

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zomen 7,5 mg comprimate filmate

Zomen 30 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Zomen 7,5 mg*

Fiecare comprimat filmat conține zofenopril calcic 7,5 mg corespunzător la zofenopril 7,2 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 17,35 mg

*Zomen 30 mg*

Fiecare comprimat filmat conține zofenopril calcic 30 mg corespunzător la zofenopril 28,7 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 69,4 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

*Zomen 7,5 mg*

Comprimat filmat

Comprimate filmate, rotunde, de culoare albă, cu fețe convexe.

*Zomen 30 mg*

Comprimat filmat

Comprimate filmate, oblongi, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană de rupere pe ambele fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

*Hipertensiunea arterială*

Zomen este indicat în tratamentul hipertensiunii arteriale esențiale ușoară până la moderată.

### *Infarctul acut de miocard*

Zomen este indicat ca tratament inițial în primele 24 de ore la pacienți cu infarct acut de miocard, cu sau fără semne și simptome de insuficiență cardiacă, stabili din punct de vedere hemodinamic la care nu s-a administrat tratament trombolitic.

## **4.2. Doze și mod de administrare**

Zomen se poate administra înainte, în timpul sau după mese. Stabilirea dozei se va face în funcție de răspunsul terapeutic al fiecărui pacient în parte.

### *Hipertensiunea arterială*

Ajustarea dozei se va face prin măsurarea tensiunii arteriale înainte de administrarea unei doze. Doza va fi crescută într-un interval de 4 săptămâni.

### *Utilizarea la pacienții fără depleție volemică sau de sodiu:*

Tratamentul se va începe cu o doză de 15 mg o dată pe zi și va fi ajustat până la realizarea unui control optim al tensiunii arteriale.

Doza uzuală eficace este de 30 mg, o dată pe zi.

Doza maximă este de 60 mg pe zi, administrată în una sau două prize.

În cazul unui răspuns inadecvat, se pot asocia alte antihipertensive, cum ar fi diureticele (vezi pct. 4.3, 4.4, 4.5 și 5.1).

### *Utilizarea la pacienții cu suspiciune de depleție volemică sau de sodiu:*

La pacienții cu risc mare poate să apară hipotensiune arterială la administrarea primei doze (vezi pct 4.4). Înainte de inițierea terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) se impune corecția deficitelor de sodiu și/sau volemice, încetarea terapiei preexistente cu diuretice cu două sau trei zile înainte și administrarea unei doze de inițiere de 15 mg pe zi sau dacă nu este posibil de 7,5 mg pe zi.

Pacienții cu risc mare de hipotensiune arterială severă acută trebuie atent monitorizați, de preferință în spital, pe perioada în care este de așteptat efectul maxim după administrarea primei doze și ori de câte ori doza de inhibitor ECA și/sau de diuretic este crescută. Acest principiu se aplică și pacienților cu angină pectorală sau cu boală cerebrovasculară la care scăderea excesivă a tensiunii arteriale poate duce la apariția unui infarct de miocard sau a unui accident vascular cerebral.

### *Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală și care efectuează dializă:*

La pacienții hipertensivi cu insuficiență renală ușoară (clearance creatininei > 45 ml/min) doza unică zilnică de zofenopril calcic va fi aceeași ca la pacienții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance creatininei < 45 ml/min) se va administra jumătate din doza terapeutică de zofenopril calcic. Regimul de administrare în doză unică zilnică nu necesită modificare.

Doza inițială și doza de întreținere cu zofenopril calcic la pacienții hipertensivi aflați în program de dializă va fi un sfert din doza utilizată la pacienții cu funcție renală normală.

Observații clinice recente au arătat o incidență crescută a reacțiilor anafilactoide la pacienții tratați cu inhibitori ECA în cursul hemodializei cu membrane de dializă cu flux mare sau în timpul LDL -aferezei (vezi pct. 4.4).

### *Vârstnici (persoane peste 65 ani):*

La persoanele vârstnice cu un clearance al creatininei normal nu este necesară ajustarea dozei.  
La persoanele vârstnice cu un clearance al creatininei redus (sub 45 ml/min) se recomandă administrarea a jumătate din doza zilnică.  
Clearance-ul creatininei poate fi estimat, cunoscând valoarea creatininei serice, după următoarea formulă:

$$\text{Clearance creatininei (ml/min)} = \frac{(140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea (kg)}}{\text{Creatinina serică (mg/dl)} \times 72}$$

Această formulă permite calcularea clearance-ului creatininei pentru persoanele de sex masculin. Pentru persoanele de sex feminin, valoarea obținută trebuie înmulțită cu 0,85.

*Utilizarea la pacienții cu insuficiența hepatică:*

La pacienții hipertensivi care au insuficiență hepatică ușoară până la moderată, doza inițială de zofenopril calcic va fi jumătate din doza administrată la pacienții cu funcția hepatică normală.  
Zomen este contraindicat la pacienții hipertensivi cu insuficiență hepatică severă.

*Copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani:*

Siguranța și eficacitatea Zomen la copii nu a fost stabilită. Din acest motiv nu se recomandă administrarea Zomen la copii și adolescenți.

*Infarct acut de miocard:*

Tratamentul cu Zomen trebuie început în primele 24 de ore de la debutul simptomelor de infarct acut de miocard și trebuie continuat timp de șase săptămâni.

