



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOFENOPRIL DOC Generici 30 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 30 mg di zofenopril calcio, equivalenti a 28,7 mg di zofenopril.

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato e sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Comprese bianche, rotonde, rivestite con film con una linea di frattura su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Ipertensione*

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

*Infarto miocardico acuto*

Zofenopril è indicato nel trattamento, iniziato entro le prime 24 ore, di pazienti con infarto miocardico acuto, con o senza segni e sintomi di insufficienza cardiaca, emodinamicamente stabili, che non sono stati sottoposti a terapia con trombolitici.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

*Ipertensione*

La necessità di un aggiustamento del dosaggio viene determinata con la misurazione della pressione arteriosa immediatamente prima di una nuova somministrazione. La dose deve essere aumentata a intervalli di quattro settimane.

*Pazienti non ipovolemici e senza deplezione salina*

Il trattamento deve essere iniziato con 15 mg una volta al giorno, aumentando la dose fino a raggiungere un controllo ottimale della pressione arteriosa.

La dose efficace solitamente è 30 mg una volta al giorno. La dose massima è 60 mg al giorno da somministrare in una dose singola o in due dosi separate.

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

*Pazienti con sospetta ipovolemia o deplezione salina*

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

I pazienti ad alto rischio di ipotensione grave acuta devono essere attentamente monitorati, preferibilmente in ospedale, dopo la somministrazione della prima dose, per tutto il periodo necessario al raggiungimento del massimo effetto terapeutico, e ogni volta che si aumenti la dose terapeutica degli ACE-inibitori e/o dei diuretici. Quanto precedentemente detto deve applicarsi anche a pazienti con angina pectoris o malattie cerebrovascolari per i quali una eccessiva ipotensione potrebbe causare un infarto miocardico o accidenti cerebrovascolari.

*Posologia in pazienti con compromissione renale e pazienti sottoposti a dialisi*

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

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

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

*Posologia in pazienti anziani*

Non sono necessari aggiustamenti posologici nelle persone anziane con clearance normale della creatinina.

Nelle persone anziane con clearance della creatinina ridotta (<45 ml/min), si raccomanda la somministrazione di metà della dose giornaliera.

La clearance della creatinina può essere calcolata a partire dalla creatinina sierica in base alla seguente formula:

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

Tale formula fornisce la clearance della creatinina nei soggetti di sesso maschile. Nella donna il valore ottenuto deve essere moltiplicato per 0,85.

#### *Posologia in pazienti con compromissione epatica*

Nei pazienti ipertesi affetti da compromissione epatica da lieve a moderata, la dose iniziale di zofenopril è la metà rispetto a quella prevista nei pazienti con funzione epatica normale.

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

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di ZOFENOPRIL DOC Generici nei bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Pertanto non deve essere usato nei bambini.

#### **Infarto miocardico acuto**

Il trattamento con zofenopril deve iniziare entro 24 ore dopo l'insorgenza dei sintomi di infarto miocardico acuto e continuato per sei settimane.

La posologia è la seguente:

1° e 2° giorno: 7,5 mg ogni 12 ore

3° e 4° giorno: 15 mg ogni 12 ore

dal 5° giorno in poi: 30 mg ogni 12 ore

In caso di bassa pressione sistolica ( $\leq 120$  mmHg) all'inizio del trattamento o durante i primi tre giorni successivi all'infarto miocardico, la dose giornaliera non deve essere aumentata. In caso di ipotensione ( $\leq 100$  mmHg), il trattamento può essere continuato con l'ultima dose tollerata. In caso di ipotensione grave (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg in due misurazioni consecutive a distanza di almeno un'ora l'una dall'altra), il trattamento con zofenopril deve essere interrotto.

Dopo 6 settimane di trattamento i pazienti devono essere rivalutati ed il trattamento deve essere sospeso nei casi in cui non vi siano più segni di disfunzione ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca. In presenza di tali sintomi, il trattamento può essere protratto a lungo termine.

Ai pazienti vanno anche somministrate, qualora appropriato, terapie standard, quali nitrati, aspirina o beta-bloccanti.

#### *Pazienti anziani*

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

#### *Posologia nei pazienti con compromissione renale e dializzati*

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

#### *Posologia nei pazienti con compromissione epatica*

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

#### Modo di somministrazione

Zofenopril può essere assunto prima, durante o dopo i pasti. Il dosaggio viene aggiustato sulla base della risposta terapeutica del paziente.

