

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOPROTEC 15 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Zofenopril kalsiyum (14,3 mg zofenoprile eşdeğer) 15 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat 34,7 mg
(sığır sütü kaynaklıdır)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz, oblong çentikli film tabletler. Tablet eşit dozlara bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Hipertansiyon

ZOPROTEC hafif ve orta derecede esansiyel hipertansiyon tedavisinde endikedir.

Akut miyokard enfarktüsü

ZOPROTEC hemodinamik olarak stabil ve trombolitik tedavi almamış kalp yetmezliği belirti ve semptomları olan ya da olmayan akut miyokard enfarktüslü hastaların ilk 24 saat içinde başlatılan tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Hipertansiyon

Dozlama titrasyonuna gereksinim olup olmadığı, bir sonraki dozdan önce kan basıncının ölçülmesiyle saptanır. Doz dört haftalık bir aradan sonra artırılmalıdır.

Hacim veya tuz depleasyonu olmayan hastalar:

Tedaviye günde bir kez 15 mg ile başlanmalı ve optimal kan basıncı kontrolü sağlanıncaya kadar yukarıya doğru titre edilmelidir.

Mutad etkin doz günde bir kez 30 mg'dır.

Maksimum doz, günde bir kez 60 mg'dır.

Yetersiz cevap alınan olgularda, diüretikler gibi diğer antihipertansif ilaçlar tedaviye eklenebilir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4, 4.5 ve 5.1).

Hacim veya tuz deplezyonundan şüphelenilen hastalar:

Yüksek risk taşıyan hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4) ilk doz hipotansiyonu oluşabilir. Tedaviye Angiotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) inhibitörleriyle başlamak tuz ve/veya hacim eksikliklerinin düzeltilmesini, ADE verilmesinden iki veya üç gün önce varsa diüretik tedavisinin kesilmesini ve günde 15 mg'lık bir dozla başlanmasını gerektirir. Bu mümkün değilse, başlangıç dozu 7,5 mg olmalıdır.

Şiddetli akut hipotansiyon için yüksek risk taşıyan hastalar, ilk dozun uygulanmasından sonra maksimum etki elde edilinceye kadar ve ADE inhibitörü ve/veya diüretik dozunun arttırıldığı zamanlarda, tercihen hastanede yakından monitorize edilmelidir. Bu aynı zamanda, aşırı hipotansiyonun miyokard infarktüsü veya serebrovasküler olaylarla sonuçlanabilecek, angina pectorisli veya serebrovasküler hastalığı olanlar için de geçerlidir.

Akut Miyokard enfarktüsü

ZOPROTEC ile tedaviye, akut miyokard enfarktüsü semptomlarının başlamasından sonra 24 saat içerisinde başlanmalı ve altı hafta devam edilmelidir.

Pozoloji aşağıdaki gibi olmalıdır:

1. ve 2. gün: 12 saatte bir 7,5 mg
3. ve 4. gün: 12 saatte bir 15 mg
5. gün ve sonrası: 12 saatte bir 30 mg

Düşük sistolik kan basıncı durumunda (≤ 120 mmHg) tedavi başlangıcında veya ilk miyokard enfarktüsü takip eden ilk üç gün, günlük doz azaltılmalıdır. Hipotansiyon durumunda (≤ 100 mmHg), tedaviye daha önce tolere edilen doz ile devam edilebilir. Şiddetli hipotansiyon durumunda (en az bir saat arayla yapılan iki arka arkaya yapılan ölçümde sistolik kan basıncının 90mmHg'den düşük olduğu durum), ZOPROTEC'e devam edilmemelidir.

6 haftalık tedaviden sonra hastalar tekrar değerlendirilmelidir ve sol ventriküler disfonksiyonu veya kalp yetmezliği belirtileri olmayan hastalarda devam edilmemelidir. Eğer bu belirtiler varsa, tedaviye uzun süre devam edilmelidir.

Hastalar, eğer gerekiyorsa, nitratlar, aspirin veya β -blokörler gibi standart bir tedaviyi de almalıdırlar.

Uygulama şekli:

ZOPROTEC yemeklerden önce, sonra veya yemeklerle birlikte alınabilir. Dozlama hastanın terapötik cevabına göre titre edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren hipertansif hastalarda dozlama:

Hafif böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi > 45 ml/dak.) olan hipertansif hastalarda, normal böbrek fonksiyonları olan hastalarla aynı doz seviyesinde ve günde bir kez ZOPROTEC kullanılabilir.

Orta ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi < 45 ml/dak.) ZOPROTEC'in terapötik dozunun yarısı verilmelidir; günde bir kez dozlama rejimi değişiklik gerektirmez.

Diyalize devam eden hipertansif hastalarda ZOPROTEC'in başlangıç dozu ve dozlam şekli normal böbrek fonksiyonlu hastalar için kullanılan dozun ¼'ü olmalıdır.

Son klinik gözlemler, yüksek-akışlı diyaliz membranlı hemodiyaliz sırasında veya LDL aferezisi sırasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yüksek anafilaktoid-benzeri reaksiyon insidansı olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği olan ve diyalize giren akut miyokard enfarktüsli hastalarda dozlama:

Böbrek yetmezliği olan ve diyalizli miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır. Bu nedenle, ZOPROTEC bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hipertansif hastalarda, ZOPROTEC'in başlangıç dozu normal hepatik fonksiyonlu hastaların dozunun yarısıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hipertansif hastalarda ZOPROTEC kontrendikedir.

Karaciğer bozukluğu olan miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle, ZOPROTEC bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaş altı adolesanlarda ZOPROTEC'in güvenli veya etkin kullanımı saptanmamıştır. Dolayısıyla çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon (65 yaş üstü):

Normal kreatinin klerensine sahip hipertansif yaşlılarda dozlam ayarlamasına gerek yoktur.

Kreatinin klerensi düşük (< 45 ml/dak.) olan hipertansif yaşlılarda günlük dozun yarısı önerilmektedir.

