

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zofenil 7,5
7,5 mg, tabletki powlekane

Zofenil 30
30 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD ILOŚCIOWY I JAKOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletką powlekana produktu leczniczego Zofenil 7,5 zawiera 17,35 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką powlekana produktu leczniczego Zofenil 30 zawiera 69,4 mg laktozy jednowodnej .

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. Tabletkę można podzielić na dwie równe dawki.

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 podmiotowymi i przedmiotowymi 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 posiłku. Podawaną dawkę należy stopniowo zwiększać w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Nadciśnienie tętnicze

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

Pacjenci bez niedoborów płynów lub sodu:

Leczenie należy rozpoczynać od podawania 15 mg raz na dobę, zwiększając dawkę stopniowo, do uzyskania optymalnej kontroli ciśnienia tętniczego.

Zazwyczaj stosowana dawka podtrzymująca wynosi 30 mg raz na dobę.

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

W przypadku braku zadowalającej reakcji na leczenie można zastosować dodatkowo inny lek przeciwnadciśnieniowy, np. lek moczopędny (patrz punkty 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1).

Pacjenci z podejrzeniem niedoborów płynów lub sodu:

U pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, po podaniu pierwszej dawki leku może wystąpić niedociśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4). Przed rozpoczęciem podawania 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.

Należy ściśle monitorować pacjentów z grupy dużego ryzyka wystąpienia ciężkiego, ostrego niedociśnienia, najlepiej w warunkach szpitalnych, przez okres w którym spodziewane jest maksymalne działanie, zarówno po podaniu pierwszej dawki, jak i po każdym zwiększeniu dawki inhibitora ACE i (lub) leku moczopędnego. Powyższe zalecenia dotyczą również pacjentów z dławicą piersiową lub chorobami naczyń mózgowych, u których gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów poddawanych dializoterapii:

W leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności 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 umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 45 ml/min) dawkę produktu leczniczego Zofenil należy zmniejszyć o połowę; schemat podawania raz na dobę nie wymaga zmiany.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, poddawanych dializoterapii, należy podawać jedną czwartą dawki, stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Ostatnie obserwacje kliniczne wskazują na częstsze występowanie u pacjentów leczonych inhibitorami ACE reakcji rzekomoanafilaktycznych podczas dializy z zastosowaniem wysokoprzepływowch błon dializacyjnych oraz podczas zabiegów aferezy LDL (lipoprotein o małej gęstości) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat):

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

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, u których stwierdzono zmniejszony klirens kreatyniny (< 45 ml/min), zaleca się połowę zazwyczaj stosowanej dawki dobowej.

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

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

Powyższy wzór umożliwia określenie wartości klirensu kreatyniny u mężczyzn. W przypadku kobiet uzyskany wynik należy pomnożyć przez 0,85.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Dawkę początkową produktu leczniczego Zofenil stosowaną w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć o połowę w stosunku do stosowanej u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

W przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu leczniczego Zofenil w leczeniu nadciśnienia tętniczego jest przeciwwskazane.

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat):

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Zofenil u dzieci.

Dlatego nie zaleca się jego stosowania.

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 produktu leczniczego 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 pacjenta stwierdza się niskie wartości skurczowego ciśnienia tętniczego (≤ 120 mmHg) nie należy zwiększać dawki dobowej. W przypadku wystąpienia niedociśnienia (≤ 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 dwóch kolejnych pomiarach, wykonanych w odstępie co najmniej jednej godziny) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil.

Po 6 tygodniach leczenia należy ponownie ocenić stan pacjenta. U pacjentów, u których nie stwierdza się objawów zaburzeń czynności lewej komory ani niewydolności serca, leczenie należy przerwać. Jeśli natomiast objawy te występują, leczenie można kontynuować długoterminowo.

Jeśli występują wskazania, należy jednocześnie stosować inne leki: azotany, kwas acetylosalicylowy lub leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (beta-adrenolityki).

Dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil w leczeniu zawału u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i pacjentów poddawanych dializoterapii:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializoterapii. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na sól wapniową zofenoprylu, inne inhibitory ACE lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Obrzęk naczynioruchowy związany z leczeniem inhibitorem ACE w wywiadzie.
- Dziedziczny/ idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

- Kobiety w wieku rozrodczym, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji.
- Obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub jednostronne zwężenie tętnicy nerkowej w przypadku jedynej czynnej nerki.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zofenil z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze:

Podobnie jak inne inhibitory ACE, również Zofenil może powodować znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza po podaniu pierwszej dawki, chociaż objawowe niedociśnienie występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym.

Wystąpienie niedociśnienia jest bardziej prawdopodobne u pacjentów odwodnionych i z niedoborem elektrolitów na skutek przyjmowania leków moczopędnych, ograniczonej podaży soli w diecie, dializoterapii, biegunki lub wymiotów lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem renino-zależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Objawowe niedociśnienie obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca, ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Prawdopodobieństwo wystąpienia niedociśnienia jest większe u pacjentów z bardziej nasiloną niewydolnością serca, co odzwierciedla stosowanie dużych dawek diuretyków pętlowych, hiponatremia lub zaburzenia czynności nerek. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia leczenie należy rozpoczynać pod ścisłym nadzorem lekarskim, najlepiej w warunkach szpitalnych, od małej dawki, którą należy ostrożnie dostosowywać.

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 lub chorobami naczyń mózgowych, u których nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał serca lub incydent naczyniowo-mózgowy.

W przypadku wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach. Może być konieczne podanie we wlewie dożylnym fizjologicznego roztworu soli (0,9% roztworu NaCl), w celu uzupełnienia objętości wewnątrznaczyniowej. Wystąpienie niedociśnienia po podaniu pierwszej dawki nie wyklucza możliwości stopniowego, ostrożnego zwiększania dawki, po wyrównaniu wyżej wymienionych zaburzeń.

U niektórych pacjentów z niewydolnością serca, którzy mają prawidłowe lub niskie ciśnienie tętnicze, podczas stosowania produktu Zofenil może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Takie działanie można przewidzieć i nie jest ono zazwyczaj powodem do przerywania leczenia. Jeśli niedociśnienie stanie się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerywanie leczenia produktem Zofenil.

Niedociśnienie 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 kardiogennego. Podanie produktu leczniczego Zofenil w ostrym zawałe serca może prowadzić do ciężkiego niedociśnienia. W przypadku przedłużającego się niedociśnienia (utrzymywanie się skurczowego ciśnienia tętniczego $< 90 \text{ mmHg}$ przez ponad godzinę) należy przerwać podawanie produktu leczniczego Zofenil. W przypadku ciężkiej niewydolności serca po zawałe serca, Zofenil można podawać wyłącznie, jeśli pacjent jest stabilny hemodynamicznie.

Pacjenci z zawałem serca i zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Zofenil u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku:

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil w leczeniu zawału u pacjentów w wieku powyżej 75 lat.

Pacjenci z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym:

U pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo – nerkowym i obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki stosowanie inhibitorów ACE wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ciężkiego niedociśnienia i niewydolności nerek. Dodatkowo ryzyko zwiększa się, gdy jednocześnie stosowane są leki moczopędne. Niewydolności nerek może towarzyszyć jedynie niewielka zmiana stężenia kreatyniny w osoczu, nawet 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, od małej dawki, którą należy ostrożnie dostosowywać.

Podczas rozpoczynania stosowania produktu leczniczego Zofenil należy tymczasowo przerwać podawanie leków moczopędnych i ściśle monitorować czynność nerek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Zofenil pacjentom z niewydolnością nerek, 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 serca lub współistniejącymi chorobami nerek, w tym także ze zwężeniem tętnicy nerkowej. U niektórych pacjentów, u których wcześniej nie stwierdzono współistniejących chorób nerek, odnotowano zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny we krwi, zwłaszcza podczas jednoczesnego podawania leków moczopędnych. W takim przypadku konieczne może być zmniejszenie dawki inhibitora ACE i (lub) odstawienie leków moczopędnych. Zalecane jest ściśle monitorowanie czynności nerek w ciągu kilku pierwszych tygodni leczenia.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa podawania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca i zaburzeniami czynności nerek. Dlatego nie należy stosować produkt Zofenil u pacjentów z zawałem serca i objawami zaburzenia czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 2,1$ mg/dl i białkomocz ≥ 500 mg/dobę).