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

#### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo, a qualsiasi altro ACE-inibitore o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Storia di edema angioneurotico associato a precedente terapia con ACE-inibitori
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico
- Compromissione epatica grave
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6)
- Stenosi dell'arteria renale bilaterale o unilaterale nei casi di pazienti con rene singolo

- L'uso concomitante di zofenopril con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (GFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1)
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan. Zofenopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

##### *Ipotensione*

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

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

In pazienti con insufficienza cardiaca, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. Questo si verifica con maggiore probabilità in pazienti con insufficienza cardiaca grave trattati con alte dosi di diuretici dell'ansa o in pazienti con iponatremia o con compromissione della funzione renale. Nei pazienti maggiormente a rischio di ipotensione sintomatica, il trattamento deve iniziare sotto stretta sorveglianza medica, preferibilmente in ospedale, con basse dosi e con un accurato aggiustamento della posologia.

Se possibile, l'assunzione di diuretici deve essere temporaneamente interrotta quando si inizia una terapia con zofenopril. Queste considerazioni si applicano anche a quei pazienti affetti da angina pectoris o malattie cerebrovascolari nei quali un'eccessiva ipotensione potrebbe causare un infarto miocardico o un accidente cerebrovascolare.

In caso di insorgenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione supina. Potrebbe essere necessario ripristinare la volemia mediante infusione endovenosa di una normale soluzione salina. L'insorgenza di ipotensione dopo la dose iniziale non esclude la possibilità di un successivo accurato aggiustamento della posologia del medicinale dopo un'efficace gestione.

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

##### *Gravidanza*

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

##### *Ipotensione nell'infarto miocardico acuto*

Il trattamento con zofenopril non deve essere iniziato in pazienti con infarto miocardico acuto se ci sia il rischio di una ulteriore grave depressione emodinamica in seguito a trattamento con un vasodilatatore. Questi sono pazienti con una pressione sistolica <100 mmHg o con shock cardiogeno.

In pazienti con infarto miocardico acuto il trattamento con zofenopril può causare ipotensione grave.

Nel caso in cui l'ipotensione persista (pressione sistolica <90 mmHg per più di un'ora), zofenopril deve essere interrotto. In pazienti con insufficienza cardiaca grave in seguito ad infarto miocardico acuto, zofenopril deve essere somministrato solo se il paziente è emodinamicamente stabile.

##### *Infarto miocardico in pazienti con funzione epatica compromessa*

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

##### *Anziani*

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

##### *Pazienti con ipertensione renovascolare*

Esiste un aumento del rischio di grave ipotensione e insufficienza renale quando i pazienti con ipertensione renovascolare e con preesistente stenosi dell'arteria renale bilaterale o stenosi dell'arteria afferente a rene singolo sono trattati con ACE-inibitori. Una concausa può essere il trattamento con diuretici. La perdita della funzione renale può verificarsi anche in presenza solo di lievi cambiamenti della creatinina sierica anche nei pazienti con stenosi dell'arteria renale unilaterale. Se ritenuto assolutamente necessario, il trattamento con zofenopril deve iniziare in ospedale, sotto stretta sorveglianza medica, a basse dosi e con un accurato aggiustamento della dose. Interrompere temporaneamente il trattamento con diuretici al momento di iniziare la terapia con zofenopril e monitorare con estrema attenzione la funzione renale durante le prime settimane di terapia.

##### *Pazienti con insufficienza renale*

Zofenopril deve essere usato con cautela nei pazienti con insufficienza renale poiché necessitano di riduzione della dose. Occorre effettuare uno stretto monitoraggio della funzione renale nel corso della terapia, come appropriato. È stata riportata insufficienza renale in associazione alla somministrazione di ACE-inibitori principalmente in pazienti con insufficienza cardiaca grave o affetti da patologia renale, compresa la stenosi dell'arteria renale. In alcuni pazienti senza apparenti disturbi renali preesistenti, sono stati osservati aumenti dell'urea nel sangue e delle concentrazioni di creatinemia, in particolare quando sottoposti a concomitante trattamento diuretico. In questi casi possono rendersi necessarie una riduzione della dose di ACE-inibitori e/o l'interruzione della somministrazione dei diuretici. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzione renale durante le prime settimane di terapia.

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril nei pazienti con infarto miocardico con compromissione renale non è stata stabilita. Quindi, in presenza di compromissione renale (creatinina sierica  $\geq 2,1$  mg/dl e proteinuria 500 mg/giorno) e infarto del miocardio, zofenopril non deve essere usato.