Kreatinin klerensini aşağıdaki formüle göre hesaplamak mümkündür:

$$\text{Kreatinin Klerensi (ml/dak.)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{\text{Serum Kre. (mg/dl)} \times 72}$$

Yukarıdaki yöntem erkekler için kreatinin klerensini verir. Kadınlar için elde edilen değer 0,85 ile çarpılmalıdır.

75 yaşından büyük miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Zofenopril kalsiyum veya diğer ADE inhibitörlerine ya da Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık
- Daha önce ADE inhibitörü tedavisine bağlı anjionörotik ödem hikayesi
- Sakubitril/valsartan tedavisi ile eş zamanlı kullanımı kontrendikedir. Sakubitril/valsartan tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar ZOPROTEC tedavisine başlanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).
- Kalıtsal/idiyopatik anjionörotik ödem
- Şiddetli karaciğer yetmezliği
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).
- Etkin olarak kontrasepsiyon uygulayanlar dışındaki doğurgan dönemdeki kadınlarda
- Bilateral renal arter stenozu veya tek böbreklerde unilateral renal arter stenozu
- ZOPROTEC ile aliskirenin beraber kullanımı diyabetes mellitus veya böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dak/1,73 m²) olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon:

Semptomatik hipotansiyon komplike olmayan hipertansif hastalarda ender görülmesine rağmen, diğer ADE inhibitörlerinde olduğu gibi, ZOPROTEC özellikle ilk dozdan sonra kan basıncında belirgin bir düşmeye sebep olabilir.

Bu durumun diüretik tedavisi, diyetle tuz alımı kısıtlaması, diyaliz, diyare veya kusma gibi nedenlerle hacim ve elektrolit kaybına uğramış hastalarda ya da şiddetli renin bağımlı hipertansiyon hastalarında meydana gelme olasılığı fazladır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Semptomatik hipotansiyon, böbrek yetmezliğinin eşlik ettiği veya etmediği kalp yetmezliği olan hastalarda gözlenmiştir. Özellikle şiddetli derecede kalp yetmezliği sebebiyle yüksek dozda kıvrım diüretiği kullanan hastalarda, ya da hiponatremi veya fonksiyonel böbrek yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Semptomatik hipotansiyon riski artan hastalarda, tedaviye tercihen hastane şartlarında, yakın tıbbi gözetim altında, düşük dozlarla ve doz ayarlamasını çok dikkatli yaparak başlanmalıdır.

Mümkünse, ZOPROTEC tedavisine başlandığında diüretik tedavisi geçici olarak kesilmelidir. Aynı durum, aşırı hipotansiyonun miyokard infarktüsü veya serebrovasküler

olayla sonuçlanabilecek angina pectoris veya serebrovasküler hastalığı olan hastalar için de geçerlidir.

Hipotansiyon gelişirse, hasta sırtüstü yatırılmalıdır. İntravenöz normal serum fizyolojik ile hacim tamamlaması gerekebilir. İlk dozdan sonra hipotansiyonun oluşması, etkin müdahaleden sonra dikkatli doz ayarlaması gerekliliğini ortadan kaldırmaz.

Normal ya da düşük kan basıncı kalp yetmezliği olan bazı hastalarda ZOPROTEC ile sistemik kan basıncında ilave bir düşüş olabilir. Bu etki öngörülebilirdir ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Eğer hipotansiyon semptomatik hale gelirse, ZOPROTEC dozunun düşürülmesi ya da tedavinin kesilmesi gerekebilir.

Akut miyokard enfarktüsünde hipotansiyon:

Bir vasodilatör ile tedaviden sonra eğer ilave şiddetli hemodinamik depresyon riski varsa, akut miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC ile tedaviye başlanmamalıdır. Bunlar sistolik kan basıncı 100 mmHg'nın altında ya da kardiyojenik şok olan hastalardır. Akut miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC tedavisi şiddetli hipotansiyona sebep olabilir. Devamlı hipotansiyon durumunda (1 saatten fazla bir süre sistolik kan basıncı <90 mmHg) ZOPROTEC kesilmelidir. Akut miyokard enfarktüs sonrasında şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda ZOPROTEC sadece eğer hasta hemodinamik olarak stabil ise uygulanmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan miyokard enfarktüsülü hastalar

Hepatik bozukluklu olan miyokard enfarktüsülü hastalarda ZOPROTEC'in etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle, ZOPROTEC bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Yaşlılar:

ZOPROTEC, 75 yaş ve üzeri miyokard enfarktüsülü hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Renovasküler hipertansiyonlu hastalar:

Renovasküler hipertansiyonlu ve önceden varolan bilateral renal arter stenozu veya tek böbreklilerde tek böbreğe giden arterde stenozu olan hastaların ADE inhibitörleriyle tedavisi sırasında şiddetli hipotansiyon ve renal yetmezlik riskinde artma vardır. Diüretiklerle tedavi yardımcı bir faktör olabilir. Unilateral renal arter stenozu olan hastalarda bile serum kreatininde hafif bir değişiklik renal fonksiyon kaybı oluşabilir. Çok gerekli olduğu düşünülürse, ZOPROTEC ile tedaviye hastanede, yakın tıbbi gözetim altında, küçük dozlarla ve dikkatli doz titrasyonu ile başlamalıdır. ZOPROTEC ile tedaviye başlandığında diüretik tedavisine geçici olarak ara verilmeli ve renal fonksiyonlar tedavinin ilk birkaç haftasında yakından izlenmelidir.

Renal yetmezliği olan hastalar:

Azaltılmış dozlara gereksinim duyduklarından renal yetmezliği olan hastalarda ZOPROTEC dikkatli kullanılmalıdır. Uygun görüldüğü sürece tedavi sırasında böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. ADE inhibitörlerine bağlı renal yetmezlik başlıca şiddetli kalp yetmezliği veya renal arter stenozu dahil, altta yatan böbrek hastalığı bulunan hastalar için bildirilmiştir. Önceden belirgin bir böbrek hastalığı olmayan bazı

hastalarda, özellikle birlikte diüretik uygulandığında, kan üre ve kreatinin konsantrasyonlarında artış olmuştur. ADE inhibitörünün dozunu azaltma ve/veya diüretigin kesilmesi gerekebilir. Tedavinin ilk birkaç haftasında renal fonksiyonların yakından izlenmesi önerilmektedir.