Administrarea se face astfel:

Prima și a 2-a zi: 7,5 mg la fiecare 12 ore

A 3-a și a 4-a zi: 15 mg la fiecare 12 ore

Începând din ziua a 5-a: 30 mg la fiecare 12 ore

În cazul unei tensiuni arteriale sistolice scăzute ( $\leq 120$  mm Hg) la debutul tratamentului sau în timpul primelor trei zile după infarctul de miocard nu se va crește doza zilnică. În cazul apariției hipotensiunii arteriale ( $\leq 100$  mm Hg), tratamentul se va continua cu doza inițială tolerată. În cazul hipotensiunii arteriale severe (tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mm Hg la două determinări consecutive la interval de cel puțin o oră), tratamentul cu Zomen trebuie întrerupt.

Pacienții trebuie reevaluați după 6 săptămâni de tratament iar tratamentul trebuie oprit la pacienții fără semne de disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă. Dacă sunt prezente astfel de semne, tratamentul poate fi continuat timp îndelungat.

De asemenea, pacienților trebuie să li se administreze, dacă este cazul, tratamentul standard cum ar fi cel cu nitrați, acid acetilsalicilic sau beta-blocante.

*Dozele la vârstnici:*

Zomen trebuie administrat cu prudență la pacienții cu infarct de miocard în vârstă de peste 75 de ani.

*Dozele la pacienții cu insuficiență renală și care efectuează dializă:*

Eficacitatea și siguranța tratamentului cu Zomen la pacienții cu infarct miocardic și insuficiență renală sau care efectuează dializă nu au fost stabilite. Din acest motiv, Zomen nu trebuie utilizat la acești pacienți.

*Dozele la pacienți cu insuficiență hepatică:*

Eficacitatea și siguranța Zomen în tratamentul infarctului acut de miocard la pacienții care au insuficiență hepatică nu au fost stabilite. De aceea, Zomen nu trebuie utilizat la acești pacienți.

#### 4.3. Contraindicații

- Hipersensibilitate la zofenopril calcic, la oricare alt inhibitor ECA sau la oricare dintre excipienți.
- Antecedente de edem angioneurotic asociat tratamentului anterior cu inhibitori ECA.
- Edem angioneurotic ereditar/idiopatic.
- Insuficiență hepatică severă.
- Al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- Femei în perioada fertilă, exceptând cazul în care utilizează o metodă eficientă de contracepție.
- Stenoză bilaterală de arteră renală sau stenoză unilaterală de arteră renală în caz de rinichi unic.
- Administrarea concomitentă a Zomen cu medicamente care conțin aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min și 1,73 m<sup>2</sup>) (vezi pct.4.5 și 5.1).

#### 4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

##### *Hipotensiune arterială:*

Similar altor inhibitori ECA, Zomen poate determina o scădere bruscă a tensiunii arteriale, în special după administrarea primei doze cu toate că hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată. Riscul de apariție al hipotensiunii arteriale este mai mare la pacienții cu depleție volemică și electrolitică în urma unui tratament diuretic, a restricției alimentare de sodiu, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la cei care au hipertensiune arterială severă dependentă de renină (vezi pct. 4.5 și pct.4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă asociată sau nu cu insuficiența renală a fost observată hipotensiune arterială simptomatică. Este mai probabilă apariția ei la pacienții cu un grad sever de insuficiență cardiacă reflectată în tratamentul cu doze mari de diuretice de ansă, hiponatremie sau cu insuficiență renală funcțională. Tratamentul la acești pacienți cu risc crescut de hipotensiune arterială trebuie început sub o atență supraveghere medicală, de preferat în spital, cu doze inițiale mici și ajustarea atență a dozelor.

Dacă este posibil, tratamentul diuretic trebuie întrerupt temporar la începutul administrării Zomen. Aceste considerații sunt valabile și pentru pacienții cu angină pectorală sau cu boală cerebrovasculară, la care riscul de scădere bruscă a tensiunii arteriale poate duce la apariția unui infarct de miocard sau a unui accident vascular cerebral.

În cazul apariției hipotensiunii arteriale pacientul trebuie așezat în decubit dorsal. Poate fi necesară repleția volemică cu ser fiziologic administrat intravenos. Apariția hipotensiunii arteriale după prima doza nu exclude ajustarea atență a dozelor.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă care au tensiunea arterială normală sau scăzută, o scădere suplimentară a presiunii sângelui poate să apară la tratamentul cu Zomen. Acest efect este anticipat și nu este un motiv de întrerupere a tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică poate fi necesară o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului.

##### *Hipotensiunea în infarctul acut de miocard:*

Tratamentul cu Zomen nu trebuie inițiat la pacienții cu infarct acut de miocard dacă există riscul de deprimare hemodinamică severă după tratamentul vasodilatator. Aceștia sunt pacienții cu tensiune arterială sistolică < 100 mm Hg sau cu șoc cardiogen. Tratamentul cu Zomen la pacienții cu infarct acut de miocard poate determina hipotensiune arterială severă. În cazul hipotensiunii arteriale persistente (tensiune arterială sistolică < 90 mm Hg timp de peste 1 oră), administrarea Zomen trebuie întreruptă. La

pacienții cu insuficiență cardiacă severă după un infarct acut de miocard, Zomen poate fi administrat numai dacă pacientul este stabil din punct de vedere hemodinamic.

*Infarct de miocard și insuficiență hepatică:*

Eficacitatea și siguranța administrării Zomen la pacienții cu infarct de miocard și insuficiență hepatică nu au fost stabilite. De aceea, Zomen nu trebuie administrat la acești pacienți.

*Vârstnici:*

Zomen trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu infarct de miocard și vârsta  $\geq 75$  ani.