Pacjenci poddawani dializoterapii:

U pacjentów poddawanych dializoterapii z zastosowaniem błon dializacyjnych z poliakrylonitrylu o dużej przepuszczalności (np. AN 69), którzy otrzymują inhibitory ACE, występuje ryzyko pojawienia się reakcji rzekomoanafilaktycznych, takich jak obrzęk twarzy, nagłe zaczerwienienie, niedociśnienie i duszność w ciągu kilku minut od rozpoczęcia hemodializy. U tych pacjentów zaleca się stosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa podawania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z zawałem serca, poddawanych dializoterapii. Dlatego nie należy stosować produkt Zofenil w tej grupie pacjentów.

Pacjenci poddawani aferezie LDL:

U pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani zabiegom aferezy LDL z użyciem siarczanu dekstranu, mogą występować reakcje rzekomoanafilaktyczne, podobne do obserwowanych u pacjentów hemodializowanych z zastosowaniem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (patrz powyżej). U tych pacjentów zalecane jest stosowanie leków przeciwnadciśnieniowych z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne występujące podczas odczulania lub po użądleniu owadów:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas odczulania (np. na jad owadów błonkoskrzydłych) lub po użądleniu przez owady rzadko opisywano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów wystąpieniu tego typu reakcji należy zapobiegać przerywając czasowo podawanie inhibitora ACE, jednak po nieumyślnym podaniu produktu

lecniczego reakcje te mogą pojawić się ponownie. Dlatego też u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, którzy są poddawani odczulaniu, należy zachować ostrożność.

Stan po przeszczepieniu nerki:

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

Pierwotny hiperaldosteronizm:

Pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem z zasady nie reagują na podawanie leków przeciwnadciśnieniowych działających hamująco na układ renina-angiotensyna. Dlatego nie zaleca się podawania produktu leczniczego Zofenil w tej grupie pacjentów.

Obrzęk naczynioruchowy:

Ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE jest największe w ciągu pierwszych kilku tygodni leczenia. Jednak w rzadkich przypadkach ciężki obrzęk naczynioruchowy może wystąpić po długotrwałym leczeniu inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę. W takim przypadku należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować produkt leczniczy należący do innej grupy.

Obrzęk naczynioruchowy języka, głośni i krtani może być przyczyną zgonu. Jeśli wystąpi, należy rozpocząć postępowanie ratunkowe, w tym (jednak nie wyłącznie) podać podskórnie roztwór adrenaliny o stężeniu 1:1000 (od 0,3 do 0,5 ml) lub podać powoli adrenalinę dożylnie, 1 mg/ml (którą należy rozcieńczyć wg instrukcji) oraz ściśle monitorować EKG i ciśnienie tętnicze. Pacjent powinien przebywać w szpitalu do czasu całkowitego ustąpienia objawów, ale nie krócej niż 12 - 24 godzin. Nawet w takich przypadkach, gdy obrzęk obejmuje wyłącznie język, bez zaburzeń oddychania, pacjenci mogą wymagać obserwacji, gdyż leczenie lekami przeciwhistaminowymi i glikokortykosteroidami może nie być wystarczające.

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Pacjenci z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z przyjmowaniem inhibitorów ACE są bardziej narażeni na wystąpienie obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitorów ACE (patrz punkt 4.3).

Kaszel:

Podczas leczenia produktem leczniczym Zofenil może wystąpić suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po odstawieniu produktu. Kaszel wywołany stosowaniem inhibitora ACE należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej kaszlu.