Renal bozukluklu miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Dolayısıyla renal bozukluk (serum kreatinin $\geq 2,1$ mg/dl ve proteinüri ≥ 500 mg/gün) varlığında ZOPROTEC kullanılmamalıdır.

Diyalize giren hastalar:

Yüksek-akışlı (high-flux) poliakrilonitril membranlar (AN 69 gibi) kullanılarak diyaliz yapılan ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, hemodiyaliz uygulamasının ilk bir iki dakikası içinde yüzde şişme, flushing, hipotansiyon ve dispne gibi anaflaktoid reaksiyonlar yaşanabilir. Bu gibi hastalarda alternatif membranlar ve alternatif bir antihipertansif ilaç kullanılması önerilir.

Hemodiyaliz uygulanan miyokard enfarktüsli hastalarda ZOPROTEC'in etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır, bu sebeple bu hastalarda kullanılmamalıdır.

LDL aferezisinde olan hastalar:

Dekstran sülfatla LDL aferezi uygulanan ve ADE inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda, yüksek-akışlı (high-flux) membranlarla hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülenlere benzer anaflaktoid reaksiyonlar yaşanabilir (yukarıya bakınız). Bu hastalarda başka bir sınıf antihipertansif ilacın kullanılması önerilir.

Desensitizasyon sırasında veya böcek sokmasından sonra anaflaktik reaksiyonlar:

Nadiren, desensitizasyon sırasında (hymenoptera venom gibi) ya da böcek ısırıkları sonrasında ADE inhibitörü kullanan hastalarda yaşamı tehdit edici boyutta anaflaktik reaksiyonlar yaşadıkları görülmüştür. Aynı hastalarda, bu reaksiyonlardan, her desensitizasyondan önce ADE inhibitörü tedavisini geçici olarak durdurmak suretiyle sakınılabılır, ancak ilaç dikkatsizce tekrar uygulandığı takdirde bu reaksiyonlar tekrar yaşanmıştır. Bu nedenle, bu tür desensitizasyon süreçleri uygulanan ve ADE inhibitörüyle tedavi gören hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Böbrek transplantasyonu:

Yakın zamanda böbrek transplantasyonu geçirmiş hastalarda ZOPROTEC kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim yoktur.

Primer aldosteronizm:

Primer aldosteronizm hastaları genellikle renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu yoluyla etkili olan antihipertansif ilaçlara cevap vermezler. Dolayısıyla ZOPROTEC kullanılması önerilmez.

Hipersensitivite / Anjiyoödem:

ADE inhibitörü ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla tedavinin ilk haftalarında görülmek üzere yüz, kollar-bacaklar, dudaklar, mukoz membranlar, dil, glotis ve/veya

larinksde anjiyoödem oluşabilir. Bununla birlikte nadir vakalarda bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüyle uzun süre tedavi sonrasında ağır anjiyoödem gelişebilir. ADE inhibitörleriyle tedavi derhal kesilmeli ve başka bir sınıf antihipertansif ürünle değiştirilmelidir.

Dil, glotis ve larinksi tutan bir anjiyoödem ölümcül olabilir. Hemen verilecek 1:1000'lik subkutan adrenalin çözeltisi (0,3–0,5 ml) ya da yavaş intravenöz adrenalin 1 mg/ml (tarif edildiği gibi seyreltilmeli), EKG ve kan basıncının sıkı takibi ve gerekirse daha fazlasından oluşan acil tedavi sağlanmalıdır. Hasta, hastaneye yatırılmalı, en az 12–24 saat takip edilmeli ve belirtiler tamamıyla kaybolana kadar taburcu edilmemelidir.

Solunum sıkıntısı olmaksızın sadece dilde şişme olduğu durumlarda bile, antihistamin ve kortikosteroidler ile tedavi yeterli olmayabilir, bu nedenle hastaların takip edilmesi gerekir.

ADE inhibitörleri siyah hastalarda beyazlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme sebep olur.

ADE inhibitörü tedavisiyle ilgisi olmayan, anjiyoödem hikayesi olan hastalarda bir ADE inhibitörü aldıklarında anjiyoödem riski artabilir (Bkz. Bölüm 4.3).

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artırabileceğinden kontrendikedir. ZOPROTEC tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar sakubitril/valsartan tedavisine başlanılmamalıdır. Sakubitril/valsartan tedavisinin son doz alımının üzerinden 36 saat geçene kadar ZOPROTEC tedavisine başlanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile birlikte kullanımı anjiyoödem riskinin artmasına sebep olabilir (örn. solunum fonksiyon bozukluğu ile veya solunum fonksiyon bozukluğu olmaksızın havayollarının veya dilin şişmesi) (Bkz. Bölüm 4.5). ADE inhibitörü kullanan hastalarda rasekadotril, mTOR inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin başlatılırken dikkatli olunmalıdır.

Öksürük:

ZOPROTEC tedavisi sırasında, ZOPROTEC'in kesilmesiyle kaybolan, kuru ve üretken olmayan bir öksürük oluşabilir. ADE inhibitörüne bağlı öksürük, ayrı bir öksürük tanısı olarak dikkate alınmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Nadiren, ADE inhibitörleri kolestatik sarılıkla başlayıp fulminan hepatik nekroza ve (bazen) ölüme giden bir sendroma yol açabilirler. Bu sendromun mekanizması anlaşılamamıştır. ADE inhibitörü almakta olan hastalarda sarılık ya da karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme olduğu zaman ADE inhibitörü kesilmeli ve uygun tıbbi takip yapılmalıdır.

