

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZOFENIL 7,5 mg comprimidos revestidos por película
ZOFENIL 15 mg comprimidos revestidos por película
ZOFENIL 30 mg comprimidos revestidos por película
ZOFENIL 60 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 7,5 mg contém 7,2 mg de zofenopril sob a forma de 7,5 mg de zofenopril de cálcio

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 15 mg contém 14,3 mg de zofenopril sob a forma de 15 mg de zofenopril de cálcio

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 30 mg contém 28,7 mg de zofenopril sob a forma de 30 mg de zofenopril de cálcio

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 60 mg contém 57,3 mg de zofenopril sob a forma de 60 mg de zofenopril de cálcio

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 7,5 mg contém 17,35 mg de lactose mono-hidratada

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 15 mg contém 34,7 mg de lactose mono-hidratada

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 30 mg contém 69,4 mg de lactose mono-hidratada

Cada comprimido revestido por película de ZOFENIL 60 mg contém 138,8 mg de lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

ZOFENIL 7,5 mg:

Comprimidos revestidos por película, redondos, brancos, com faces convexas.

ZOFENIL 15 mg, 30 mg e 60 mg:

Comprimidos revestidos por película, oblongos, brancos e com ranhura de quebra. O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

ZOFENIL está indicado no tratamento da hipertensão essencial ligeira a moderada.

Enfarte agudo do miocárdio

ZOFENIL está indicado no tratamento, iniciado nas primeiras 24 horas, de doentes com enfarte agudo do miocárdio, com ou sem sinais e sintomas de insuficiência cardíaca, que estejam hemodinamicamente estáveis, e que não tenham sido submetidos a terapêutica trombolítica.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Hipertensão

Adultos

A necessidade de ajustamento deve ser determinada pela medição da pressão arterial imediatamente antes da dose seguinte. A dose deve ser aumentada a intervalos de quatro semanas.

Doentes sem depleção de volume ou de sal

Deve-se iniciar o tratamento com 15 mg, uma vez por dia, e posteriormente, ajustar a dose até se atingir um controlo ótimo da pressão arterial.

A dose terapêutica, habitualmente utilizada, é de 30 mg, uma vez por dia.

A dose máxima é de 60 mg por dia, em toma única ou dividida em duas tomas.

Em caso de resposta inadequada, podem associar-se outros agentes anti-hipertensores, como os diuréticos (ver secções 4.3, 4.4, 4.5 e 5.1).

Doentes suspeitos de depleção de volume ou de sal

Com a primeira dose pode ocorrer hipotensão em doentes de alto risco (ver advertências e precauções especiais de utilização). O início de um tratamento com inibidores da ECA exige a correção das deficiências de volume e/ou de sal, descontinuação da terapêutica pré-existente com diuréticos dois a três dias antes da inibição da ECA, e uma dose diária inicial de 15 mg. Se não for possível, a dose diária inicial deverá ser de 7,5 mg.

Doentes com alto risco de hipotensão aguda grave devem ser cuidadosamente monitorizados, de preferência no hospital, durante o período em que for esperado o efeito máximo, após a administração da primeira dose e sempre que a dose de inibidor da ECA

e/ou diurético for aumentada. Isto também se aplica a doentes com angina de peito ou doença cerebrovascular, em que uma hipotensão excessiva pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Insuficiência renal e diálise

Em doentes hipertensos com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina > 45 ml/min.), pode ser utilizado o mesmo nível de dose e o regime posológico de uma dose diária de ZOFENIL à semelhança dos doentes com função renal normal. A doentes com insuficiência renal moderada a grave (depuração da creatinina < 45 ml/min.) deve ser administrada metade da dose terapêutica de ZOFENIL; o regime posológico de uma única dose diária não carece de alteração.

A dose inicial e o regime posológico de ZOFENIL, para doentes hipertensos mantidos em diálise, deverá ser um quarto da dose utilizada nos doentes com função renal normal.

Observações clínicas recentes mostraram, em doentes medicados com inibidores da ECA, uma elevada incidência de reações do tipo anafilático, durante a hemodiálise com membranas de diálise de alto fluxo ou durante a aférese de LDL (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização).