Niewydolność wątroby:

Stosowanie inhibitorów ACE rzadko wiąże się z występowaniem zespołu, który rozpoczyna się od żółtaczki cholestatycznej i postępuje do piorunującej martwicy wątroby, a (czasami) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. Jeśli podczas podawania inhibitorów ACE wystąpi żółtaczka lub znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać stosowanie inhibitorów ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

Hiperkaliemia:

Podczas leczenia inhibitorami ACE może wystąpić hiperkaliemia.

Do grupy ryzyka wystąpienia hiperkaliemii należą pacjenci z zaburzeniami czynności nerek, cukrzycą lub przyjmujący jednocześnie leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas oraz inne produkty powodujące zwiększenie stężenia potasu we krwi (np. heparynę). Jeżeli jednak podawanie wymienionych powyżej leków uważa się za zasadne, zaleca się regularne oznaczenie stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Zabiegi chirurgiczne, znieczulenie ogólne:

Podczas rozległych operacji i znieczulenia inhibitory ACE mogą powodować obniżenie ciśnienia tętniczego, a nawet być przyczyną wystąpienia wstrząsu, gdyż mogą blokować powstawanie angiotensyny II, wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Jeśli nie jest możliwe odstawienie inhibitorów ACE, należy monitorować objętość wewnątrznaczyniową i objętość osocza.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa:

Należy zachować ostrożność podczas podawania inhibitorów ACE pacjentom ze zwężeniem zastawki dwudzielnej i z utrudnionym odpływem krwi z lewej komory.

Neutropenia /agranulocytoza:

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano przypadki neutropenii/agranulocytozy, małopłytkowości i niedokrwistości.

Ryzyko wystąpienia neutropenii wydaje się być zależne od dawki, rodzaju stosowanego produktu leczniczego i stanu ogólnego pacjenta. U pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym neutropenia występuje rzadko, może natomiast pojawić się u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza jeśli współistnieje kolagenoza, np. toczeń rumieniowaty układowy, twardzina albo pacjent jest leczony lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, bądź w przypadku jednoczesnego występowania wymienionych czynników. U niektórych pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywną antybiotykoterapię.

W przypadku stosowania zofenoprylu w tej grupie pacjentów, należy oznaczyć ilość krwinek białych i inne parametry krwi przed rozpoczęciem leczenia, następnie co 2 tygodnie w trakcie 3-miesięcznego leczenia zofenoprylem, a następnie okresowo. Podczas trwania leczenia należy poinformować pacjenta o konieczności zgłaszania wszelkich objawów zakażenia (np. ból gardła, gorączka) oraz określić w takim przypadku wzór odsetkowy krwinek białych. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia neutropenii (liczba neutrofili mniejsza niż $1000/\text{mm}^3$), należy przerwać przyjmowanie zofenoprylu i innych jednocześnie stosowanych produktów (patrz punkt 4.5). Zmiany te mają charakter odwracalny i ustępują po przerwaniu podawania inhibitorów ACE.

Łuszczyca:

Inhibitory ACE należy stosować ostrożnie u pacjentów z łuszczyką.

Białkomocz:

Białkomocz może wystąpić zwłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności nerek oraz w przypadku stosowania relatywnie dużych dawek inhibitorów ACE. U pacjentów z wcześniej występującymi chorobami nerek należy wykonać badanie stężenia białka w moczu (test z pierwszego, porannego moczu) przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo.

Pacjenci z cukrzycą:

Należy ściśle kontrolować stężenie glukozy u pacjentów z cukrzycą leczonych uprzednio doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorami ACE (patrz punkt 4.5).

Lit:

Zwykle nie zaleca się leczenia skojarzonego litem i produktem Zofenil (patrz punkt 4.5).