Serum potasyum:

ADE inhibitörleri, aldosteron salınımını inhibe ettikleri için hiperkalemiye neden olabilir. Bu etki, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda genellikle anlamlı değildir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve/veya potasyum suplemanları (tuz katkıları dahil), potasyum tutucu diüretikler, heparin, trimetoprim veya ko-trimoksazol olarak da bilinen trimetoprim/sülfametoksazol ve özellikle aldosteron antagonistleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri alan hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler ve anjiyotensin reseptör blokerleri, ADE inhibitörleri alan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve serum potasyum ile böbrek fonksiyonları izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) ikili blokajı:

ADE-inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması durumunda hipotansiyon, senkop, hiperkalemi riskinin arttığı ve böbrek fonksiyonunun azaldığına (akut böbrek yetmezliği dahil) dair kanıtlar bulunmaktadır. RAAS'ın dual blokajına yol açtığından ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin birlikte kullanılması önerilmez. (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.1). Eğer dual blokaj tedavisi mutlaka gerekli görülürse sadece uzman gözetimi altında yapılmalı ve böbrek fonksiyonu, elektrolitler ve kan basıncı yakından sık sık takip edilmelidir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda ADE-inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri birlikte kullanılmamalıdır.

Cerrahi girişim/Anestezi:

ADE inhibitörleri, genel cerrahi girişimler veya anestezi sırasında hastalarda hipotansiyon veya hatta hipotansif şoka yol açabilirler. ADE inhibitörlerini kesmek mümkün değilse, intravasküler ve plazma hacimleri dikkatlice izlenmelidir.

Aortik ve mitral valf stenozu/Hipertrofik kardiyomiyopati

Mitral valf stenozu ve sol ventriküler çıkış yolu obstrüksiyonu olan hastalarda ADE inhibitörleri dikkatli kullanılmalıdır.

Nötropeni/Agranülositoz:

ADE inhibitörü kullanan hastalarda nötropeni/agranülositoz, trombositopeni ve anemi bildirilmiştir. Nötropeni riski doz ve tip bağımlı gibi gözükmemektedir ve hastanın klinik durumuyla ilgilidir. Komplike olmayan hastalarda ender olarak görülür, fakat bir dereceye kadar renal bozukluğu olan hastalarda, özellikle kollajen damar hastalığı (örn. Sistemik lupus eritematosus, skleroderma) ve immünosupresif ajanlarla tedavi, allopurinol ya da prokainamidle tedavi veya bu komplike faktörlerin bileşimiyle birlikte görülebilir. Bu hastaların bir kısmında bazen yoğun antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ciddi enfeksiyonlar gelişmiştir.

Bu tip hastalarda zofenopril kullanılırsa, tedaviden önce, zofenopril tedavisinin ilk 3 ayı boyunca 2 haftada bir ve ondan sonra da periyodik olarak akyuvar sayımı yapılması önerilir. Lökosit sayımının yapılması gerektiğinde, tüm hastalara tedavi süresince herhangi bir enfeksiyon belirtisi gördüklerinde (örn. boğaz ağrısı, ateş) bildirmeleri söylenmelidir. Nötropeni (nötrofil sayısı $1000/\text{mm}^3$ 'ten az) tespit edilir ya da

şüphelenilirse zofenopril ve eş zamanlı diğer ilaçlar (Bkz. Bölüm 4.5) bırakılmalıdır. Nötropeni, ADE inhibitörünün kesilmesiyle düzelir.

Sedef hastalığı:

ADE inhibitörleri sedef hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Proteinüri:

Proteinüri özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya nispeten yüksek dozda ADE inhibitörü kullanan hastalarda oluşabilmektedir. Önceden böbrek hastalığı olan hastalarda tedaviden önce ve daha sonra da periyodik olarak idrarda protein ölçümü (sabah ilk idrarda dip-stick ile) yapılmalıdır.

Diyabetik hastalar:

Bir ADE inhibitörüyle tedavinin ilk ayı boyunca, daha önceden oral antidiyabetik ürünler ya da insülinle tedavi edilmiş olan diyabetik hastalarda glisemi düzeyleri yakından takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Lityum:

Lityum ve ZOPROTEC kombinasyonu genellikle önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Etnik farklılıklar:

Diğer anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinde olduğu gibi, zofenopril siyah ırkta kan basıncını düşürmede, siyah olmayanlara göre daha az etkili olabilir.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim siyah hastalarda siyah olmayanlara göre daha yüksek oranda anjiyoödeme sebep olur.

Gebelik:

Gebelik sırasında ADE inhibitörlerinin kullanımı başlatılmamalıdır. ADE inhibitörü tedavisinin devamı gerekli olduğu düşünülmeyince, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımında kanıtlanmış bir güvenlik profili bulunan alternatif anti-hipertansif tedavilere yönlendirilmelidir. Gebelik tanısı konduğunda, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmelidir ve eğer uygun ise alternatif bir tedaviye başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6).

Diğer:

Bu tıbbi ürün laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Anjiyoödem riskini artıran ilaçlar:

ADE inhibitörlerinin sakubitril/valsartan ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskini artıracığından kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

ADE inhibitörlerinin rasekadotril, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri (örn. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ve vildagliptin ile eş zamanlı kullanımı anjiyoödem riskinin artmasına neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Eş zamanlı kullanımı önerilmeyen kombinasyonlar:

Potasyum tutucu diüretikler, potasyum suplemanları, potasyum içeren tuz katkıları veya serum potasyumunu artıran diğer ajanlar: Serum potasyum genellikle normal sınırlar içerisinde kalmasına rağmen, zofenopril ile tedavi edilen bazı hastalarda hiperkalemi oluşabilir. Potasyum tutucu diüretikler (spironolakton, triamteren ya da amilorid gibi), potasyum suplemanları, ya da potasyum içeren tuz katkıları serum potasyumunda belirgin artışa yol açabilirler. Trimetoprimin, amilorid gibi potasyum tutucu diüretik benzeri davrandığı bilindiğinden, Zofenopril, trimetoprim ve ko-trimoksazol (trimetoprim/sülfametoksazol) gibi serum potasyumu artıran diğer ajanları ile birlikte uygulanması durumunda ayrıca dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle, zofenoprilin yukarıda belirtilen ilaçlar ile kombinasyonu tavsiye edilmez. Eş zamanlı kullanım endike ise, dikkatle ve serum potasyumu sık sık izlenerek kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokörleri veya aliskiren: Klinik çalışma verileri, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS), ADE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri ya da aliskirenin kombine kullanımıyla ikili blokajının, tekli RASS etkili ajanın kullanımına kıyasla daha yüksek sıklıkta hipotansiyon, hiperkalemi ve böbrek fonksiyonunda azalma (akut böbrek yetmezliği dahil) gibi advers olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.1).

