku ciśnienia tętniczego. Ryzyko hipotonii można zmniejszyć rozpoczynając leczenie od małych dawek inhibitora ACE i ostrożnie zwiększać jego dawki.

Sole litu. Równoczesne podawanie inhibitorów ACE z solami litu może powodować zmniejszenie wydalania soli litu. Z tego względu należy odpowiednio często kontrolować stężenie litu w surowicy krwi.

Leki stosowane do znieczulenia. Inhibitory ACE mogą nasilać obniżenie ciśnienia krwi związane z działaniem niektórych leków stosowanych do znieczulenia.

Środki narkotyczne/ leki przeciwpsychotyczne. Może wystąpić hipotonia ortostatyczna.

Leki przeciwnadciśnieniowe. Leki blokujące receptory beta- i alfa-adrenergiczne mogą nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Cymetydyna. Może zwiększać ryzyko wystąpienia hipotonii.

Cyklosporyna. Jednoczesne podawanie cyklosporyny z inhibitorami ACE powoduje zwiększenie ryzyka wystąpienia niewydolności nerek.

Allopurinol. Podczas podawania jednocześnie z inhibitorami ACE wzrasta ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Dane dotyczące innych inhibitorów ACE wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia leukopenii podczas ich łącznego podawania z allopurinolem.

Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe. W przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów ACE wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Hemodializa z wykorzystaniem wysokoprzepływowych błon dializacyjnych. Przeprowadzenie zabiegu z użyciem tego rodzaju błon podczas terapii inhibitorami ACE wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji anafilaktoidalnych.

Środki immunosupresyjne i środki o działaniu cytostatycznym, kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo i prokainamid. Równoczesne podawanie wymienionych leków z inhibitorami ACE może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia leukopenii.

Należy pamiętać:

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Opisywano ponadto zwiększenie stężenia potasu w surowicy i pogorszenie czynności nerek po jednoczesnym zastosowaniu leków z grupy inhibitorów ACE i NLPZ. Zaburzenia przemijają najczęściej bez specjalnego leczenia i występują głównie u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek.

Leki zobojętniające treść żołądkową. Zmniejszają wchłanianie i biodostępność inhibitorów ACE.

Leki działające sympatykomimetycznie. Mogą zmniejszać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE.

Alkohol. Nasila działanie przeciwnadciśnieniowe.

Pokarm. Może spowolniać, ale nie zmienia stopnia wchłaniania soli wapniowej zofenoprylu.

Inne:

Brak danych dotyczących bezpośrednich interakcji zofenoprylu z innymi lekami metabolizowanymi przy współudziale enzymów cytochromu P450 (CYP). Natomiast wyniki przeprowadzonych badań *in vitro* wykazały brak istotnych interakcji zofenoprylu z lekami metabolizowanymi z udziałem enzymów cytochromu P450 (CYP).

4.6. Ciąża i laktacja

Zofenil jest przeciwwskazany w ciąży i nie powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem ACE należy stwierdzić, że kobieta nie jest w ciąży.

Następstwem ekspozycji płodu na działanie inhibitorów ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży może być występowanie u noworodków hipotonii, niewydolności nerek, deformacji czaszki i twarzy i (lub) nawet śmierć noworodka. Opisywano występowanie u matek małowodzia, które było spowodowane pogorszeniem funkcji nerek płodu. Ponadto stwierdzono przypadki przykurczów kończyn, deformacji twarzoczaszki, hipoplazji płuc i opóźnienia rozwoju płodowego związanego z małowodziem. Niemowlęta narażone na działanie inhibitorów ACE należy poddać wnikliwej obserwacji w kierunku hipotonii, skąpomoczu i hiperkaliemii. Leczenie skąpomoczu powinno polegać na uzyskaniu prawidłowego ciśnienia tętniczego krwi i przepływu nerkowego.

Nie wiadomo czy ekspozycja płodu na działanie inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży może w niekorzystny sposób wpływać na rozwój płodu. Kobiety, które zaszły w ciążę w trakcie przyjmowania inhibitorów ACE należy poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Stosowanie produktu leczniczego Zofenil podczas laktacji. Ponieważ sól wapniowa zofenoprylu przenika do mleka kobiecego, produktu leczniczego Zofenil nie należy podawać kobietom karmiącym piersią.