Idosos (mais de 65 anos):

Em idosos com depuração da creatinina normal não é necessário fazer ajustamento posológico.

Em idosos com depuração da creatinina reduzida (menor que 45 ml/min.) recomenda-se metade da dose.

A depuração da creatinina pode ser estimada a partir da creatinina sérica pela seguinte fórmula:

$$\text{Depuração da creatinina (ml/ min.)} = \frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

Este método fornece indicação da creatinina no sexo masculino. Para o sexo feminino, deve-se multiplicar o valor obtido por 0,85

Insuficiência hepática

Nos doentes hipertensos com insuficiência hepática ligeira a moderada, a dose inicial de ZOFENIL deverá ser metade da dose administrada a doentes com função hepática normal. Em doentes hipertensos com insuficiência hepática grave, o ZOFENIL está contraindicado.

População pediátrica

A segurança e a eficácia do ZOFENIL não foram estabelecidas em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Por isso o seu uso não é recomendado.

Enfarte agudo do miocárdio

Adultos

O tratamento com ZOFENIL deve ser instituído nas 24 horas seguintes ao início dos sintomas do enfarte agudo do miocárdio e mantido durante seis semanas.

A posologia recomendada é:

1º e 2º dia: 7,5 mg cada 12 horas

3º e 4º dia: 15 mg cada 12 horas

A partir do 5º dia: 30 mg cada 12 horas

No caso de descida da pressão sistólica (≤ 120 mmHg) no início do tratamento ou durante os primeiros três dias seguintes ao enfarte do miocárdio, a dose diária não deverá ser aumentada. No caso de hipotensão (≤ 100 mmHg), o tratamento poderá ser mantido com a dose anteriormente tolerada. No caso de hipotensão grave (pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg em duas medições consecutivas, com intervalo de 1 hora, no mínimo) o tratamento deve ser descontinuado.

Após seis semanas de tratamento, os doentes necessitarão de ser reavaliados e o tratamento deverá ser suspenso nos doentes sem sinais de disfunção ventricular esquerda ou de insuficiência cardíaca. Se estes sinais forem evidentes, o tratamento terá de ser prolongado.

Os doentes deverão receber também, se indicado, o tratamento padrão com nitratos, aspirina ou β -bloqueadores.

Idosos (mais de 65 anos):

ZOFENIL deve ser administrado com precaução nos doentes com enfarte do miocárdio, de idade superior a 75 anos.

Insuficiência renal e diálise

A eficácia e a segurança do ZOFENIL, em doentes com enfarte do miocárdio e insuficiência renal ou submetidos a diálise, não estão estabelecidas. Portanto, não se deve administrar ZOFENIL a estes doentes.

Insuficiência hepática

A eficácia e segurança do ZOFENIL em doentes com enfarte do miocárdio e insuficiência hepática não estão estabelecidas. Por isso, não deve ser administrado a estes doentes.

Modo de administração

ZOFENIL pode ser administrado antes, durante e após as refeições. A posologia deve ser ajustada, em função da resposta terapêutica do doente.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade ao zofenopril de cálcio, outros inibidores da ECA ou a a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

História de edema angioneurótico associado a tratamento anterior com inibidores da ECA. Uso concomitante com sacubitril/valsartan. Zofenil não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver também secções 4.4 e 4.5).

Edema angioneurótico hereditário / idiopático.

Insuficiência hepática grave.

Segundo e terceiro trimestres de gravidez (ver secções 4.4 e 4.6).

Mulheres em idade fértil a não ser quando protegidas por uma contraceção eficaz.

Estenose bilateral das artérias renais ou estenose unilateral da artéria renal em casos de um rim único.

O uso concomitante de ZOFENIL com medicamentos contendo aliscireno é contraindicado em doentes com diabetes mellitus ou compromisso renal (TFG < 60 ml/min./1.73 m²) (ver secções 4.5 e 5.1).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão:

Tal como outros inibidores da ECA, ZOFENIL pode causar uma diminuição acentuada da pressão arterial, especialmente após a primeira dose, embora a hipotensão sintomática seja raramente observada em doentes hipertensos sem complicações.

É mais usual ocorrer em doentes que tenham tido depleção de volume e eletrólitos por tratamento com diuréticos, dieta hipossalina, diálise, diarreia ou vómitos, ou que tenham hipertensão renina-dependente grave (ver secção 4.5 e secção 4.8).