*Pacienți cu hipertensiune reno-vasculară:*

La pacienții cu hipertensiune arterială reno-vasculară și stenoză bilaterală preexistentă de arteră renală sau stenoză de arteră renală pe un rinichi unic care sunt tratați cu inhibitori ECA există un risc crescut de hipotensiune severă și insuficiență renală. Tratamentul cu diuretice poate fi un factor care poate precipita apariția acestora. Deteriorarea funcției renale poate fi însoțită de modificări ușoare ale valorilor creatininemiei chiar la pacienții cu stenoză unilaterală de arteră renală. Dacă este absolut necesar, tratamentul cu Zomen trebuie început în spital, sub supraveghere medicală atentă, cu doze mici și ajustare atentă a dozelor. La inițierea tratamentului cu Zomen, tratamentul diuretic trebuie întrerupt temporar iar funcția renală trebuie atent monitorizată în timpul primelor săptămâni de tratament.

*Pacienți cu insuficiență renală:*

Zomen trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență renală, aceștia necesitând administrarea unor doze reduse. În timpul tratamentului este necesară monitorizarea atentă a funcției renale. Apariția insuficienței renale a fost raportată în asociere cu inhibitorii ECA, în principal la pacienții cu insuficiență cardiacă severă sau cu afectare renală subiacentă, inclusiv stenoză de arteră renală. Unii pacienți fără afectare renală aparentă preexistentă au dezvoltat creșteri ale concentrațiilor ureei și creatininei serice, în special în cazul tratamentului asociat cu diuretice. Poate fi necesară reducerea dozei de inhibitor ECA și/sau întreruperea diureticului. Se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale în timpul primelor săptămâni de tratament.

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța tratamentului cu Zomen la pacienți cu infarct miocardic și insuficiență renală. De aceea, Zomen nu trebuie administrat la pacienții cu insuficiență renală (creatinină serică  $\geq 2,1$  mg/dl și proteinurie  $\geq 500$  mg/zi) și infarct de miocard.

*Pacienți care efectuează dializă:*

Pacienții dializați la care se utilizează membrane de poliacrilonitril de flux mare și care sunt tratați cu inhibitori ECA pot prezenta reacții anafilactoide, cum ar fi edem facial, hiperemie facială, hipotensiune arterială și dispnee în decurs de câteva minute de la începerea hemodializei. Se recomandă utilizarea unei alte membrane sau a unui alt medicament antihipertensiv.

Nu au fost stabilite eficacitatea și siguranța tratamentului cu Zomen la pacienți cu infarct de miocard care efectuează hemodializă. Din acest motiv nu se recomandă utilizarea Zomen la acești pacienți.

*Pacienți care efectuează LDL afereză:*

Pacienții tratați cu un inhibitor ECA și care efectuează afereză LDL cu dextran sulfat pot prezenta reacții anafilactoide similare celor observate la pacienții hemodializați utilizând membrane de flux mare (vezi mai sus). La acești pacienți se recomandă utilizarea unui medicament dintr-o altă clasă de antihipertensive.

*Reacții anafilactice în timpul desensibilizării sau după înțepături de insecte:*

În cazuri rare, pacienții tratați cu inhibitori ECA în timpul tratamentului de desensibilizare (de exemplu hymenoptera venom) sau după înțepături de insecte au prezentat reacții anafilactoide cu potențial letal. La

aceeași pacienți aceste reacții au fost evitate când inhibitorii ECA au fost temporar opriți dar au reapărut la reluarea inadecvată a administrării medicamentului. De aceea trebuie precauție la pacienții tratați cu inhibitori ECA aflați în aceste proceduri de desensibilizare.

#### *Transplantul renal:*

Nu există experiență privind administrarea Zomen la pacienții cu transplant renal recent.

#### *Hiperaldosteronism primar:*

Pacienții cu hiperaldosteronism primar nu răspund în general la medicamentele antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Din acest motiv nu se recomandă utilizarea Zomen la acești pacienți.

#### *Angioedem:*

La pacienții tratați cu inhibitori ECA poate apărea edem angioneurotic al feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui, mai frecvent în timpul primelor săptămâni de tratament. Totuși, în cazuri rare, poate apărea angioedem sever după un tratament îndelungat cu un inhibitor ECA. Tratamentul cu inhibitori ECA trebuie întrerupt imediat și înlocuit cu un antihipertensiv din altă clasă.

Angioedemul care implică limba, glota sau laringele poate provoca decesul. În cazul apariției sale, trebuie administrat imediat un tratament de urgență, și acesta va include (dar nu se va limita la) administrarea subcutanată de soluție de adrenalină 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) sau administrare lentă, intravenoasă, de adrenalină 1 mg/ml (care va fi diluată conform instrucțiunilor), cu monitorizarea atentă a ECG și a tensiunii arteriale. Pacientul trebuie spitalizat și monitorizat timp de cel puțin 12-24 ore și nu trebuie externat înainte de dispariția completă a simptomelor.

Chiar și în aceste situații în care este implicată doar umflarea limbii fără detresă respiratorie pacienții pot solicita monitorizare din moment ce tratamentul cu antihistaminice și corticosteroizi nu ar fi suficient.

Inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei determină un procent crescut de angioedem la pacienții din rasa neagră decât la cei din rasa albă.

Pacienții cu antecedente de angioedem independent de tratamentul cu inhibitori ECA pot avea un risc crescut de angioedem în timpul tratamentului cu inhibitori ECA (vezi pct 4.3 Contraindicații).

#### *Tusea:*

În cursul tratamentului cu Zomen poate apărea o tuse uscată, neproductivă, care dispare după întreruperea administrării. Inhibitorii ECA induc tusea și trebuie considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei.