4.7. Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Zofenil na zdolność do kierowania pojazdami mechanicznymi i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia senności, zawrotów głowy i uczucia nadmiernego zmęczenia.

4.8. Działania niepożądane

Tabela zamieszczona poniżej zawiera wszystkie działania niepożądane, które stwierdzono u pacjentów podczas stosowania produktu leczniczego Zofenil. Sklasyfikowano je w zależności od układu i uszeregowano w zależności od częstości występowania przyjmując następujące kryteria: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Często:</i>	zawroty głowy
<i>Niezbyt często:</i>	uczucie zmęczenia

Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Często:</i>	nudności i (lub) wymioty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Niezbyt często:</i>	kurcze mięśni
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Często:</i>	zawroty głowy, bóle głowy
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	kaszel
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Niezbyt często:</i>	wysypka
<i>Rzadko:</i>	obrzęk naczynioruchowy

Podczas terapii inhibitorami ACE obserwowano następujące reakcje niepożądane:

Układ krążenia. Ciężka hipotonia, występująca po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawek leku. Występuje zwłaszcza u pacjentów należących do określonych grup ryzyka (patrz Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Mogą ponadto wystąpić takie objawy jak zawroty głowy, uczucie nadmiernego osłabienia, zaburzenia widzenia, którym rzadko mogą towarzyszyć zaburzenia świadomości (omdlenia).

Po podaniu inhibitorów ACE opisywano pojedyncze przypadki przyspieszenia czynności serca - tachykardii, uczucia kołatania serca, zaburzeń rytmu, dławicy piersiowej, zawałów mięśnia sercowego, przemijających epizodów niedokrwienia mózgu i krwawień śródmózgowych.

Bardzo rzadko opisywano występowanie obrzęków obwodowych, hipotonii ortostatycznej i bólów w klatce piersiowej.

Układ mięśniowo-szkieletowy. Sporadycznie mogą wystąpić bóle i kurcze mięśni.

Układ moczowy. Może wystąpić lub nasilić się niewydolność nerek. Opisywano przypadki wystąpienia ostrej niewydolności nerek (patrz Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Układ oddechowy. Istnieją dane wskazujące, że u znacznej liczby pacjentów inhibitory ACE wywołują kaszel. Ponadto, w rzadkich przypadkach, leki te mogą powodować wystąpienie duszności, zapalenia zatok, gardła, głośni, oskrzeli oraz skurcz oskrzeli. Opisywano związek między podawaniem inhibitorów ACE a wystąpieniem obrzęku naczynioruchowego, który u niewielkiej liczby pacjentów obejmował twarz i tkanki jamy ustnej i gardła. W pojedynczych przypadkach obrzęk naczynioruchowy występujący w obrębie górnych dróg oddechowych był przyczyną zgonu na skutek niedrożności dróg oddechowych.

Przewód pokarmowy. Sporadycznie mogą występować nudności, bóle brzucha, niestrawność, wymioty, biegunki, zaparcia i suchość w ustach. Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczk cholestatycznej, zapalenia wątroby, zapalenia trzustki i niedrożności jelit związanych z podawaniem inhibitorów ACE.

Skóra i przydatki skóry. Sporadycznie mogą wystąpić reakcje alergiczne i objawy nadwrażliwości takie jak wysypka, świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (toksyczna nekroliza naskórka - zespół Lyella), wykwity łuszczycopodobne oraz łysienie. Objawom tym mogą towarzyszyć gorączka, bóle mięśni, bóle stawów, eozynofilia i (lub) wzrost miana przeciwciał przeciwwądrowych.

Układ nerwowy. Sporadycznie wystąpić mogą bóle i zawroty głowy, uczucie nadmiernego zmęczenia; rzadko depresja, zaburzenia nastroju, zaburzenia snu, parestezje, zaburzenia potencji, zaburzenia równowagi, splątanie, szumy uszne, zaburzenia widzenia i zaburzenia smaku.

Wyniki badań laboratoryjnych. Może wystąpić zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w przypadku współistnienia niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca i nadciśnienia naczyniowo - nerkowego. Zaburzenia przemijają bez specjalnego leczenia po odstawieniu produktu leczniczego. U nielicznych pacjentów opisano obniżenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby płytek krwi i leukocytów. W tej grupie były przypadki agranulocytozy i pancytopenii. Istnieją doniesienia na temat występowania niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Ponadto odnotowano zwiększenie stężenia enzymów wątrobowych i bilirubiny.