Foram observados casos de hipotensão sintomática em doentes com insuficiência cardíaca, com ou sem insuficiência renal associada. Estes casos ocorrem mais provavelmente em doentes com um grau de insuficiência cardíaca mais grave, como refletido pelo uso de doses elevadas de diuréticos de ansa, com hiponatremia ou insuficiência renal funcional. Nos doentes com um risco aumentado de hipotensão sintomática, o tratamento deverá iniciar-se sob rigorosa supervisão médica, de preferência no hospital, com baixas doses e ajustamento posológico cuidadoso.

Se possível, o tratamento com diuréticos deve ser descontinuado temporariamente, quando se inicia a terapêutica com o ZOFENIL.

Estas considerações aplicam-se também a doentes com angina de peito ou doença cerebrovascular, nos quais uma queda acentuada da pressão arterial pode resultar em enfarte do miocárdio ou acidente cerebrovascular.

Se ocorrer hipotensão, deve-se colocar o doente em posição supina. Pode ser necessária uma repleção de volume com uma solução salina fisiológica, por via intravenosa. O aparecimento de hipotensão, após a dose inicial, não impede um subsequente cuidado no ajustamento da dose após a sua gestão eficaz.

Em alguns doentes com insuficiência cardíaca, com pressão arterial normal ou baixa, pode ocorrer uma diminuição adicional da pressão arterial sistémica com ZOFENIL. Este efeito já é conhecido, não sendo normalmente motivo para descontinuar o tratamento. Se a hipotensão se tornar sintomática, pode ser necessário reduzir a dose ou descontinuar o tratamento com ZOFENIL.

Hipotensão no enfarte agudo do miocárdio:

Não se deve iniciar o tratamento com ZOFENIL em doentes com enfarte agudo do miocárdio, caso exista risco de grave depressão hemodinâmica adicional, após tratamento com um vasodilatador. Estes doentes apresentam uma pressão sistólica <100 mmHg ou choque cardiogénico. O tratamento com ZOFENIL em doentes com enfarte agudo do miocárdio poderá conduzir a uma hipotensão grave. Em caso de hipotensão persistente (pressão sistólica <90 mmHg por um período de tempo superior a uma hora), dever-se-á suspender o ZOFENIL. Só se deverá administrar ZOFENIL a doentes com insuficiência cardíaca grave, após enfarte agudo do miocárdio, se se encontrarem hemodinamicamente estáveis.

Doentes com enfarte agudo do miocárdio e insuficiência hepática:

A eficácia e a segurança de ZOFENIL em doentes com enfarte agudo do miocárdio e insuficiência hepática não estão estabelecidas. Portanto, não se deverá administrar ZOFENIL a estes doentes.

Idosos:

ZOFENIL deverá ser administrado com precaução a doentes com enfarte do miocárdio com idade \geq a 75 anos.

Doentes com hipertensão renovascular:

Existe um risco acrescido de hipotensão grave e insuficiência renal quando os doentes, com hipertensão renovascular e existência prévia de estenose bilateral da artéria renal ou estenose da artéria renal em rim único, são tratados com inibidores da ECA. O tratamento com diuréticos pode ser um fator contribuinte. A perda da função renal pode ocorrer apenas com ligeiras variações da creatinina sérica, mesmo em doentes com estenose unilateral da artéria renal. Quando se considere absolutamente necessário, o tratamento com ZOFENIL pode ser iniciado no hospital, sob rigorosa vigilância médica, com doses baixas e ajustamento posológico cuidadoso. O tratamento com diuréticos deve ser suspenso temporariamente quando se iniciar a administração de ZOFENIL e a função renal rigorosamente monitorizada durante as primeiras semanas de tratamento.

Doentes com insuficiência renal:

ZOFENIL deve ser usado com cuidado em doentes com insuficiência renal, já que exigem doses reduzidas. Durante o tratamento, deve-se realizar uma monitorização rigorosa e adequada da função renal. Foi notificada insuficiência renal associada aos inibidores da ECA, sobretudo em doentes com insuficiência cardíaca grave ou com doença renal subjacente, incluindo estenose da artéria renal. Alguns doentes, sem aparente doença renal pré-existente, desenvolveram aumento das concentrações da ureia e da creatinina séricas, particularmente face à administração concomitante de um diurético. A redução da dose do inibidor da ECA e/ou a suspensão do diurético podem ser necessárias. Recomenda-se uma monitorização rigorosa da função renal durante as primeiras semanas de tratamento.