#### *Insuficiența hepatică:*

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care începe cu icter colestatic și progresează cu hepatită necrozantă fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul acestui sindrom nu este cunoscut. Pacienții care primesc inhibitori ECA și care fac icter sau au enzimele hepatice crescute trebuie să întrerupă inhibitorul ECA și să primească asistență medicală adecvată.

#### *Hiperpotasemia:*

În timpul tratamentului cu un inhibitor ECA, poate apărea hiperpotasemie. Pacienții cu risc de a face hiperpotasemie inclusiv cei cu insuficiență renală, diabet zaharat sau cei care folosesc concomitent diuretice care economisesc potasiu, suplimente cu potasiu sau sare cu potasiu; sau pacienții care iau alte substanțe active asociate cu creșterea potasiului plasmatic (de exemplu heparina). Dacă se consideră necesară utilizarea în asociere a acestor substanțe, este necesară monitorizarea frecventă a potasiului seric (vezi pct. 4.5).

**Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA):**

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiența renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

*Intervenții chirurgicale / Anestezie:*

Inhibitorii ECA pot determina hipotensiune arterială sau chiar șoc hipotensiv la pacienții supuși intervențiilor chirurgicale majore sau în timpul anesteziei din moment ce pot bloca formarea angiotensinei II secundar eliberării compensatorii de renină. Dacă nu este posibilă întreruperea tratamentului cu inhibitor ECA, este necesară monitorizarea atentă a volumului intravascular și plasmatic.

*Stenoza aortică și de valvă mitrală / Cardiomiopatia hipertrofică:*

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu stenoză de valvă mitrală și obstrucție la nivelul ventriculului stâng.

*Neutropenie / Agranulocitoză:*

Neutropenia / agranulocitoza, trombocitopenia și anemia au fost observate la pacienții care au primit inhibitori ECA. Riscul de neutropenie pare să fie legat de doza și tipul de inhibitor ECA și depinde de starea clinică a pacientului. Neutropenia apare rar la pacienții fără complicații dar poate apărea la pacienții cu insuficiență renală, în special atunci când se asociază cu o boală vasculară de colagen, de exemplu lupus eritematos sistemic, sclerodermie sau cu tratamentul cu agenți imunosupresori, tratamentul cu alopurinol sau procainamidă sau o combinație a acestor factori. Câțiva dintre acești pacienți au făcut infecții grave care în câteva situații nu au răspuns la tratamentul intens cu antibiotic.

Dacă zofenopril este utilizat la acești pacienți se recomandă ca să fie făcută leucograma înainte de tratament și la fiecare 2 săptămâni în timpul primelor 3 luni de tratament cu zofenopril și apoi periodic. În timpul tratamentului toți pacienții vor fi instruiți să raporteze orice semn de infecție (de exemplu, durere de gât, febră) când se face hemoleucograma. Zofenopril și altă medicație concomitentă (vezi pct. 4.5) trebuie întreruptă dacă se depistează sau se suspectează neutropenie (neutrofile sub 1000/mm<sup>3</sup>).

Este reversibilă după întreruperea inhibitorului ECA.

*Psoriazis:*

Inhibitorii ECA trebuie utilizați cu prudență la pacienții cu psoriazis.

*Proteinurie:*

Proteinuria poate apărea în special la pacienții cu insuficiență renală preexistentă sau la cei tratați cu doze relativ mari de inhibitori ECA. Pacienții cu afecțiuni renale cunoscute trebuie să facă o estimare a proteinuriei (din urina de dimineață) înainte de tratament și periodic după aceea.

*Pacienți cu diabet zaharat:*

Pacienții cu diabet zaharat tratați în prealabil cu antidiabetice orale sau insulină trebuie atent monitorizată valoarea glicemiei în timpul primei luni de tratament cu inhibitori ECA (vezi pct. 4.5).

#### *Litiu:*

Combinatia de litiu cu zofenopril nu este recomandată, în general (vezi pct. 4.5).

#### *Tipuri de rase umane:*

Ca și în cazul altor inhibitori ECA, zofenopril poate fi mai puțin eficace în scăderea presiunii sangvine la persoanele din rasa neagră decât la cei albi.

Inhibitorii ECA produc într-o proporție mai mare angioedem la pacienții din rasa neagră decât la cei din rasa albă.

#### *Sarcina:*

Tratamentul cu inhibitori ECA nu trebuie inițiat în timpul sarcinii. Exceptând situația în care acest tratament este esențial, pacientele care au programat o sarcină trebuie să treacă pe o terapie alternativă cu antihipertensive care au un profil de siguranță stabil pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când a fost diagnosticată sarcina tratamentul cu inhibitorii ECA trebuie întrerupt imediat și începută o terapie alternativă (vezi pct. 4.3 și 4.6).

#### *Altele:*

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5. Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Asocieri nerecomandate**

##### *Diuretice care economisesc potasiu sau suplimente de potasiu*

Inhibitorii ECA atenuează pierderile urinare de potasiu determinate de diuretice. Diureticele care economisesc potasiu (de exemplu: spironolactona, triamteren sau amilorid), suplimentele de potasiu sau substituenții de sare alimentară care conțin potasiu pot determina creșteri semnificative ale potasiului seric. Dacă se indică utilizarea în asociere, datorită hipopotasemiei dovedite, aceste medicamente trebuie administrate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a potasiului seric și ECG (vezi pct. 4.4).