Eş zamanlı kullanımı dikkat gerektirenler:

Diüretikler (tiyazid ya da kıvrım diüretikleri): Zofenopril ile tedaviye başlanırken yüksek doz diüretiklerle önceden yapılan tedavi hacim kaybı ve hipotansiyon riski ile sonuçlanabilir (Bkz. Bölüm 4.4). Hipotansif etkiler diüretiğin kesilmesiyle, hacim veya tuz alımının artırılmasıyla ya da tedaviye düşük dozda zofenopril ile başlanarak azaltılabilir.

Lityum: Lityumun ADE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanımında serum lityum konsantrasyonlarında reverzible artış ve toksisite rapor edilmiştir. Tiyazid diüretiklerinin eş zamanlı kullanımı lityum toksisitesi riskini arttırabilir ve ADE inhibitörleriyle zaten artmış olan lityum toksisitesi riski daha da artabilir. Bu nedenle, ZOPROTEC lityum ile birlikte önerilmez ve eğer birlikte kullanım mutlaka gerekliyse serum lityum düzeylerinin dikkatlice takibi yapılmalıdır.

Altın: Enjektabl altın (örneğin sodyum aurothiomalat) uygulamasını takiben nitritoid reaksiyonları (flushing, bulantı, sersemlik gibi vasodilatasyon semptomları ve çok şiddetli olabilen hipotansiyon) ADE inhibitörü tedavisi alan hastalarda daha sık rapor edilmiştir.

Anestezik tıbbi ürünler: ADE inhibitörleri bazı anestezik tıbbi ürünlerin hipotansif etkilerini arttırabilir.

Narkotik ilaçlar/Trisiklik antidepresanlar/Antipsikotikler/Barbitüratlar: Postural hipotansiyon oluşabilir.

Diğer antihipertansif maddeler (ör. beta blokörler, alfa blokörler, kalsiyum antagonistleri): İlave hipotansif etki ya da hipotansif etkide güçlenme olabilir. Nitrogliserin veya diğer nitratlarla ya da diğer vazodilatörlerle tedavide dikkatli olunmalıdır.

Simetidin: Hipotansif etki riskini arttırabilir.

Siklosporin: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri siklosporin ile birlikte kullanıldığında, hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyumun izlenmesi tavsiye edilir.

Heparin: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri heparin ile birlikte kullanıldığında, hiperkalemi oluşabilir. Serum potasyumun izlenmesi tavsiye edilir.

Allopurinol, sitostatik ya da immünosüpresif ajanlar, sistemik kortikosteroidler, prokainamid: Eş zamanlı olarak ADE inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında aşırı duyarlılık reaksiyonları riskinde artış olur. ADE inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım lökopeni riskinde artışa yol açabilir.

Antidiyabetikler: Nadiren ADE inhibitörleri diyabetiklerde, insülin ve sülfonilüreler gibi oral antidiyabetiklerin glukoz düşürücü etkilerini güçlendirebilmektedirler. Böyle durumlarda ADE inhibitörleriyle tedavi süresince, antidiyabetiğin dozunu azaltmak gerekli olabilir.

Yüksek-akışlı diyaliz membranlarıyla hemodiyaliz: ADE inhibitörleri birlikte kullanıldığında, anaflaktoid reaksiyon riski artar.

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar ($ASA \geq 3$ g/gün dahil): Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanımı ADE inhibitörleri ve diüretiklerin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Ayrıca NSAİİ'ler ve ADE inhibitörlerinin, böbrek fonksiyonunu azaltabilirken, serum potasyumundaki artış üzerinde ek bir etki yaptıkları belirtilmiştir. Bu etkiler prensip olarak geri dönüşlüdür ve özellikle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda ortaya çıkarlar. Nadiren, özellikle yaşlılar ve dehidrate olanlar gibi anormal böbrek fonksiyonları olan hastalarda akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Antiasitler: ADE inhibitörlerinin biyoyararlanımını azaltır.

Sempatomimetikler: ADE inhibitörlerinin antihipertansif etkilerini azaltabilir. Arzu edilen etkinin sağlandığını kesinleştirmek için hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Yiyecekler: Zofenopril kalsiyumun emiliminin miktarını değil ama hızını azaltabilirler.

İlave bilgiler: Zofenoprilin, CYP enzimleriyle metabolize olan diğer etkin maddelerle etkileşimine ait doğrudan klinik veri mevcut değildir. Bununla birlikte, Zofenopril ile yapılan *in vitro* metabolik çalışmalar, zofenoprilin CYP enzimleriyle metabolize olan aktif maddelerle potansiyel etkileşimi olmadığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ait etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: İlk trimester için D'dir. İkinci ve üçüncü trimester için X'tir.

Çocuk Doğurma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik planlandığı veya meydana geldiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi derhal kesilmeli ve mümkün olduğunca hızlı bir şekilde alternatif bir tedaviye geçilmelidir.

Gebelik dönemi

Gebeliğin ilk üç ayında ADE inhibitörlerinin kullanımı önerilmez (Bkz Bölüm 4.4). Gebeliğin ikinci ve üçüncü üç ayında ADE inhibitörlerinin kullanımı kontrendikedir (Bkz Bölüm 4.3 ve 4.4).