Inne. Rzadko opisywano wzmożoną potliwość, zaczerwienienie skóry twarzy i zaburzenia w oddawaniu moczu.

4.9. Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są: głęboka hipotonia, wstrząs, otępienie, zwolnienie czynności serca, zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej i niewydolność nerek.

Pacjenta, u którego doszło do przedawkowania leku, należy poddać ścisłej obserwacji szpitalnej, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej terapii. Zaleca się częste monitorowanie stężenia elektrolitów i kreatyniny w osoczu. Sposoby leczenia należy dostosować do rodzaju i nasilenia objawów. Jeżeli pacjent trafił do szpitala w krótkim okresie po przedawkowaniu należy zastosować metody mające na celu ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego, takie jak: płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących i siarczanu sodu. W razie wystąpienia spadku ciśnienia, pacjenta należy ułożyć w pozycji na plecach z uniesionymi nogami, zwiększyć objętość krwi krążącej oraz/lub rozważyć leczenie angiotensyną II. Bradykardia i inne objawy nadmiernego pobudzenia nerwu błędnego należy leczyć podawaniem atropiny. W razie konieczności należy zastosować elektrostymulację serca. Inhibitory ACE są eliminowane z ustroju podczas hemodializy. Należy jednak unikać stosowania wysokoprzepływowych błon dializacyjnych z poliakrylonitrylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitor ACE
Kod ATC: C09AA15

Korzystne działanie produktu leczniczego Zofenil w nadciśnieniu tętniczym i ostrym zawale serca jest w głównej mierze efektem zahamowania czynności układu renina – angiotensyna – aldosteron w osoczu. Skutkiem zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny jest zmniejszenie stężenia angiotensyny II w osoczu, co z kolei prowadzi do zmniejszenia jej działania kurczącego mięśniówkę naczyń krwionośnych (aktywności wazopresyjnej) i do zahamowania wydzielania aldosteronu. Drugie z wymienionych działań ma stosunkowo niewielkie nasilenie, może prowadzić jednak do nieznacznej zwiększenia stężenia potasu w surowicy, przy jednoczesnej utracie sodu i wody. W wyniku zmniejszenia stężenia angiotensyny II dochodzi do przerwania ujemnego sprzężenia zwrotnego z reniną i do zwiększenia aktywności reninowej osocza. W 24 godziny po podaniu doustnie soli wapniowej zofenoprylu w dawce 30 mg i 60 mg aktywność ACE zostaje zahamowana odpowiednio o 53,4% i 74,4%.

Następstwem zahamowania aktywności konwertazy angiotensyny jest zwiększenie aktywności tkankowych i osoczowych układów kalikreina-kinina, przyczyniających się, na drodze aktywacji układu prostaglandyn, do rozkurczu mięśniówki gładkiej ścian naczyń i ich rozszerzenia (wazodylatacji). Możliwe, że mechanizm ten powoduje dodatkowe działanie przeciwnadciśnieniowe soli wapniowej zofenoprylu i odpowiada za wystąpienie niektórych działań niepożądanych.

Efektem podania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jest obniżenie wartości ciśnienia tętniczego mierzonego w pozycji leżącej, mniej więcej w tym samym stopniu co i w stojącej, bez wywoływania kompensacyjnego przyspieszenia częstości akcji serca. Średni obwodowy opór naczyniowy zmniejsza się po podaniu produktu leczniczego Zofenil.

U niektórych pacjentów optymalne obniżenie wartości ciśnienia tętniczego może wystąpić dopiero po kilku tygodniach leczenia. Działanie przeciwnadciśnieniowe utrzymuje się podczas długotrwałej terapii.

Nagle przerwanie leczenia nie powoduje szybkiego zwiększenia ciśnienia tętniczego. Aktualnie brak danych dotyczących wpływu leczenia produktem leczniczym Zofenil na zachorowalność i śmiertelność w grupie pacjentów z nadciśnieniem.