##### *Inhibitori ECA, blocanții receptorilor de angiotensină II și aliskiren:*

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor de angiotensină II și aliskirenului, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și funcția renală afectată (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

#### **Asocieri care necesită precauție**

##### *Diuretice (tiazide sau diuretice care economisesc potasiu)*

Tratamentul anterior cu diuretice în doze mari poate avea ca rezultat depleția volemică și un risc de hipotensiune arterială la inițierea tratamentului cu zofenopril (pct. 4.4). Efectele hipotensive pot fi reduse prin întreruperea diureticului, prin creșterea volumului sau administrării de sare alimentară sau prin inițierea terapiei cu o doză mică de zofenopril.

#### *Litiu*

S-a observat creșterea reversibilă a concentrației litiului plasmatic și a toxicității la administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu litiu.

Administrarea concomitentă a diureticelor tiazidice poate crește riscul de toxicitate a litiului și creșterea riscului administrării inhibitorilor ECA odată cu litiul.



De aceea nu este recomandată administrarea Zomen în asociere cu litiu și se impune monitorizarea frecvență a valorilor litiului seric atunci când este necesară această asociere.

*Aur metallic:* Reacțiile nitritoide (simptome de vasodilatație care includ înroșire, greață, amețeli și hipotensiune arterială, care pot fi foarte grave) ca urmare a injectării aurului (de exemplu, aurotiomalat de sodiu) au fost observate mai frecvent, la pacienții care fac tratament cu inhibitori ECA.

#### *Anestezice*

Inhibitorii ECA pot amplifica efectul hipotensor al anumitor anestezice.

*Medicamente narcotice/ Antidepresive triciclice /Antipsihotice /Barbiturice* Poate să apară hipotensiune arterială posturală.

*Alte antihipertensive (de exemplu beta blocante, alfa blocante, antagoniști de calciu)*

pot avea un efect hipotensor suplimentar sau de potențare. Tratamentul cu nitroglicerină sau cu alți nitrați sau vasodilatatoare trebuie utilizate cu precauție.

#### *Cimetidina*

Poate crește riscul de apariție a unui efect hipotensor.

#### *Ciclosporina*

Creșterea riscului de insuficiență renală când se utilizează în asociere cu inhibitorii ECA.

*Alopurinol, procainamidă, citostatice sau imunosupresive*

Creșterea riscului de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate atunci când se utilizează în asociere cu inhibitorii ECA. Datele referitoare la alți inhibitori ECA indică un risc crescut de leucopenie în cazul utilizării în asociere.

#### *Antidiabetice*

Rar, la pacienții cu diabet zaharat, inhibitorii ECA pot crește efectul hipoglicemiant al insulinei sau antidiabeticelor orale cum sunt sulfonilureea. În aceste situații poate fi necesară reducerea dozei de antidiabetic în timpul tratamentului simultan cu inhibitori ECA.

*Hemodializa cu membrane de dializă de flux mare*

Creșterea riscului de reacții anafilactoide în cazul utilizării în asociere a inhibitorilor ECA.

*Medicamente citostatice sau imunosupresoare, corticosteroizi sistemici sau procainamida*

Administrarea în asociere cu inhibitori ECA poate determina un risc crescut de leucopenie.

### **Asocieri care trebuie luate în considerare**

*Antiinflamatoare nesteroidiene (inclusiv acid acetilsalicilic ? 3 g/zi)*

Administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene poate reduce efectul antihipertensiv al inhibitorilor ECA. Mai mult, s-a descris că asocierea antiinflamatoarelor nesteroidiene cu inhibitorii ECA are un efect aditiv în ceea ce privește creșterea kaliemiei care poate fi însoțită și de scăderea funcției renale. Aceste efecte sunt în principiu reversibile și apar în special la pacienții cu funcția renală compromisă. Rar poate să apară insuficiența renală acută în mod deosebit la pacienții cu funcția renală afectată cum ar fi persoanele în vârstă și deshidratate.

#### *Antiacide*

Reduc biodisponibilitatea inhibitorilor ECA.

### *Simpatomimetice*

Medicamentele simpatomimetice (inclusiv cele utilizate pentru tratamentul astmului bronșic sau al febrei fânului) și aminele presoare (adrenalina) pot reduce efectele antihipertensive ale inhibitorilor ECA; Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a confirma că efectul obținut este cel dorit.

### *Alimentele*

Pot reduce viteza, dar nu și proporția absorbției de zofenopril calcic.

### Alte interacțiuni medicamentoase

Nu sunt disponibile date clinice directe referitoare la interacțiunea zofenopril cu alte medicamente metabolizate de enzimele CYP. Totuși, studiile metabolice in vitro cu zofenopril nu au demonstrat existența unui potențial de interacțiune cu medicamente metabolizate de enzimele CYP.

## **4.6. Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în primul trimestru de sarcină (vezi pct. 4.4). Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în al doilea și al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Evidența epidemiologică cu privire la riscul de teratogenitate ca urmare a expunerii la tratamentul cu inhibitori ECA în timpul primului trimestru de sarcină nu a fost concludent; oricum o creștere minoră a riscului nu poate fi exclusă.

Cu excepția cazului în care tratamentul cu inhibitori ECA este considerat esențial pacientele care au planificat o sarcină trebuie să treacă pe un tratament alternativ cu antihipertensive care au un profil de siguranță bine stabilit pentru utilizare în sarcină. Când sarcina este diagnosticată se întrerupe imediat tratamentul cu inhibitorii ECA și, dacă este cazul, trebuie începută o terapie alternativă.