A eficácia e segurança de ZOFENIL em doentes com enfarte do miocárdio com compromisso da função renal não estão estabelecidas. Assim, na presença de compromisso da função renal (creatinina sérica \geq 2,1 mg/dl e proteinúria \geq 500 mg/dia) e enfarte do miocárdio, ZOFENIL não deve ser utilizado.

Doentes submetidos a diálise:

Os doentes submetidos a diálise com membranas de poliacrilonitrilo de alto fluxo (por exemplo AN 69) e medicados com inibidores da ECA têm probabilidade de experimentar reações do tipo anafilático, como edema facial, rubor, hipotensão e dispneia poucos minutos após o início da hemodiálise. Recomenda-se o uso de membranas alternativas ou de um medicamento anti-hipertensor alternativo. A eficácia e segurança de ZOFENIL em doentes com enfarte do miocárdio submetidos a hemodiálise não estão estabelecidas. Portanto, não deve ser utilizado nestes doentes.

Doentes em aférese das LDL:

Doentes medicados com um inibidor da ECA, quando submetidos a aférese das LDL com sulfato de dextrano, podem experimentar reações do tipo anafilático similares às observadas em doentes sujeitos a hemodiálise com membranas de alto fluxo (ver acima). Recomenda-se que, nestes doentes, seja utilizado um fármaco de outra classe de medicamentos anti-hipertensores

Reações anafiláticas durante a dessensibilização ou após picada de inseto:

Raramente, os doentes medicados com inibidores da ECA durante o tratamento de dessensibilização (por exemplo veneno de himenópteros) ou após picadas de insetos tiveram reações do tipo anafilático que puseram a vida em risco. Nestes mesmos doentes, estas reações foram eliminadas quando se retiraram temporariamente os inibidores da ECA, mas reapareceram quando o medicamento foi readministrado inadvertidamente. Portanto, devem ser tomadas precauções nos doentes tratados com inibidores da ECA que sejam submetidos a tais procedimentos de dessensibilização.

Transplante renal:

Não existe experiência em relação à administração de ZOFENIL em doentes com um transplante renal recente.

Aldosteronismo primário:

Doentes com aldosteronismo primário, na generalidade, não respondem a fármacos anti-hipertensores que atuem por inibição do sistema renina-angiotensina. Por isso, o uso deste produto não está recomendado.

Hipersensibilidade/Angioedema:

Pode ocorrer angioedema da face, das extremidades, dos lábios, das membranas mucosas, da língua, da glote e/ou da laringe, em doentes tratados com inibidores da ECA, ocorrendo mais frequentemente durante as primeiras semanas de tratamento. Contudo, em casos raros, pode desenvolver-se angioedema grave após tratamento prolongado com um inibidor da enzima de conversão da angiotensina. O tratamento com inibidores da ECA deve ser imediatamente suspenso e substituído por um agente pertencente a outra classe de fármacos.

O angioedema envolvendo a língua, a glote ou a laringe pode ser fatal. Deve ser instituído, de imediato, tratamento de emergência que inclua, mas não necessariamente limitado a, uma solução de adrenalina 1:1000 (0,3 a 0,5 ml), por via subcutânea ou adrenalina 1mg/ml, por via intravenosa lenta (deve ser diluída conforme as instruções), com monitorização rigorosa do ECG e pressão arterial. O doente deve ser hospitalizado e observado, pelo menos, durante 12 a 24 horas, não tendo alta até que tenha ocorrido a completa remissão dos sintomas.

Mesmo nos casos em que ocorra unicamente edema da língua, sem dificuldade respiratória, os doentes podem necessitar de observação, uma vez que o tratamento com anti-histamínicos e corticosteroides pode não ser suficiente.

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina causam uma taxa superior de casos de angioedema em doentes negros do que em doentes não negros.