Chociaż działanie obniżające ciśnienie tętnicze stwierdzono u przedstawicieli wszystkich badanych ras, w przypadku czarnoskórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (należących głównie do populacji z niskim stężeniem reniny) średni efekt działania inhibitorów ACE był słabszy niż w przypadku innych ras. Różnice te zanikały po dołączeniu do terapii leków moczopędnych.

Efekty kliniczne wczesnego stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z ostrym zawałem serca mogą być związane z wieloma czynnikami takimi jak: obniżenie stężenia angiotensyny II w surowicy (na tej drodze ograniczony zostaje proces przebudowy mięśnia komory, który może mieć negatywny wpływ na rokowanie co do przeżycia u pacjentów po zawale serca) lub zwiększenie stężenia w osoczu/tkankach substancji rozszerzających naczynia (układ prostaglandyny–kinina).

Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną *placebo* przeprowadzono w grupie 1556 pacjentów z zawałem ściany przedniej nie leczonych lekami trombolitycznymi. Leczenie rozpoczynano w ciągu 24 godzin od wystąpienia zawału i kontynuowano przez 6 tygodni. Częstość występowania pierwotnego punktu końcowego (ciężka niewydolność krążenia i (lub) zgon przed upływem 6 tygodni) była mniejsza w grupie pacjentów leczonych zofenoprylem (zofenopryl 7,1%, *placebo* 10,6%). Odsetek przeżywalności po upływie 1 roku był również większy w grupie pacjentów otrzymujących Zofenil.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Sól wapniowa zofenoprylu jest postacią nieczynną – prekursorem leku, aktywnym inhibitorem jest wolna pochodna sulphydrylowa, zofenoprylat, powstająca w wyniku hydrolizy tioestrowej.

Wchłanianie:

Sól wapniowa zofenoprylu po podaniu doustnym wchłania się szybko i całkowicie, po czym niemal w całości ulega konwersji do zofenoprylatu, który osiąga najwyższe stężenie we krwi po 1,5 godziny od doustnego podania produktu leczniczego Zofenil. Właściwości farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki od 10 do 80 mg soli wapniowej zofenoprylu mają charakter liniowy. Przy podaży od 15 do 60 mg soli wapniowej zofenoprylu przez okres 3 tygodni nie stwierdzono objawów świadczących o kumulacji leku. Obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym zmniejsza szybkość, ale nie wpływa na stopień wchłaniania, pole pod krzywą jest niemal identyczne w przypadku przyjmowania leku na czczo i po posiłku.

Dystrybucja:

W pomiarach *ex vivo* wykonanych po podaniu dawki znakowanej radioaktywnie soli wapniowej zofenoprylu stwierdzono, że około 88% krążącego izotopu radioaktywnego uległo związaniu z białkami osocza, a całkowita objętość dystrybucji dla stanu ustalonego wynosi 96 litrów.

Metabolizm:

Po podaniu u ludzi znakowanej radioaktywnie soli wapniowej zofenoprylu zidentyfikowano w moczu osiem metabolitów, odpowiadających za 76% aktywności promieniotwórczej wydalanej w moczu. Głównym metabolitem jest zofenoprylat (22%), który ulega następnie dalszym przemianom na

różnych szlakach metabolicznych, między innymi ulega sprzężeniu z glukuronidem (17%), cyklizacji i sprzężeniu z glukuronidem (13%), sprzężeniu z cysteiną (9%) oraz S-metylacji grupy tiolowej (8%). Okres półtrwania zofenoprylatu wynosi 5,5 godziny, a klirens całkowity po podaniu doustnym soli wapniowej zofenoprylu wynosi 1300 ml/min.

Wydalanie:

Znakowany radioaktywnie zofenoprylat podany dożylnie ulega wydaleniu z moczem (76%) i w kale (16%), natomiast po doustnym podaniu znakowanej radioaktywnie soli wapniowej zofenoprylu z moczem zostało wydalone 69%, a w kale 26% izotopów radioaktywnych, co wskazuje na podwójną drogę eliminacji leku (przez nerki i wątrobę).

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów w podeszłym wieku:

U pacjentów w wieku podeszłym z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności zmniejszania dawki leku.