Expunerea la tratamentul cu inhibitori ECA în al doilea și al treilea trimestru de sarcină este cunoscut că induce fetotoxicitatea la om (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperpotasemie (vezi pct. 5.3). Dacă are loc expunerea la inhibitori ECA din al doilea trimestru de sarcină este recomandată verificarea cu ultrasunete a funcției renale și craniului. Copiii expuși intrauterin la inhibitori ECA trebuie observați cu atenție pentru a se evita apariția hipotensiunii arteriale (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Alăptarea*

Deoarece nu sunt informații cu privire la utilizarea Zomen în timpul alăptării, Zomen nu este recomandat. Un tratament alternativ cu un profil de siguranță bine stabilit pe durata alăptării este de preferat, în special, la cele care alăptează un nou-născut sau un prematur.

## **4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu există studii cu Zomen privind efectul asupra capacității de a conduce vehicule. Trebuie avut în vedere că, ocazional, pot să apară somnolență, amețeli sau oboseală.

## **4.8. Reacții adverse**

### *Zomen*

Mai jos sunt toate reacțiile adverse care au fost raportate în timpul practicii clinice la pacienții tratați cu Zomen. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind următoarea convenție: foarte

frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
<i>Frecvente:</i>	amețeli, cefalee
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
<i>Frecvente:</i>	tuse
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
<i>Frecvente:</i>	greață/vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	erupție cutanată tranzitorie
<i>Rare:</i>	angioedem
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	crampe musculare
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
<i>Frecvente:</i>	oboseală
<i>Mai puțin frecvente:</i>	astenie

Următoarele reacții adverse au fost descrise asociat tratamentului cu inhibitori ECA.

***Tulburări hematologice și limfatice:***

La câțiva pacienți pot să apară agranulocitoză și pancitopenie

La pacienți cu deficit de glucozo 6-fosfat dehidrogenază a fost raportată anemie hemolitică

***Tulburări metabolice și de nutriție:***

Foarte rare: hipoglicemie

***Tulburări psihice:***

Rare: depresie, stare generală alterată, tulburări de somn, stare de confuzie.

***Tulburări ale sistemului nervos:***

Ocazional: parestezie, disgeuzie, tulburări de echilibru

***Tulburări oculare:***

Rare, vedere încețoșată

***Tulburări acustice și vestibulare:***

Rare, tinitus

***Tulburări cardiace:***

Cazuri individuale de tahicardie, palpitații, aritmie, angină pectorală, infarct miocardic au fost observate în cursul tratamentului cu inhibitorii ECA în asociere cu hipotensiunea arterială.

***Tulburări vasculare:***

Hipotensiune severă a apărut după inițierea sau în timpul tratamentului. Aceasta apare la anumite grupuri cu risc (vezi pct. 4.4) În asociere cu hipotensiunea arterială simptome ca amețeală, stare de slăbiciune, tulburări de vedere, rare cu tulburări de conștiență (sincopă).

***Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:***

Rar au fost raportate dispnee, sinuzită, rinită, glosită, bronșită și bronhospasm. Inhibitorii ECA au fost asociați cu apariția angioedemului la un număr mic de pacienți, cu afectarea feței și a țesuturilor orofaringiene. În cazuri izolate, angioedemul cu afectarea căilor respiratorii superioare a determinat obstrucția letală a căilor respiratorii.

***Tulburări gastro-intestinale.***

Ocazional pot apărea dureri abdominale, diaree, constipație și xerostomie.  
Au fost descrise cazuri izolate de pancreatită și ileus asociate cu inhibitori ECA.  
Foarte rar angioedem al intestinului subțire

***Tulburări hepatobiliare:***

Au fost descrise cazuri izolate de icter colestatic și hepatită la asocierea cu inhibitorii ECA.

***Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat***

Ocazional pot să apară reacții alergice, de hipersensibilitate cum ar fi pruritul, urticaria, eritemul multiform, sindromul Stevens-Johnson, necroliza epidermică toxică, leziuni psoriaziforme și alopecie. Acestea pot fi însoțite de febră, mialgie, artralgie, eozinofilie și/sau creșterea titrului ANA.  
Rar apare hiperhidroza.

***Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:***

Ocazional pot să apară mialgii.

***Tulburări renale și ale căilor urinare:***

Poate să apară insuficiență renală sau să se intensifice. A fost raportată insuficiență renală acută (vezi pct. 4.4).  
Rar apar tulburări de micțiune.

***Tulburări ale aparatului genital și sânului***

Rar, disfuncții erectile.

***Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:***

Foarte rar edem periferic și durere în piept.

***Investigații diagnostice:***

Pot să apară creșteri ale valorilor ureei și creatininei plasmatice, reversibile la întreruperea tratamentului, în special în caz de insuficiență renală, insuficiența cardiacă severă și hipertensiune arterială renovasculară.

La un număr mic de pacienți au fost raportate scăderi ale hemoglobinei, hematocritului, trombocitelor și leucocitelor. Acestea includ agranulocitoză și pancitopenie. Au fost raportate cazuri de anemie hemolitică la pacienții cu deficit de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. De asemenea, a fost raportată creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice și bilirubinei.

**Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de

raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9. Supradozaj**

Simptomele supradozajului sunt hipotensiune arterială severă, stare de șoc, stupor, bradicardie, tulburări electrolitice și insuficiență renală.