ADE inhibitörü tedavisi devamının gerekli olduğu düşünülmedikçe, gebeliği düşünen hastalar, gebelikte kullanımda kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip alternatif antihipertansif tedavilere geçirilmelidir. Gebelik teşhis edildiğinde, ADE inhibitörleri ile tedavi hemen kesilmeli ve uygun olduğu durumlarda alternatif bir tedaviye başlanmalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimestrinde ADE inhibitörleriyle tedavinin insan fetotoksitesine (böbrek fonksiyonu yetmezliği, oligohidramnios ve kafatası kemikleşmesinde gecikme) ve neonatal toksisiteye (böbrek yetmezliği, hipotansiyon, hiperkalemi) sebep olduğu bilinmektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebeliğin ikinci trimestrinde ADE inhibitörlerine maruz kalınmışsa, böbrek fonksiyonlarının ve kafatasının ultrasonla kontrolü önerilir. Anneleri ADE inhibitörleri alan bebekler hipotansiyon açısından yakın takibe alınmalıdır (Bkz Bölüm 4.3 ve 4.4).

Laktasyon dönemi

Emzirme süresince ZOPROTEC kullanımı ile ilgili bilgi bulunmadığından, ZOPROTEC önerilmemektedir ve emzirme boyunca özellikle yenidoğan ya da preterm bebek emziriliyorsa güvenlik profilinin daha iyi olduğu ispatlanmış bir alternatif tedavi tercih edilmelidir.

Üreme Yeteneği/ Fertilite

ZOPROTEC'in üreme yeteneği/fertilite üzerine bilinen bir etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ZOPROTEC'in araç ve makine kullanma becerisi üzerindeki etkileri ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Araç ya da makine kullanırken duruma göre uyuklama, baş dönmesi ya da yorgunluk görülebileceği hatırlanmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki tablo, klinik araştırmalarda rapor edilen, ZOPROTEC ile tedavi edilen hastalarda görülen tüm istenmeyen etkileri gösterir. Bu yan etkiler, vücut sistemine göre sıralanmışlardır ve görülme sıklıkları şu kurala göre gruplandırılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle saptanamıyor)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Palpitasyon

Vasküler hastalıklar

Seyrek: Hipotansiyon (Bkz. Bölüm 4.4), senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Raş

Seyrek: Anjiyoödem, kaşıntı, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kas krampları

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Yaygın olmayan: Asteni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Hiperkalemi (Bkz. Bölüm 4.4, 4.5)

Aşağıdaki istenmeyen etkiler ADE inhibitörleri tedavisiyle ilgili olarak gözlenmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Az sayıda hastada, agranülositoz ve pansitopeni olabilir.

Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemi bildirilmiştir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok seyrek: Hipoglisemi

Endokrin hastalıkları:

Bilinmiyor: Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu

Psikiyatrik hastalıklar

Seyrek: Depresyon, ruh hali değişiklikleri, uyku, konfüzyonel durum

Sinir sistemi hastalıkları

Nadiren parestezi, tat duyusunda değişiklikler, denge bozukluğu

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıklar

ADE inhibitörleri için, hipotansiyonla bağlantılı olarak taşikardi, aritmi, angina pectoris, miyokard infarktüs vakaları bildirilmiştir.

Vasküler hastalıklar

Tedaviye başlanmasından ya da artırılmasından sonra ağır hipotansiyon görülmüştür. Bu özellikle belirli risk gruplarında olur (Bkz. Bölüm 4.4). Hipotansiyona bağlı olarak baş dönmesi, güçsüzlük hissi, görme bozukluğu gibi semptomlar görülebilir.

Seyrek: Yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek: Dispne, sinüzit, rinit, glossit, bronşit ve bronkospazm bildirilmiştir. ADE inhibitörleri küçük sayıda hastada yüz ve orofarengeal dokuları kapsayan anjiyonörotik ödem. Münferit vakalarda üst solunum yollarını tutan anjiyonörotik ödem, ölümcül hava yolu obstrüksiyonlarına neden olmuştur.

Gastrointestinal hastalıkları

Nadiren abdominal ağrı, diyare, konstipasyon ve ağız kuruluğu görülebilir.

ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak pankreatit ve ileus vakaları tanımlamıştır.

Çok seyrek olarak ince bağırsak anjiyoödem

Hepato-bilier hastalıklar

ADE inhibitörleri ile bağlantılı olarak kolestatik sarılık ve hepatit vakaları tanımlamıştır.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Nadiren eritema multiform, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermik nekroliz, sedef benzeri bulgular, alopesi gibi alerjik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları oluşabilir. Bu duruma ateş, kas ağrısı, eklem ağrısı, eozinofili ve/veya artmış ANA titreleri eşlik edebilir.

Seyrek: Terlemede artış görülür.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Nadiren kas ağrısı görülebilir.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Böbrek yetmezliği oluşabilir ya da şiddetlenebilir. Akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Seyrek: Miksiyon bozuklukları görülür.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Seyrek: Eretil fonksiyon bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Periferik ödem ve göğüs ağrısı

Araştırmalar

Özellikle böbrek yetmezliği, ağır kalp yetmezliği ve renovasküler hipertansiyon varlığında, ilacın kesilmesiyle reversible olan kan üre ve plazma kreatininde artışlar görülebilir. Birkaç hastada hemoglobin, hemotokrit, trombosit ve beyaz kan hücrelerinin sayısında düşüş rapor edilmiştir.

Karaciğer enzimleri ve bilirubin serum düzeylerinin yükselmesi de bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı doz semptomları şiddetli hipotansiyon, şok, stupor, bradikardi, elektrolit bozuklukları ve böbrek yetmezliğidir.