#### *Pazienti sottoposti a dialisi*

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

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril nei pazienti con infarto del miocardio che si sottopongono a emodialisi non sono state stabilite. Pertanto, non deve essere usato in questi pazienti.

#### *Pazienti sottoposti a LDL aferesi*

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

#### *Reazioni anafilattiche durante desensibilizzazione o in caso di punture di insetti*

Raramente i pazienti che ricevono ACE-inibitori hanno riportato, durante terapia di desensibilizzazione (ad esempio veleno di imenotteri) o dopo punture di insetti, delle reazioni anafilattoidi pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori, ma sono riapparse dopo involontaria ripresa di somministrazione del medicinale. Pertanto, si raccomanda cautela nei pazienti trattati con ACE-inibitori sottoposti a procedure di desensibilizzazione di questo tipo.

#### *Trapianto renale*

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

#### *Aldosteronismo primario*

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

#### *Ipersensibilità/angioedema*

In pazienti trattati con ACE-inibitori si è manifestato angioedema al viso, alle estremità, alle labbra, alle membrane delle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, soprattutto durante le prime settimane di trattamento. In rari casi comunque l'insorgenza di angioedema grave può verificarsi dopo trattamento a lungo termine con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e sostituito da un medicinale appartenente ad un'altra classe.

L'angioedema che interessa la lingua, la glottide o la laringe può essere fatale. Deve essere attuata immediatamente una terapia di emergenza che includa, ma non necessariamente si limiti a, la somministrazione immediata per via sottocutanea di una soluzione di adrenalina 1:1000 (0,3-0,5 ml) o la somministrazione lenta per via endovenosa di adrenalina 1 mg/ml (da diluire secondo indicazione), con stretto monitoraggio elettrocardiografico e della pressione arteriosa. Il paziente deve essere ospedalizzato e posto sotto osservazione per almeno 12-24 ore e dimesso solo dopo completa remissione dei sintomi presentatisi.

Anche nei casi in cui l'edema sia limitato alla sola lingua, senza sofferenza respiratoria, i pazienti possono richiedere un'osservazione poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

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

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

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di zofenopril. Il trattamento con zofenopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril,

inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

#### *Tosse*

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

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

#### *Insufficienza epatica*

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

#### *Potassio sierico*

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

#### *Chirurgia/anestesia*

In pazienti sottoposti ad importanti interventi di chirurgia o durante l'anestesia, gli ACE-inibitori possono provocare ipotensione, se non addirittura shock ipotensivo poiché questi medicinali possono bloccare la formazione di angiotensina. Il secondariamente al rilascio compensatorio di renina. Se non è possibile interrompere il trattamento con gli ACE-inibitori, monitorare attentamente i volumi plasmatico e intravascolare.

#### *Stenosi della valvola aortica e mitralica/cardiomiopatia ipertrofica*

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

#### *Neutropenia/agranulocitosi*

In pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Il rischio di neutropenia sembra essere tipo- e dose-correlato ed è dipendente, inoltre, dallo stato clinico del paziente. Viene osservato raramente in pazienti che non presentano complicazioni, ma può insorgere in pazienti con compromissione renale di ogni grado specialmente in associazione con collagenopatie vascolari ad es. lupus eritematoso sistemico, sclerodermia e terapia con farmaci immunosoppressivi, trattamento con allopurinolo o procainamide o una associazione di queste complicazioni. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto alla terapia antibiotica intensiva.

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

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

È reversibile dopo la sospensione dell'ACE-inibitore.

#### *Psoriasi*

Gli ACE-inibitori devono essere usati con cautela nei pazienti con psoriasi.

#### *Proteinuria*

Può verificarsi proteinuria specialmente in pazienti con esistente alterazione della funzione renale o a seguito di dosi relativamente elevate di ACE-inibitori. I pazienti con precedente malattia renale devono eseguire un controllo delle proteine urinarie (dip-stick sulle prime urine del mattino) prima del trattamento e poi periodicamente.

#### *Pazienti diabetici*

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

#### *Litio*

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

#### *Etnia*

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

#### *Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)*

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

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### Eccipienti

- Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### **Uso concomitante non raccomandato**

##### *Medicinali che aumentano il rischio di angioedema*

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

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

##### *Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio*

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

##### **Uso concomitante che richiede cautela**

##### *Diuretici (tiazidici o diuretici dell'ansa)*

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

##### *Litio*

Sono stati segnalati aumenti reversibili delle concentrazioni ematiche e della tossicità di litio durante la somministrazione concomitante di litio e ACE-inibitori. L'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio e aumenta il rischio già elevato di tossicità da litio con ACE-inibitori.