După ingestia unui supradozaj, pacienții trebuie supravegheați atent, de preferat într-o unitate de terapie intensivă. Este necesară monitorizarea frecventă a electroliților serici și a creatininei. Măsurile terapeutice depind de natura și de severitatea simptomelor. Dacă ingestia este recentă, se pot utiliza măsurile de prevenire a absorbției, cum sunt lavajul gastric și administrarea de substanțe adsorbante și sulfat de sodiu. În caz de hipotensiune arterială, pacientul trebuie menținut în poziție "de șoc" și trebuie avute în vedere utilizarea substanțelor pentru expansiune volemică și/sau tratamentul cu angiotensină II. Bradicardia sau reacțiile vagale exagerate trebuie tratate prin administrarea de atropină. Poate fi avută în vedere utilizarea unui pacemaker. Inhibitorii ECA pot fi îndepărtați din circulație prin hemodializă. Trebuie evitată utilizarea membranelor de flux mare din poliacrilonitril.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1. Proprietăți farmacodinamice**

Grupul farmacoterapeutic: inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, codul ATC: C09AA15.

Efectele benefice ale Zomen în tratamentul hipertensiunii arteriale și infarctului acut de miocard rezultă, în principal, din inhibarea sistemului plasmatic renină-angiotensină-aldosteron. Inhibarea ECA ( $K_i$  0,4 nM pe țesut pulmonar de iepure pentru sarea de arginină a zofenoprilului) determină scăderea concentrației plasmatice a angiotensinei II, conducând la reducerea activității vasopresoare și la scăderea secreției de aldosteron. Deși scăderea secreției de aldosteron este limitată, pot să apară mici creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale potasiului, împreună cu pierderi renale de sodiu și apă. Întreruperea feedback-ului negativ al angiotensinei II asupra secreției de renină determină o creștere a activității reninei plasmatice. Activitatea ECA plasmatice este redusă cu 53,4% și 74,4% la 24 de ore după administrarea unor doze unice pe cale orală de 30 mg și, respectiv, 60 mg zofenopril calcic.

Inhibarea ECA determină o activitate crescută a sistemului kalikrein-kinină circulant și local, care contribuie la vasodilatație periferică prin activarea sistemului prostaglandinelor. Este posibil ca acest mecanism să fie implicat în efectul hipotensor al zofenoprilului calcic și este responsabil pentru apariția anumitor reacții adverse.

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea zofenoprilului calcic determină o reducere comparabilă a tensiunii arteriale în clino- și ortostatism în aproximativ aceeași măsură, fără o creștere compensatorie a frecvenței cardiace. Rezistența vasculară sistemică medie tinde să scadă după administrarea Zomen.

Obținerea unei scăderi optime a tensiunii arteriale poate să dureze mai multe săptămâni de tratament la unii pacienți. Efectele antihipertensive se mențin în tratamentul de lungă durată.

Întreruperea bruscă a administrării nu a fost asociată cu o creștere rapidă a valorilor tensiunii arteriale. Nu există date în prezent privind efectele Zomen asupra morbidității și mortalității la pacienții hipertensivi.

Deși efectele antihipertensive au fost demonstrate la toate rasele, pacienții hipertensivi de rasă neagră (care aparțin, de obicei, unei populații hipertensive cu o activitate redusă a reninei) au în medie un răspuns mai redus la monoterapie cu inhibitori ECA decât pacienții aparținând altei rase decât cea neagră. Această diferență dispăre în cazul asocierii cu un diuretic.

Efectul clinic al utilizării precoce post-infarct miocardic a Zomen poate fi legat de mulți factori, cum sunt reducerea concentrațiilor plasmaticice de angiotensină II (limitând în acest mod procesul de remodelare ventriculară care poate avea o influență negativă asupra prognosticului vital al pacientului cu infarct) și creșterea concentrațiilor plasmaticice/tisulare ale unor substanțe vasodilatatoare (legate de sistemul prostaglandină-kinină).

A fost efectuat un studiu clinic randomizat, controlat placebo cu zofenopril la 1556 pacienți cu infarct miocardic anterior la care nu s-a administrat tratament trombolitic. Tratamentul a fost inițiat în primele 24 de ore și continuat timp de 6 săptămâni. Incidența criteriului final principal combinat de evaluare (insuficiență cardiacă severă și/sau deces la 6 săptămâni) a fost redusă la pacienții tratați cu zofenopril (zofenopril 7,1%, placebo 10,6%). Grupul tratat cu Zomen a avut o rată de supraviețuire mai mare după un an.

#### *Alte informații:*

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare efectuat cu telmisartan în monoterapie sau în asociere cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor de angiotensină II.

ONTARGET este un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor de angiotensină II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor de angiotensină II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care a utilizat criterii finale de evaluare în boala cardiovasculară și privind afectarea renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

## **5.2. Proprietăți farmacocinetice**

Zofenoprilul calcic este un promedicament în timp ce inhibitorul activ este un compus sulfhidril liber, zofenoprilat, rezultat din hidroliza tioesterului.

#### *Absorbție*

Zofenoprilul calcic este rapid și complet absorbit după administrarea pe cale orală și suferă o conversie aproape completă la zofenoprilat, care atinge o concentrație plasmatică maximă după 1,5 ore de la administrarea unei doze de zofenopril calcic pe cale orală. Cinetica dozelor unice este liniară pentru doze cuprinse între 10 și 80 mg zofenopril calcic, iar după administrarea a 15-60 mg zofenopril calcic timp de 3 săptămâni nu a fost observat un efect de acumulare. Prezența alimentelor în tractul gastro-intestinal reduce viteza, dar nu și gradul de absorbție iar ariile de sub curba concentrațiilor plasmaticice în funcție de timp, ASC, pentru zofenoprilat sunt aproape identice în condiții de repaus alimentar și respectiv postprandial.