Os doentes com antecedentes de angioedema não relacionado com terapia com inibidores da ECA podem estar sujeitos a um risco aumentado de angioedema quando medicados com um inibidor da ECA (ver secção 4.3 Contraindicações).

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado devido ao aumento do risco de angioedema. O tratamento com sacubitril/valsartan não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de tratamento com ZOFENIL. O tratamento com ZOFENIL não deve ser iniciado antes de 36 horas após a última dose de sacubitril/valsartan (ver secções 4.3 e 4.5).

Uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores da mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (por exemplo, inchaço das vias respiratórias ou língua, com ou sem insuficiência respiratória) (ver secção 4.5). Recomenda-se precaução ao iniciar o racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo, sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina num doente que já tome um inibidor da ECA.

Tosse:

Durante o tratamento com ZOFENIL pode ocorrer uma tosse seca, não produtiva, que desaparece após a suspensão do ZOFENIL. A tosse induzida por inibidores da ECA deve ser considerada como parte do diagnóstico diferencial da tosse.

Insuficiência hepática:

Os inibidores da ECA têm sido raramente associados a uma síndrome que começa com icterícia colestática e progride para necrose hepática fulminante e (por vezes) morte. O mecanismo desta síndrome é desconhecido. Os doentes tratados com inibidores da ECA que desenvolvam icterícia ou elevação acentuada das enzimas hepáticas devem descontinuar o inibidor da ECA e receber seguimento médico apropriado.

Potássio sérico:

Os inibidores da ECA podem causar hipercaliemia devido à inibição da libertação da aldosterona. O efeito não é geralmente significativo em doentes com função renal normal.

No entanto, pode ocorrer hipercaliemia em doentes com insuficiência renal e/ou em doentes que tomem suplementos de potássio (incluindo substitutos do sal), diuréticos poupadores de potássio, heparina, trimetoprim ou cotrimoxazol, também conhecidos por trimetoprim/sulfametoxazol, e especialmente, antagonistas da aldosterona ou bloqueadores dos recetores da angiotensina.

Em doentes tratados com inibidores da ECA, os diuréticos poupadores de potássio e os bloqueadores dos recetores da angiotensina devem ser usados com precaução, e o potássio sérico e a função renal devem ser monitorizados (ver secção 4.5).

Duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):

Existe evidência de que o uso concomitante de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno aumenta o risco de hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda). O duplo bloqueio do SRAA através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno, é portanto, não recomendado (ver secções 4.5 e 5.1).

Se a terapêutica de duplo bloqueio for considerada absolutamente necessária, esta só deverá ser utilizada sob a supervisão de um especialista e sujeita a uma monitorização frequente e apertada da função renal, eletrólitos e pressão arterial.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

Cirurgia / Anestesia:

Os inibidores da ECA podem causar hipotensão ou mesmo choque hipotensivo em doentes submetidos a uma grande cirurgia ou durante uma anestesia, uma vez que podem bloquear a formação de angiotensina II secundária à libertação compensatória de renina. Caso não seja possível retirar o inibidor da ECA, os volumes plasmático e intravascular devem ser cuidadosamente monitorizados.

Estenose das válvulas aórtica e mitral / Miocardiopatia hipertrófica:

Os inibidores da ECA devem ser usados com precaução em doentes com estenose da válvula mitral e obstrução à saída do ventrículo esquerdo.

Neutropenia / Agranulocitose:

Foram reportados casos de neutropenia/agranulocitose, trombocitopenia e anemia em doentes a tomar inibidores da ECA. O risco de neutropenia parece estar relacionado com o tipo e a dose, sendo dependente do estado clínico do doente. Raramente se observa em doentes não complicados, mas pode ocorrer em doentes com algum grau de compromisso renal, especialmente quando se encontra associada a doença vascular do colagénio, como lúpus eritematoso sistémico, esclerodermia e a terapêutica com agentes imunossuppressores, tratamento com alopurinol ou procaína, ou a associação destes fatores de complicação. Alguns destes doentes desenvolveram infeções graves que, em alguns casos, não responderam a terapêutica antibiótica intensiva.