Aşırı bir dozdan sonra, hastalar, tercihan yoğun bakım ünitesinde, yakın gözlem altında tutulmalıdır. Serum elektrolitleri ve kreatinini sık sık monitöre edilmelidir. Terapötik önlemler semptomların tabiatı ve şiddetine bağlıdır. Eğer ilaç yakında alınmışsa gastrik lavaj, adsorban ve sodyum sülfat uygulaması gibi emilimi engelleyecek olan önlemler uygulanabilir. Eğer hipotansiyon oluşursa, hasta şok pozisyonuna getirilmeli ve hacim arttırıcılarının dikkatli kullanımı ve/veya angiotensin II tedavisi düşünülmelidir. Bradikardi veya aşırı vagal reaksiyonlar atropin uygulamasıyla tedavi edilmelidir. Bir pace-maker kullanımı düşünülebilir. ADE inhibitörleri dolaşımdan hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Yüksek-akışlı (high-flux) membranların kullanılmasından kaçınılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: ADE inhibitörü

ATC kodu: C09AA15

ZOPROTEC'in hipertansiyondaki ve miyokard enfarktüsündeki yararlı etkisi başlıca plazma renin-angiotensin aldosteron sisteminin baskılanmasının bir sonucudur. ADE'in inhibisyonu (zofenoprilatin arjinin tuzu için tavşan akciğerinde Ki 0,4 nM'dür) vazopresör aktivitenin azalması ve aldosteron salgılanmasının düşmesine yol açan plazma renin-angiotensin II azalmasıyla sonuçlanır. Her ne kadar sonraki azalma küçük ise de sodyum ve sıvı kaybıyla birlikte serum potasyum konsantrasyonunda küçük artışlar oluşabilir. Anjiyotensin II'nin renin sekresyonu üzerindeki negatif geri yüklemesinin kesilmesi plazma renin aktivitesinin artmasıyla sonuçlanır. Plazma ADE aktivitesi zofenopril kalsiyumun 30 mg tek oral dozunun uygulanmasından 24 saat sonra %53,4 azalmıştır.

ADE inhibisyonu, prostaglandin sistemini aktive ederek periferik vazodilatasyona katkıda bulunan, dolaşımdaki ve lokal kallikrein-kinin-sistemi aktivitesinin artmasıyla sonuçlanır. Zofenopril kalsiyumun hipotansif etkisine bu mekanizmanın katkıda bulunması ve bazı yan etkilerinden sorumlu olması olasıdır.

Hipertansiyonlu hastalara ZOPROTEC uygulaması, kalp hızında kompensatuar bir artış olmadan yatar durumdaki veya ayakta kan basıncının yaklaşık aynı miktarda azalmasıyla sonuçlanır. ZOPROTEC uygulamasından sonra ortalama sistemik vasküler direnç azalma eğilimine girer.

Bazı hastalarda optimal kan basıncı azalmasına ulaşılması bir kaç haftayı gerektirebilir. Antihipertansif etkiler, uzun süreli tedaviyle sürdürülebilir.

Tedavinin aniden kesilmesi kan basıncında ani bir yükselmeye yol açmaz. Şu anda ZOPROTEC'in hipertansif hastalardaki morbidite ve mortalite üzerindeki etkileri ile ilgili bir veri yoktur.

Her ne kadar çalışılan tüm ırklarda antihipertansif etki bulunmuşsa da siyah hipertansif hastalar (genellikle düşük-reninli hipertansif bir popülasyondur) ADE inhibitörü mono tedavisine siyah olmayan hastalara oranla daha küçük bir ortalama cevap vermektedir. Bir diüretik eklendiğinde bu fark ortadan kalkmaktadır.

Miyokard enfarktüsünü takiben ZOPROTEC'in erken kullanımından kaynaklanan klinik etki, angiotensin II'nin plazma düzeylerinin düşmesi (böylece infarkt hastasının prognozunu olumsuz olarak etkileyecek ventriküler remodelling prosesi sınırlanır) ve vazodilatör bileşiklerin (prostaglandinler-kinin sistemi) plazma/doku konsantrasyonlarında bir artış gibi çeşitli faktörlere bağlı olabilir.

Trombolitik tedavi görmemiş anterior miyokard enfarktüslü 1556 hastada Zofenopril'in randomize, plasebo-kontrollü klinik çalışması yapılmıştır. Tedavi 24 saat içerisinde

başlamış ve 6 hafta sürmüştür. Zofenopril ile tedavi görmüş hastalarda (zofenopril %7,1, plasebo %10,6) primer kombine dönüm-noktası (6 haftadaki şiddetli kalp yetmezliği ve/veya ölüm) azalmıştır. Sağkalım oranı ZOPROTEC grubunda bir yıla kadar artmıştır.

İki büyük randomize, kontrollü çalışma (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) ve VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bir ADE inhibitörünün bir anjiyotensin II reseptör blokeriyle kombine kullanımını incelemiştir.

ONTARGET çalışması, kardiyovasküler ya da serebrovasküler hastalık öyküsü olan ya da kanıtlanmış son organ hasarı ile birlikte seyreden tip 2 diabetes mellitus hastalarında yürütülmüştür. VA NEPHRON-D çalışması, tip 2 diabetes mellitus hastalığı olan ve diyabetik nefropatisi bulunan hastalarda yürütülmüştür.

Bu çalışmalar renal ve/veya kardiyovasküler sonlanımlar ve mortalite üzerinde anlamlı yarar göstermemiş, monoterapiyle kıyaslandığında hiperkalemi, akut böbrek hasarı ve/veya hipotansiyon riskinin arttığı gözlenmiştir. Benzer farmakodinamik özellikleri dikkate alındığında, bu sonuçlar diğer ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri için de anlamlıdır. Bu nedenle ADE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri diyabetik nefropati bulunan hastalarda birlikte kullanılmamalıdır.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) çalışması, kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler hastalık ya da her ikisi bulunan tip 2 diabetes mellitus hastalarında standart bir ADE inhibitörü ya da bir anjiyotensin II reseptör blokeri tedavisine aliskiren eklenmesinin yararını test etmek için tasarlanan bir çalışma olmuştur. Advers sonuç riskinde artış olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmıştır. Aliskiren grubunda, plasebo grubuna kıyasla, kardiyovasküler ölüm ve inme vakalarının her ikisi de sayısal olarak daha sık görülmüş ve ilgili advers olaylar ve ciddi advers olaylar (hiperkalemi, hipotansiyon ve renal disfonksiyon) aliskiren grubunda plasebo grubuna göre daha sık bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Aktif inhibitör, tiyo-ester hidrolizinden sonuçlanan serbest sülfidril bileşiği zofenoprilat olduğundan zofenopril kalsiyum bir ön-ilaçtır.