#### *Distribuție*

Aproximativ 88% din radioactivitatea circulantă măsurată *ex-vivo* după administrarea unei doze de zofenopril calcic radiomarcate este legată de proteinele plasmaticice, iar volumul de distribuție la starea de echilibru este de 96 litri.

#### *Metabolizare*

După administrarea unei doze marcate radioactiv de zofenopril calcic, în urina umană au fost identificați opt metaboliți, responsabili pentru 76% din radioactivitatea urinară. Metabolitul principal este zofenoprilatul (22%), care este apoi metabolizat pe mai multe căi, inclusiv glucuronoconjugare (17%), ciclizare și glucuronoconjugare (13%), cistein conjugare (9%) și S-metilarea grupului tiol (8%). Timpul de înjumătățire al zofenoprilat este de 5,5 ore, iar clearance-ul total în organism este de 1300 ml/min după administrarea orală de zofenopril calcic.

#### *Eliminare*

Zofenoprilatul marcat radioactiv administrat intravenos este eliminat pe cale renală (76%) și fecale (16%), în timp ce după administrarea orală a unei doze de zofenopril calcic marcat radioactiv, 69% din această doză este regăsită în urină iar 26% în fecale, ceea ce indică prezența unei căi duale de eliminare (renală și hepatică).

#### *Farmacocinetica la pacienții vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici atunci când funcția renală este normală.

#### *Farmacocinetica la pacienții cu disfuncție renală*

Pe baza comparației parametrilor farmacocinetici cheie ai zofenoprilat măsurați după administrarea orală de zofenoprilat calcic radiomarcate, rata de eliminare a zofenoprilului din organism la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei > 45 și < 90 ml/min) este aceeași cu cea înregistrată la subiecții normali (clearance-ul creatininei > 90 ml/min).

La pacienții cu insuficiență renală moderată și severă (7 - 44 ml/min), rata de eliminare este redusă la aproximativ 50% din normal. Aceasta indică faptul că la acești pacienți trebuie administrată jumătate din doza uzuală pentru inițierea tratamentului cu Zomen.

La pacienții cu insuficiență renală severă aflați în program de hemodializă și dializă peritoneală, rata de eliminare este redusă la 25% din valoarea normală. Aceasta indică faptul că acești pacienți trebuie să primească un sfert din doza recomandată pentru inițierea tratamentului cu Zomen.

#### *Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată la care se administrează doze unice de zofenopril calcic radiomarcate, valorile  $C_{max}$  și  $T_{max}$  pentru zofenoprilat au fost similare celor observate la

subiecții sănătoși. Totuși, valorile ASC la pacienții cu ciroză hepatică au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât cele observate la subiecții sănătoși, indicând faptul că doza inițială cu Zomen la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată trebuie să fie jumătate din cea administrată pacienților cu funcție hepatică normală. Nu există date farmacocinetice referitoare la zofenopril și zofenoprilat la pacienții cu insuficiență hepatică severă, motiv pentru care zofenopril este contraindicat la acești pacienți.

### **5.3. Date preclinice de siguranță**

În studiile privind toxicitatea dozelor orale repetate, efectuate la trei specii de mamifere, majoritatea efectelor legate de tratament au fost cele uzual raportate pentru inhibitorii ECA. Aceste modificări au inclus o reducere a parametrilor eritrocitari, o creștere a ureii serice, o reducere a greutateii cordului și hiperplazia celulelor juxtaglomerulare, care au apărut la doze mult mai mari decât dozele maxime recomandate la om. Într-un studiu de toxicitate cu doze orale repetate efectuat la câini, la doze mari au apărut discrazii sanguine mediate imunologic, specifice pentru specie.

Într-un studiu de toxicitate cu doze orale repetate, cu durată de 1 an, la maimuțe, nu au fost înregistrate modificări semnificative ale activității enzimelor citocromului P450.

În studiile de toxicitate asupra reproducerii, zofenoprilul a determinat la descendenți, o reducere dependentă de doză a ratei de creștere, nefrotoxicitate și reducerea viabilității postnatale la doze de 90 și 270 mg/kg în generația F<sub>1</sub>. Tratamentul cu zofenopril în timpul sarcinii a determinat toxicitate fetală și de efecte asupra dezvoltării la descendenții de șobolan, precum și embrio- și fetotoxicitate la iepuri, dar numai la nivele de doze toxice pentru mame.

Studiile de toxicitate genetică au indicat că zofenopril nu are efecte mutagene sau clastogene.

Studiile de carcinogeneză efectuate la șoarece și șobolan nu au evidențiat nici o dovadă de potențial carcinogen. O incidență crescută a atrofiei testiculare a fost descrisă numai în studiul la șoarece, iar semnificația clinică a acesteia nu se cunoaște.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină

Lactoză monohidrat

Croscarmeloză sodică

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal

#### *Film*

Hipromeloză

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 400

Macrogol 6000

### **6.2. Incompatibilități**

Nu este cazul



### **6.3. Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4. Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

### **6.5. Natura și conținutul ambalajului**

*Zomen 7,5 mg*

Cutie cu 1 blister din PVC-PVdC/Al cu 7 comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din PVC-PVdC/Al cu 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate

*Zomen 30 mg*

Cutie cu 1 blister din PVC-PVdC/Al cu 7 comprimate filmate

Cutie cu 1 blister din PVC-PVdC/Al cu 14 comprimate filmate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 14 comprimate filmate

Cutie cu 4 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 15 comprimate filmate

### **6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue De La Gare, L-1611 Luxembourg, Luxemburg

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

*Zomen 7,5 mg*

1610/2009/01-02-03

*Zomen 30 mg*

1611/2009/01-02-03-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Aprilie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie, 2021