Pertanto non è raccomandato l'uso di zofenopril in associazione con litio e qualora l'uso concomitante fosse ritenuto necessario, occorre effettuare un attento monitoraggio dei livelli ematici del litio.

##### *Oro*

Reazioni nitritoidi (sintomi di vasodilatazione inclusi vampate, nausea, capogiro e ipotensione che possono essere molto severi) dopo somministrazione di sali d'oro iniettabili (ad esempio, sodio aurotiomalato) sono state segnalate con maggior frequenza in pazienti in terapia con ACE-inibitori.

##### *Anestetici*

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

##### *Narcotici/Antidepressivi triciclici/Antipsicotici/Barbiturici*

Si può verificare ipotensione ortostatica.

##### *Altri antiipertensivi (ad es. beta-bloccanti, alfa-bloccanti, calcio-antagonisti)*

È possibile un aumento o un potenziamento degli effetti ipotensivi. Il trattamento con nitroglicerina e altri nitrati, o altri vasodilatatori, deve essere utilizzato con cautela.

I dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una

maggior frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### *Cimetidina*

Può aumentare il rischio di effetti ipotensivi.

#### *Ciclosporina*

L'uso concomitante di ACE-inibitori aumenta il rischio di disfunzioni renali.

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

#### *Eparina*

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

#### *Allopurinolo, procainammide, agenti citostatici o immunosoppressori*

Aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità nei casi di uso concomitante di ACE-inibitori. I dati relativi ad altri ACE-inibitori indicano un aumento del rischio di leucopenia quando usati in associazione.

#### *Antidiabetici*

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

#### *Emodialisi con membrane dialitiche ad alto flusso*

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

#### *Citostatici o farmaci immunosoppressivi, corticosteroidi sistemici o procainammide*

L'uso concomitante di ACE-inibitori può portare a un aumento del rischio di leucopenia.

### **Fattori da prendere in considerazione in caso di impiego concomitante**

#### *Medicinali antiinfiammatori non steroidei (incluso ASA 3 g/die)*

La somministrazione di agenti antiinfiammatori non steroidei può ridurre l'effetto antiipertensivo di un ACE-inibitore. Inoltre è stato segnalato che i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento della potassiemia mentre la funzione renale può diminuire. Questi effetti sono in linea di principio reversibili e si verificano in particolare nei pazienti con funzione renale compromessa. Raramente, può verificarsi una insufficienza renale acuta, particolarmente in pazienti con funzione renale compromessa quali gli anziani o pazienti disidratati.

#### *Antiacidi*

Riducono la biodisponibilità degli ACE-inibitori.

#### *Simpaticomimetici*

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

#### *Cibo*

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

### **Informazioni aggiuntive**

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

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

È noto che l'esposizione ad ACE-inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale,

ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3). Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE-inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE-inibitori devono essere attentamente osservati per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### Allattamento

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di zofenopril durante l'allattamento, zofenopril non è raccomandato e sono quindi da preferire durante l'allattamento trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza, soprattutto in caso di allattamento di neonati e nati pretermine.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

##### *Patologie del sistema nervoso*

Comune: capogiro, cefalea

##### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: tosse

##### *Patologie gastrointestinali*

Comune: nausea/vomito

##### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Non comune: eruzione cutanea

Raro: angioedema

##### *Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo*

Non comune: crampi muscolari

##### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: affaticamento

Non comune: astenia

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

##### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

In alcuni pazienti può verificarsi agranulocitosi e pancitopenia.

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

##### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Molto raro: ipoglicemia

##### *Disturbi psichiatrici*

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

##### *Patologie del sistema nervoso*

Occasionalmente parestesia, disgeusia, disturbi dell'equilibrio

##### *Patologie dell'occhio*

Raramente, visione offuscata

##### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Raramente, tinnito

##### *Patologie cardiache*

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

##### *Patologie vascolari*

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



Raramente si verifica rossore.

#### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

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

#### *Patologie gastrointestinali*

Occasionalmente può verificarsi dolore addominale, diarrea, costipazione e secchezza della bocca. Singoli casi di pancreatite e ileo sono stati descritti in associazione con ACE-inibitori. Casi molto rari di angioedema dell'intestino tenue.