Se o zofenopril for usado nestes doentes, recomenda-se a realização de leucograma com contagem de glóbulos brancos e contagens diferenciais antes do início do tratamento, de 2 em 2 semanas durante os primeiros 3 meses de terapêutica com zofenopril, e depois periodicamente. Durante o tratamento, todos os doentes devem ser instruídos para reportar qualquer sinal de infeção (por exemplo, dor de garganta, febre), devendo realizar-se uma contagem diferencial de glóbulos brancos. Se for detetada ou houver suspeita de neutropenia (número de neutrófilos inferior a 1000/mm³), o zofenopril e outra medicação concomitante (ver secção 4.5) devem ser suspensos.

Esta situação é reversível após suspensão da administração do inibidor da ECA.

Psoríase:

Os inibidores da ECA devem ser usados com precaução em doentes com psoríase.

Proteinúria:

Pode ocorrer proteinúria, particularmente em doentes com insuficiência renal prévia ou sob tratamento com doses relativamente elevadas de inibidores da ECA.

Nos doentes com doença renal anterior deve proceder-se à determinação da proteinúria (tiras teste na primeira urina da manhã) antes do tratamento e, depois disso, periodicamente.

Doentes diabéticos:

Os níveis de glicemia devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes diabéticos previamente tratados com antidiabéticos orais ou insulina, durante o primeiro mês de tratamento com um inibidor da ECA (ver secção 4.5).

Lítio:

A combinação de lítio e ZOFENIL não é geralmente recomendada (ver secção 4.5).

Diferenças étnicas:

Tal como com outros inibidores da enzima de conversão da angiotensina, o zofenopril pode ser menos eficaz na redução da pressão arterial nos indivíduos negros do que nos indivíduos não negros.

Os inibidores da enzima de conversão da angiotensina causam uma taxa superior de casos de angioedema em doentes negros do que em doentes não negros.

Gravidez:

O tratamento com inibidores da ECA não deve ser iniciado durante a gravidez. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que planeiam engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensivos alternativos, com um perfil de segurança bem estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, se necessário, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa (ver secções 4.3 e 4.6).

Outros:

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de Lapp-lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras

Medicamentos que aumentam o risco de angioedema

O uso concomitante de inibidores da ECA com sacubitril/valsartan é contraindicado, uma vez que aumenta o risco de angioedema (ver secções 4.3 e 4.4).

O uso concomitante de inibidores da ECA com racecadotril, inibidores mTOR (por exemplo sirolímus, everolímus, temsirolímus) e vildagliptina pode levar a um aumento do risco de angioedema (ver secção 4.4).

Uso concomitante não recomendado

Diuréticos poupadores de potássio, suplementos de potássio, substitutos de sal contendo potássio ou agentes que aumentem o potássio sérico

Embora o potássio sérico permaneça geralmente dentro dos limites normais, pode ocorrer hipercaliemia em alguns doentes tratados com zofenopril. Os diuréticos poupadores de potássio, (por exemplo espironolactona, triamtereno ou amilorida), suplementos de potássio ou substitutos de sais contendo potássio, podem conduzir a aumentos significativos do potássio sérico. Deve-se ter cuidado também quando Zofenopril é coadministrado com outros agentes que aumentam o potássio sérico, como o trimetoprim e cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), pois sabe-se que o trimetoprim atua como um diurético poupador de potássio como o amilorida. Por isso, a associação de Zofenil com fármacos acima mencionados não é recomendada. Se o uso concomitante estiver indicado, devem ser usados com cuidado e com monitorização frequente do potássio sérico .

Inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno

Os dados de ensaios clínicos têm demonstrado que o duplo bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) através do uso combinado de inibidores da ECA, antagonistas dos recetores da angiotensina II ou aliscireno está associado a uma maior frequência de acontecimentos adversos, tais como hipotensão, hipercaliemia e função renal diminuída (incluindo insuficiência renal aguda) em comparação com o uso de um único fármaco com ação no SRAA (ver secções 4.3, 4.4 e 5.1).

Uso concomitante que requiere precauções

Diuréticos (tiazídicos ou diuréticos da ansa)

O tratamento prévio com doses elevadas de diuréticos pode causar depleção de volume e risco de hipotensão quando se inicia a terapêutica com zofenopril (ver 4.4). Os efeitos hipotensores podem ser reduzidos pela descontinuação do diurético, pelo aumento do volume ou ingestão de sal, ou iniciando a terapêutica com uma dose baixa de zofenopril.