Właściwości farmakokinetyczne w zaburzeniach czynności nerek:

Na podstawie porównania podstawowych właściwości farmakokinetycznych zofenoprylatu po podaniu doustnym znakowanej radioaktywnie soli wapniowej zofenoprylu, stwierdzono, że u pacjentów z łagodną niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 90 ml/min) prędkość eliminacji zofenoprylu jest taka sama jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min).

U pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek (od 7 do 44 ml/min), współczynnik eliminacji ulega zmniejszeniu do 50% wartości prawidłowych. Na tej podstawie można wnioskować, że u tych pacjentów dawka początkowa produktu leczniczego Zofenil powinna wynosić ½ dawki produktu leczniczego stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, leczonych hemodializami lub dializami otrzewnowymi szybkość eliminacji leku wynosi 25% wartości prawidłowych. Z tego względu u takich pacjentów należy rozpocząć terapię od ¼ normalnej dawki początkowej produktu leczniczego Zofenil.

Właściwości farmakokinetyczne w zaburzeniach czynności wątroby:

W przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby, po podaniu pojedynczej dawki znakowanej radioaktywnie soli wapniowej zofenoprylu wartości C_{max} i T_{max} dla zofenoprylatu były podobne do stwierdzanych u osób zdrowych. Jednak u osób z marskością wątroby wartości pola pod krzywą około dwukrotnie przewyższały wartości występujące u osób zdrowych. Z tego względu należy przyjąć, że w przypadku pacjentów z umiarkowaną i ciężką niewydolnością wątroby dawkę początkową produktu leczniczego Zofenil należy zmniejszyć o połowę w stosunku do dawek podawanych osobom z prawidłową czynnością wątroby. Brak danych dotyczących właściwości farmakokinetycznych dla zofenoprylatu i zofenoprylu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Z tego powodu podawanie zofenoprylu w tej grupie pacjentów jest przeciwwskazane.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Większość działań niepożądanych związanych z leczeniem stwierdzonych podczas badań nad toksycznym działaniem powtarzanych dawek doustnych, przeprowadzonych na trzech gatunkach ssaków, odpowiadała działaniom zwykle opisywanym przy podawaniu innych inhibitorów ACE. Zmiany obejmujące pogorszenie parametrów układu czerwono krwinkowego, zwiększenie stężenia mocznika w surowicy, zmniejszenie masy mięśnia sercowego, rozrost komórek aparatu przykłębkowego występowały przy stosowaniu dawek wielokrotnie przekraczających maksymalne zalecane dawki u ludzi. W badaniu nad toksycznością po dużych dawkach wielokrotnych podawanych psom doustnie, stwierdzono występowanie gatunkowo swoistych, immunozależnych zaburzeń składu morfologicznego krwi.

W trwającym rok badaniu nad toksycznym działaniem leku u małp nie stwierdzono istotnych zmian aktywności enzymatycznej cytochromu P 450.

W badaniach nad toksycznym wpływem na zdolności rozrodcze stwierdzono, że w dawkach 90 i 270 mg/kg mc. zofenopryl powodował proporcjonalne do dawki zahamowanie tempa wzrostu potomstwa oraz wykazywał działanie nefrotoksyczne i zmniejszał żywotność poporodową w generacji F1. Leczenie zofenoprylem w czasie ciąży wiązało się z działaniem toksycznym na płód i prowadziło do zaburzeń rozwojowych u potomstwa u szczurów, a także wywoływało działanie toksyczne w stosunku do zarodków i płodów królików, ale dopiero przy stosowaniu dawek przekraczających stężenie toksyczne dla matek.

Badania nad działaniem rakotwórczym przeprowadzone na myszach i szczurach nie wykazały działania rakotwórczego. Podczas badań na myszach stwierdzono jedynie zwiększenie częstości występowania atrofii jąder, jednak znaczenie kliniczne tego zjawiska pozostaje nieznane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz składników pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, skrobia kukurydziana, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), makrogol 400, makrogol 6000.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Bez specjalnych wymagań.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry wykonane z PVDC powleczone PVC/Al w tekturowym pudełku.

Opakowanie produktu leczniczego Zofenil 7,5 zawiera: 7, 14 lub 28 tabletek powlekanych.

Opakowanie produktu leczniczego Zofenil 30 zawiera: 28 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin Chemie AG
Glienicker Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8 NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zofenil 7,5: 11293

Zofenil 30: 11294

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.04.2004 r.

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.09.2012 r.