Emilim:

Zofenopril kalsiyum oral yoldan hızla ve tam olarak absorbe edilir ve hemen tamamen zofenoprilata dönüştürülür. Zofenoprilat, ZOPROTEC'in oral bir dozunu takiben 1,5 saat sonra pik kan düzeylerine ulaşır. Zofenopril kalsiyumun 10-80 mg doz aralığında tek doz kinetiği lineerdir ve 3 hafta boyunca 15-60 mg zofenopril kalsiyum uygulamasından sonra bir birikme oluşmamıştır. Gastrointestinal kanalda yiyecek bulunması absorpsiyon miktarını değil fakat hızı azaltır ve zofenoprilatın EAA'ları açlık ve tokluk durumlarında hemen hemen aynıdır.

Dağılım:

Zofenopril kalsiyumun radyoişaretli bir dozundan sonra ex-vivo olarak ölçülen dolaşımdaki radyoaktivitenin yaklaşık % 88'i plazma proteinlerine bağlıdır ve kararlı durum dağılım hacmi 96 litredir.

Biyotransformasyon:

Zofenopril kalsiyumun radyoişaretli bir dozundan sonra, insan idrarında idrar radyoaktivitesinin % 76'sına tekabül eden sekiz metabolit tanımlanmıştır. Ana metabolit zofenoprilat (% 22)'dir. Zofenoprilat daha sonra, glukuronid konjugasyonu (% 17), siklizasyon ve glukuronid konjugasyonu (% 13), sistein konjugasyonu (% 9) ve tiyol gruplarının S-metilasyonu (% 8) dahil çeşitli yollarla metabolize edilir. Zofenoprilatın yarı-ömrü 5,5 saat ve zofenopril kalsiyumun oral bir dozundan sonra toplam vücut klerensi 1300 ml/dak'dır.

Eliminasyon:

İntravenöz uygulanan radyoişaretli zofenoprilat idrar (% 76) ve feçesle (% 16) elimine edilirken, radyoişaretli zofenoprilatın oral bir dozundan sonra idrar ve feçeste saptanan radyoaktivite sırasıyla, % 69 ve % 26 olması dual bir eliminasyon yolu (böbrek ve karaciğer) olduğunu göstermektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Zofenopril doğrusal farmakokinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda farmakokinetik:

Yaşlılarda, renal fonksiyonlar normal ise doz ayarlamasına gerek yoktur.

Renal fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik:

Radyoişaretli zofenopril kalsiyumun oral uygulamasından sonra ölçülen zofenoprilatın anahtar farmakokinetik parametrelerinin karşılaştırmasına dayanarak, hafif renal bozukluğu (kreatinin klerensi >45 ile <90 ml/dak.) olan hastalar zofenoprili vücuttan normal bireyler (kreatinin klerensi >90 ml/dak.) ile aynı hızda elimine etmektedir.

Orta ve şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 7-44 ml / dak.) olan hastalarda eliminasyon hızı normallere göre % 50 azalmaktadır. Bu durum, bu hastalara ZOPROTEC'in mutad başlama dozunun yarısının verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Hemodiyaliz veya peritoneal diyalizdeki böbrek hastalığının son evresindeki hastalarda eliminasyon hızı normalin % 25'ine düşmüştür. Bu durum, bu hastalara ZOPROTEC'in mutad başlama dozunun ¼'ünün verilmesi gerektiğini göstermektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğunda farmakokinetik:

Radyoişaretli zofenopril kalsiyumun tek dozlarının verildiği hafif ve orta hepatik disfonksiyonlu hastalarda, zofenoprilat için C_{maks} ve T_{maks} değerleri normal bireylerdekiyle aynıdır. Ancak, sirozlu hastalarda EAA değerleri normal bireyler için elde edilenin iki katıdır. Bu durum, hafif ve orta hepatik disfonksiyonlu hastalar için

ZOPROTEC'in başlama dozunun, normal hepatik fonksiyonlu hastalarının yarısı olması gerektiğini göstermektedir.

Şiddetli hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda zofenopril ve zofenoprilatın farmakokinetik verileri olmadığından zofenopril bu hastalarda kontrendikedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Üç memeli türünde yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında tedaviye bağlı etkilerin çoğu ADE inhibitörleri için genellikle bildirilen etkilerdir. Bu değişiklikler arasında, önerilen maksimum insan dozunun çok üstündeki doz düzeylerinde oluşan eritrositik parametrelerde düşme, serum üre azotunda artma, kalp ağırlığında azalma ve juksta-glomerüler hücrelerinin hiperplazisi bulunmaktadır. Köpekte yapılan tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, yüksek doz düzeylerinde türe-spesifik immünolojik kan diskrazileri oluşmuştur.

Maymunlarda yapılan 1 yıllık tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında sitokrom P450 enzim aktivitesinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Üreme toksisitesi çalışmalarında, zofenopril doz bağımlı olarak yavrularda büyüme hızında azalma ve F1 jenerasyonda 90 ve 270 mg/kg doz düzeylerinde nefrotoksisite ve postnatal canlı kalmada da azalma oluşturmuştur. Gebelik sırasında zofenopril tedavisi sıçan yavrularında fetal ve gelişme toksisitesine ve tavşanda embriyo- ve feto-toksositeye neden olmuştur.

Genotoksisite çalışmaları zofenoprilin mutajenik veya klastojenik olmadığını göstermiştir.

Fare ve sıçanlarda yapılan karsinojenite çalışmaları karsinojenite ile ilgili bir kanıt elde edilmemiştir. Sadece fare çalışmalarında, klinik öneminin bilinmediği, testiküler atrofi insidansında bir artış oluşmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek :

Mikrokristal sellüloz

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklıdır)

Kroskarmelloz sodyum

Magnezyum stearat

Kollaidal anhidr silika

Kaplama:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol 400

Makrogol 6000

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Film kaplı tabletler blister (PVDC/ PVC/aluminyum blister) ambalaj içindedir.

ZOPROTEC 15 mg – 14 ve 28 film kaplı tablet/paket

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Menarini İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.

Sarıyer/İstanbul

Tel.: 0212 467 11 11

Faks: 0212 467 12 12

8. RUHSAT NUMARASI

114/92

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.10.2003

Son yenileme tarihi: 07.08.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