Lítio

Foram reportados aumentos reversíveis nas concentrações séricas de lítio e toxicidade durante a administração concomitante de lítio com inibidores da ECA. O uso concomitante de diuréticos tiazídicos pode aumentar o risco de toxicidade do lítio e potenciar o risco já aumentado de toxicidade do lítio com inibidores da ECA. Portanto, ZOFENIL não é recomendado em associação com o lítio e uma cuidadosa monitorização dos níveis séricos de lítio deve ser realizada se o uso concomitante for necessário.

Ouro

Têm sido reportadas com maior frequência reações nitritoides (sintomas de vasodilatação incluindo rubor, náuseas, tonturas e hipotensão, as quais podem ser muito graves) após a administração de ouro por via injetável (por exemplo, aurotiomalato de sódio) em doentes a receber tratamento com inibidores da ECA.

Anestésicos

Os inibidores da ECA podem potenciar o efeito hipotensor de certos fármacos anestésicos.

Narcóticos/Antidepressivos tricíclicos/Antipsicóticos/Barbitúricos

Pode ocorrer hipotensão postural.

Outras substâncias anti-hipertensoras (por exemplo beta-bloqueadores, alfa-bloqueadores, antagonistas do cálcio)

Podem potenciar ou ter um efeito hipotensor aditivo. O tratamento com nitroglicerina e outros nitratos, ou outros vasodilatadores, deve ser usado com cuidado.

Cimetidina

Podem potenciar o risco de efeito hipotensor.

Ciclosporina

Podem ocorrer hipercalemia com o uso concomitante de inibidores da ECA com ciclosporina.

Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Heparina

Podem ocorrer hipercalemia durante a administração simultânea de inibidores da ECA com heparina. Recomenda-se a monitorização do potássio sérico.

Alopurinol, citostáticos ou agentes imunossupressores, corticosteroides sistémicos ou procainamida

Risco acrescido de reações de hipersensibilidade, se houver administração concomitante de inibidores da ECA. A administração concomitante com inibidores de ECA pode levar a um risco acrescido de leucopenia.

Antidiabéticos

Raramente os inibidores da ECA podem potenciar os efeitos redutores da glicose sanguínea da insulina e dos antidiabéticos orais, como sulfonilureia, em diabéticos. Nestes casos pode ser necessário reduzir a dose do antidiabético durante o tratamento simultâneo com inibidores da ECA.

Hemodiálise com membranas de diálise de alto fluxo

Risco acrescido de reações do tipo anafilático, se houver administração concomitante de inibidores da ECA.

Uso concomitante que deve ser tomado em conta

Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (incluindo ácido acetilsalicílico $\geq 3\text{g}/\text{dia}$)

A administração de agentes anti-inflamatórios não esteroides pode reduzir o efeito anti-hipertensor de um inibidor da ECA. Além disso, foi descrito que os AINEs e os inibidores da ECA exercem um efeito aditivo no aumento do potássio sérico enquanto que a função renal pode reduzir-se. Estes efeitos são, em princípio, reversíveis e ocorrem especialmente em doentes com a função renal comprometida. Raramente, pode ocorrer insuficiência renal aguda, principalmente em doentes com função renal comprometida, como os idosos ou desidratados.

Antiácidos

Reduzem a biodisponibilidade dos inibidores da ECA.

Simpaticomiméticos

Podem reduzir o efeito anti-hipertensor dos inibidores da ECA; os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados de modo a confirmar que os efeitos desejados estão a ser alcançados.

Alimentos

Podem reduzir a taxa, mas não a extensão da absorção do zofenopril de cálcio.

Informação adicional

Não existem dados clínicos diretos disponíveis sobre a interação de zofenopril com outros fármacos metabolizados pelas enzimas CYP. Contudo, estudos metabólicos *in vitro* não demonstraram potencial interação com os fármacos metabolizados pelas enzimas CYP.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

O uso de inibidores da ECA não é recomendado durante o primeiro trimestre de gravidez (ver secção 4.4). O uso de inibidores da ECA é contra-indicado durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez (ver secções 4.3 e 4.4).