#### *Patologie epatobiliari*

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

#### *Pelle e annessi cutanei*

Occasionalmente si possono verificare reazioni allergiche e di ipersensibilità come prurito, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica, efflorescenze simil-psoriasiche, alopecia. Questo può essere accompagnato da febbre, mialgia, artralgia, eosinofilia e/o un aumento dei titoli-ANA. Raramente si verifica iperidrosi.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Occasionalmente può verificarsi mialgia.

#### *Patologie renali e urinarie*

Può verificarsi o intensificarsi insufficienza renale. È stata segnalata insufficienza renale acuta (vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego). Raramente si verificano disturbi della minzione.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Raramente, disfunzione erettile.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto raramente edema periferico e dolore toracico.

#### *Esami diagnostici*

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

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

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

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

In caso di assunzione di una dose eccessiva, i pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione clinica, preferibilmente presso un'unità di terapia intensiva. È necessario controllare frequentemente la creatinina e gli elettroliti sierici.

Le misure terapeutiche da adottare dipendono dalla natura e dalla gravità della sintomatologia. Se l'ingestione è avvenuta di recente, possono essere intraprese misure volte a prevenirne l'assorbimento quali lavanda gastrica e somministrazione di agenti adsorbenti e di solfato di sodio. In caso di insorgenza di ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione antishock e deve essere preso in considerazione l'uso di plasma expanders e/o un trattamento con angiotensina II. La bradicardia o le reazioni vagali estese devono essere trattate mediante somministrazione di atropina. Può inoltre essere preso in considerazione l'applicazione di un pacemaker. Gli ACE-inibitori possono essere eliminati dalla circolazione mediante emodialisi. Evitare l'uso di membrane di poliacrilonitrile ad alto flusso.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori, codice ATC: C09AA15

Gli effetti benefici di zofenopril nel trattamento dell'ipertensione e dell'infarto miocardico acuto sembrano risultare primariamente dalla soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone plasmatico. L'inibizione dell'ACE (Ki 0,4

nM nel polmone di coniglio per il sale di arginina dello zofenoprilato) riduce l'angiotensina II plasmatica, causando un abbassamento dell'attività vasopressoria ed una riduzione della secrezione di aldosterone. Sebbene quest'ultima diminuzione sia lieve possono verificarsi piccoli incrementi delle concentrazioni di potassio sierico, insieme a perdite di sodio e di liquidi. La cessazione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica. L'attività plasmatica dell'ACE è inibita del 53,4% e del 74,4% 24 ore dopo singole somministrazioni orali di zofenopril calcio 30 e 60 mg rispettivamente.

L'inibizione dell'ACE porta ad un aumento dell'attività circolante e locale del sistema callicreina-chinina, che contribuisce ad una vasodilatazione periferica mediante l'attivazione del sistema prostaglandinico. È possibile che questo meccanismo sia coinvolto nell'effetto ipotensivo di zofenopril calcio e sia responsabile di alcuni degli effetti collaterali.

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

In alcuni pazienti sono necessarie diverse settimane di terapia per il raggiungimento di una riduzione ottimale della pressione arteriosa. Gli effetti antiipertensivi perdurano nella terapia a lungo termine.

Un'interruzione improvvisa della terapia non è stata associata ad un rapido aumento della pressione arteriosa. Attualmente non ci sono dati relativi agli effetti di zofenopril sulla morbilità e mortalità nei pazienti ipertesi.

Sebbene gli effetti antiipertensivi siano stati riscontrati in tutte le popolazioni studiate, i pazienti neri affetti da ipertensione (generalmente una popolazione con ipertensione a bassa renina) rispondono mediamente in misura minore alla monoterapia con ACE-inibitori rispetto a pazienti non neri. Questa differenza scompare con l'aggiunta di un diuretico alla terapia.

L'efficacia clinica conseguente all'uso iniziale di zofenopril a seguito di infarto miocardico è correlata a molti fattori, quali la riduzione dei livelli plasmatici di angiotensina II (limitando il processo di rimodellamento ventricolare che può ridurre la prognosi quoad vitam del paziente infartuato) e l'incremento delle concentrazioni plasmatiche e tissutali di sostanze vasodilatatorie (sistema chinina-prostaglandina).

Uno studio clinico, randomizzato, placebo-controllato, con zofenopril è stato realizzato su 1556 pazienti con infarto miocardico anteriore che non erano stati sottoposti a terapia con trombolitici.