Rasa:

Podobnie jak inne inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, zofenopryl może wykazywać mniejszą skuteczność w obniżaniu ciśnienia tętniczego u osób rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę częściej powodują wystąpienie obrzęku naczynioruchowego u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

Ciąża:

Nie należy rozpoczynać podawania inhibitorów ACE podczas ciąży. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Inne:

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. U pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie należy stosować tego produktu.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie niezalecane

Leki moczopędne oszczędzające potas i suplementy potasu. Inhibitory ACE zmniejszają utratę potasu związaną z działaniem leków moczopędnych. Leki moczopędne oszczędzające potas, takie jak spironolakton, triamteren, amilorid lub eplerenon, suplementy potasu lub substytuty soli kuchennej zawierające potas mogą być przyczyną znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Jeżeli jednoczesne stosowanie tych leków jest wskazane ze względu na występowanie hipokaliemii, należy zachować ostrożność i monitorować stężenie potasu w surowicy oraz EKG (patrz punkt 4.4).

Inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II lub aliskiren:

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego produktu działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Jednoczesne podawanie, wymagające zachowania ostrożności

Leki moczopędne (diuretyki tiazydowe lub pętlowe). Wcześniejsze leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może prowadzić do zmniejszenia objętości wewnątrznaczyniowej i powodować ryzyko niedociśnienia podczas rozpoczynania leczenia zofenoprylem (patrz punkt 4.4). Działanie hipotensyjne można zmniejszyć przez odstawienie leku moczopędnego, zwiększenie objętości płynów lub spożycia soli lub przez rozpoczęcie leczenia od małej dawki zofenoprylu.

Lit. Podczas jednoczesnego stosowania litu z inhibitorami ACE odnotowano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy krwi oraz jego toksyczność. Jednoczesne stosowanie z tiazydowymi lekami moczopędnymi może zwiększać ryzyko wystąpienia działań toksycznych litu i nasilać już zwiększone przez inhibitory ACE ryzyko działań toksycznych litu.

Z tego powodu nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Zofenil z litem. Jeżeli zastosowanie takiego skojarzenia jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy.

Leki zawierające sole złota. Reakcje, występujące po podaniu leków zawierających sole złota (np. aurotiojabłecznan sodu) we wstrzyknięciach, przypominające objawy, takie jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, w tym nagłe zaczerwienienie twarzy, nudności, zawroty

głowy i niedociśnienie, które może być bardzo ciężkie), są stwierdzane częściej u pacjentów przyjmujących inhibitory ACE.

Leki stosowane do znieczulenia. Inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków stosowanych do znieczulenia.

Opioidy/ trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ leki przeciwpsychotyczne/ barbiturany. Może wystąpić niedociśnienie ortostatyczne.

Inne leki przeciwnadciśnieniowe (np. leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne, antagoniści wapnia). Może wystąpić działanie addytywne lub nasilenie działania hipotensyjnego. Należy zachować ostrożność podczas stosowania z glicerolem triazotanem i innymi azotanami lub lekami rozszerzającymi naczynia.

Cymetydyna. Może zwiększać ryzyko działania hipotensyjnego.

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

Allopuryinol, prokainamid, leki cytostatyczne i immunosupresyjne. Podczas podawania jednocześnie z inhibitorami ACE zwiększa się ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Dane dotyczące innych inhibitorów ACE wskazują na zwiększenie ryzyka wystąpienia leukopenii podczas jednoczesnego podawania.

Leki przeciwcukrzycowe. U pacjentów z cukrzycą inhibitory ACE rzadko mogą nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi insuliny lub doustnych leków przeciwcukrzycowych, takich jak pochodne sulfonilomocznika. W takich przypadkach może być konieczne zmniejszenie dawki leków przeciwcukrzycowych podczas jednoczesnego leczenia inhibitorami ACE.

Hemodializa z wykorzystaniem wysokoprzepływowych błon dializacyjnych. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznych.

Leki cytostatyczne i immunosupresyjne, kortykosteroidy działające ogólnoustrojowo i prokainamid. Jednoczesne podawanie z inhibitorami ACE może powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia leukopenii.