Il trattamento è stato iniziato entro 24 ore e continuato per 6 settimane. L'incidenza dell'endpoint primario combinato (insufficienza cardiaca grave e/o decesso alla sesta settimana) è risultata ridotta nei pazienti trattati con zofenopril (zofenopril 7,1%, placebo 10,6%). Ad un anno, il tasso di sopravvivenza del gruppo di pazienti trattati con zofenopril era incrementato.

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VA NEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia. Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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

### *Assorbimento*

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

### *Distribuzione*

Circa l'88% della radioattività circolante misurata ex-vivo dopo una dose radio marcata di zofenopril calcio si lega alle proteine plasmatiche, mentre il volume di distribuzione allo stato stazionario è di 96 litri.

### *Biotrasformazione*

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

### *Eliminazione*

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

### *Farmacocinetica nelle persone anziane*

Nelle persone anziane con funzione renale normale non sono necessari aggiustamenti posologici.

### *Farmacocinetica nella disfunzione renale*

Sulla base del confronto dei principali parametri di farmacocinetica di zofenoprilato misurato dopo somministrazione orale di zofenoprilato calcio radiomarcato, i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina >45 e <90 ml/min) eliminano lo zofenopril dall'organismo alla stessa velocità dei pazienti con funzione renale normale (clearance della creatinina > 90 ml/min).

Nei pazienti con insufficienza renale moderata e grave (7-44 ml/min), la velocità di eliminazione si riduce a circa il 50% del normale. Ciò indica che in questi pazienti occorre somministrare metà della dose abituale iniziale di zofenopril.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale e sottoposti a emodialisi o a dialisi peritoneale, la velocità di eliminazione si riduce al 25% del normale. Ciò indica che a questi pazienti occorre somministrare un quarto della dose abituale iniziale di zofenopril.

### *Farmacocinetica nella disfunzione epatica*

I valori di C<sub>max</sub> e di T<sub>max</sub> per lo zofenoprilato nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata dopo dose singola di zofenopril calcio radiomarcato sono gli stessi osservati nei soggetti sani. Tuttavia, i valori di AUC nei pazienti cirrotici risultano il doppio di quelli ottenuti per i soggetti sani, pertanto la dose iniziale di zofenopril per i pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata deve essere la metà di quella somministrata ai pazienti con funzione epatica normale.

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Negli studi di tossicità a dose ripetuta, condotti in tre specie di mammiferi e con somministrazione orale, la maggior parte degli effetti correlati al trattamento erano quelli generalmente riportati per gli ACE-inibitori. Gli effetti osservati includevano una diminuzione dei parametri eritrocitari, un aumento dell'azoto ureico sierico, una diminuzione del peso cardiaco e iperplasia delle cellule juxta-glomerulari che si sono verificati a dosi molto più alte delle dosi massime consigliate nell'uomo. In uno studio di tossicità orale a dosi ripetute nel cane, si è riscontrata discrasia ematica immunomediata specie specifica a dosi elevate.

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

Negli studi di tossicità sulla riproduzione, zofenopril a dosi elevate di 90 e 270 mg/kg nella generazione F1 ha provocato una riduzione dose-correlata del tasso di crescita della prole oltre a nefrotossicità e sopravvivenza postnatale ridotta. Il trattamento con zofenopril durante la gestazione ha provocato nel ratto tossicità fetale e dello sviluppo e nel coniglio embrio e fetotossicità, ma solamente a dosi tossiche per la madre.

Gli studi di genotossicità hanno mostrato che zofenopril non è né mutageno né clastogeno.

Negli studi di carcinogenicità nel ratto e nel topo non si è evidenziato alcuna carcinogenicità. Nello studio di carcinogenesi condotto nel topo si è verificato un aumento dell'incidenza dell'atrofia testicolare; la rilevanza clinica di questo fenomeno non è conosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

Ipromellosa

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### Rivestimento con film

Opadry II bianco (composto da polivinilacolo, titanio diossido (E171), macrogol 4000, talco)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezioni in blister PVC/PVDC-AI da 14, 28, 30 e 56 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

DOC Generici Srl

Via Turati 40

20121 Milano

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

044157016 – 30 mg compresse rivestite con film -14 compresse in blister PVC/PVDC/AL

044157028 - 30 mg compresse rivestite con film - 28 compresse in blister PVC/PVDC/AL

044157030 - 30 mg compresse rivestite con film - 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL

044157042 - 30 mg compresse rivestite con film - 56 compresse in blister PVC/PVDC/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Febbraio 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2019