Leczenie skojarzone, które należy wziąć pod uwagę

Niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g na dobę). Podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych może osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE. Dodatkowo, opisano, że NLPZ i inhibitory ACE wywierają addytywne działanie powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy i mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek. Takie skutki są zazwyczaj odwracalne i występują zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Rzadko może wystąpić ostra niewydolność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, takich jak pacjenci w podeszłym wieku lub osoby odwodnione.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy. Zmniejszają biodostępność inhibitorów ACE.

Sympatykomimetyki:. Mogą osłabiać przeciwnadciśnieniowe działanie inhibitorów ACE; pacjenci powinni być ściśle monitorowani, aby potwierdzić, że pożądany skutek został osiągnięty.

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

Dodatkowe informacje

Brak danych klinicznych dotyczących interakcji zofenoprylu z innymi lekami metabolizowanymi przez enzymy 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. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie zaleca się stosowania antagonistów inhibitorów ACE w pierwszym trymestrze ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane w drugim i trzecim trymestrze ciąży (patrz punkty 4.3. i 4.4).

Dane epidemiologiczne odnoszące się do ryzyka działania teratogennego w przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające; jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Z wyjątkiem konieczności kontynuowania leczenia inhibitorem ACE, u pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania w ciąży. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać podawanie inhibitorów ACE i, jeśli jest to wskazane, należy rozpocząć leczenie alternatywne.

Narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze ciąży powoduje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (Patrz punkt 5.3). Jeśli wystąpiło narażenie na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży zaleca się badanie ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE należy ściśle obserwować ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Karmienie piersią

Ze względu na brak danych odnośnie stosowania produktu leczniczego Zofenil podczas karmienia piersią nie zaleca się jego stosowania i zaleca się podawanie innych produktów, o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza podczas karmienia piersią noworodka lub wcześniaka.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzano badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Zofenil na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy jednak brać pod uwagę możliwość wystąpienia senności, zawrotów głowy i uczucia nadmiernego zmęczenia.

4.8. Działania niepożądane

Poniżej przedstawiono 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 układu nerwowego

Często: Zawroty głowy, ból głowy

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: Kaszel

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: Nudności/wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: Wysypka

Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: Kurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: Zmęczenie

Niezbyt często: Osłabienie

Następujące działania niepożądane zostały zaobserwowane w związku z leczeniem inhibitorami ACE:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

U niektórych pacjentów może wystąpić agranulocytoza i pancytopenia.

Istnieją doniesienia o wystąpieniu niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko hipoglikemia.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: depresja, zmiany nastroju, zaburzenia snu, stan splątania.

Zaburzenia układu nerwowego

Niekiedy parestezja, zaburzenia smaku, zaburzenia równowagi.

Zaburzenia oka

Rzadko, niewyraźne widzenie.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: szum uszny.

Zaburzenia serca

Po podaniu inhibitorów ACE opisywano pojedyncze przypadki tachykardii, kołatania serca, zaburzeń rytmu, dławicy piersiowej, zawałów mięśnia sercowego, w połączeniu z niedociśnieniem.

Zaburzenia naczyniowe

Ciężkie niedociśnienie, występujące po rozpoczęciu leczenia lub po zwiększeniu dawki (zwłaszcza u pacjentów należących do określonych grup ryzyka - patrz Punkt 4.4). W związku z niedociśnieniem mogą wystąpić takie objawy, jak zawroty głowy, uczucie osłabienia, zaburzenia widzenia, rzadko z zaburzeniami świadomości (omdlenie). Rzadko występuje nagle zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy).

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

W rzadkich przypadkach odnotowano duszność, zapalenie zatok, nieżyt błony śluzowej nosa, zapalenie języka, zapalenie oskrzeli oraz skurcz oskrzeli. Inhibitory ACE powodują u niewielkiej liczby pacjentów wystąpienie obrzęku naczynioruchowego twarzy, jamy ustnej i gardła. W pojedynczych przypadkach obrzęk naczynioruchowy górnych dróg oddechowych powodował niedrożność dróg oddechowych zakończoną zgonem.

Zaburzenia żołądka i jelit

Sporadycznie może wystąpić ból brzucha, biegunka, zaparcie i suchość błony śluzowej jamy ustnej. Opisywano pojedyncze przypadki zapalenia trzustki i niedrożności jelit związane z podawaniem inhibitorów ACE.

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy jelita cienkiego.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Opisywano pojedyncze przypadki żółtaczk cholestatycznej i zapalenia wątroby, związane z podawaniem inhibitorów ACE.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Sporadycznie mogą wystąpić reakcje alergiczne i nadwrażliwości, takie jak świąd, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, wykwity łuszczycopodobne, łysienie.

Objawom tym może towarzyszyć gorączka, ból mięśni, ból stawów, eozynofilia i (lub) dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych.

Rzadko występuje nadmierna potliwość.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Sporadycznie może wystąpić ból mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Może wystąpić lub nasilić się niewydolność nerek. Opisywano przypadki wystąpienia ostrej niewydolności nerek (patrz punkt 4.4).

Rzadko występują zaburzenia oddawania moczu.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia erekcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: obrzęki obwodowe i ból w klatce piersiowej.

Badania diagnostyczne

Może wystąpić, odwracalne po odstawieniu produktu, zwiększenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi, zwłaszcza w przypadku współistnienia niewydolności nerek, ciężkiej niewydolności serca i nadciśnienia naczyniowo-nerkowego.

U nielicznych pacjentów opisano zmniejszenie stężenia hemoglobiny, wartości hematokrytu, liczby płytek krwi i leukocytów.

Ponadto odnotowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i stężenia bilirubiny w surowicy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Telefon: (22) 49-21-301

Fax: (22) 49-21-309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9. Przedawkowanie

Objawami przedawkowania są: ciężkie niedociśnienie, wstrząs, osłupienie, bradykardia, zaburzenia elektrolitowe i niewydolność nerek.

Pacjenta, u którego doszło do przedawkowania leku, należy poddać ścisłej obserwacji szpitalnej, najlepiej w warunkach oddziału intensywnej terapii. Zaleca się częste oznaczanie stężenia elektrolitów i kreatyniny w osoczu. Sposoby leczenia należy dostosować do rodzaju i nasilenia objawów. Jeżeli przedawkowanie wystąpiło niedawno, należy zastosować metody mające na celu ograniczenie wchłaniania produktu leczniczego, takie jak: płukanie żołądka, podawanie środków adsorbujących i siarczanu sodu. W razie wystąpienia niedociśnienia, pacjenta należy położyć na plecach z uniesionymi nogami, zwiększyć objętość krwi krążącej oraz (lub) rozważyć leczenie angiotensyną II. Bradykardię 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 poliakronitrylu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki działające na układ renina-angiotensyna, inhibitory konwertazy angiotensyny (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 ACE (K_i 0,4 nM dla soli argininowej zofenoprylatu w płucach królika) 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 nieznacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, z jednoczesną utratą 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 pojedynczej dawce 30 mg i 60 mg, aktywność ACE w osoczu 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.

Skutkiem podania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest obniżenie wartości ciśnienia tętniczego, mierzonego w pozycji leżącej, mniej więcej w tym samym stopniu, jak w stojącej, bez wywoływania kompensacyjnego przyspieszenia czynności 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.

Nagłe 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 małą aktywnością reniny) średnie działanie inhibitorów ACE było słabsze niż w przypadku innych ras. Różnice te zanikały po dołączeniu do terapii leków moczopędnych.

Skutki kliniczne wczesnego stosowania produktu leczniczego Zofenil u pacjentów z ostrym zawałem serca mogą być związane z wieloma czynnikami, takimi jak: zmniejszenie stężenia angiotensyny II w surowicy (w ten sposób 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.

Inne informacje:

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora AT₁ dla angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2, z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora AT₁ dla angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

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.

Eliminacja:

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 łagodnymi zaburzeniami czynności 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 umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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 łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami czynności 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 substancji 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 podczas przechowywania

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 lub 60 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Berlin Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, Niemcy

8 NUMERY POZWOLEŃ 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