As evidências epidemiológicas relativas ao risco de teratogenicidade após exposição a inibidores da ECA durante o primeiro trimestre de gravidez não foram conclusivas; contudo, não pode ser excluído um pequeno aumento do risco. A não ser que a terapêutica continuada com inibidores da ECA seja considerada essencial, as doentes que estejam a planear engravidar devem mudar para tratamentos anti-hipertensores alternativos, com um perfil de segurança estabelecido para utilização durante a gravidez. Quando a gravidez é diagnosticada, o tratamento com inibidores da ECA deve ser interrompido imediatamente e, senecessário, deve ser iniciada uma terapêutica alternativa.

É sabido que a exposição ao tratamento com inibidores da ECA durante o segundo e terceiro trimestres da gravidez induz fetotoxicidade humana (diminuição da função renal, oligoâmnios, atraso na ossificação do crânio) e toxicidade neonatal (insuficiência renal, hipotensão, hipercalemia). (Ver secção 5.3.) Se a exposição ao inibidor da ECA tiver ocorrido a partir do segundo trimestre de gravidez, recomenda-se a realização de uma ultrassonografia à função renal e ao crânio. Os recém-nascidos cujas mães tomaram inibidores da ECA devem ser cuidadosamente observados quanto a hipotensão (ver secções 4.3 e 4.4).

Amamentação

Por não haver informação disponível sobre o uso de ZOFENIL durante a amamentação, ZOFENIL não é recomendado, sendo preferíveis tratamentos alternativos com perfil de segurança melhor estabelecido durante a amamentação, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de condução e utilização de máquinas

Não existem estudos sobre o efeito de ZOFENIL sobre a capacidade de condução. Os doentes que conduzirem veículos ou usarem máquinas, devem ser advertidos que podem ocorrer, ocasionalmente, sonolência, tonturas ou fadiga.

4.8 Efeitos indesejáveis

Lista tabelada de reações adversas

O quadro seguinte mostra todas as reações adversas que foram notificadas durante a prática clínica em doentes tratados com ZOFENIL. Estão listadas por classes de sistemas de órgãos e agrupadas por ordem de frequência utilizando o seguinte critério: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000, \leq 1/100$); raras ($\geq 1/10000, \leq 1/1000$); muito raras ($\leq 1/10000$).

MedDRA Classe de sistema de órgãos	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Frequentes
	Tonturas	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Frequentes
	Vómitos	Frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção	Pouco frequentes
	Agioedema	Raras
Afeções músculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Cãibras musculares	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Frequentes
	Astenia	Pouco frequentes

Observaram-se as seguintes reações adversas associadas à terapêutica com inibidores da ECA

Doenças do sangue e do sistema linfático

Em alguns doentes pode ocorrer agranulocitose e pancitopenia. Há relatos de anemia hemolítica em doentes com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito raramente hipoglicemia.

Doenças endócrinas

Desconhecida, secreção inapropriada da hormona antidiurética

Perturbações do foro psiquiátrico

Raramente depressão, alteração do humor, perturbações do sono, estado confuso.

Doenças do sistema nervoso

Ocasionalmente parestesia, disgueusia, perturbações do equilíbrio.

Afeções oculares

Raramente visão turva.

Afeções do ouvido e do labirinto

Raramente zumbidos.

Cardiopatias

Foram reportados com inibidores da ECA casos individuais de taquicardia, palpitações, arritmias, angina de peito, enfarte do miocárdio em associação com hipotensão. .

Vasculopatias

Ocorreu hipotensão grave após o início ou aumento da terapêutica. Tal ocorre especialmente em certos grupos de risco (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Em associação com hipotensão podem ocorrer sintomas como tonturas, sensação de fraqueza, visão turva, raramente com distúrbio de consciência (síncope). Raramente ocorre rubor.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Foram raramente reportados casos de dispneia, sinusite, rinite, glossite, bronquite e broncospasmo. Os inibidores da ECA têm sido associados ao aparecimento de edema angioneurótico num pequeno subgrupo de doentes envolvendo a face e os tecidos da orofaringe. Em casos isolados o edema angioneurótico envolveu as vias aéreas superiores, causando obstrução fatal das vias aéreas.

Doenças gastrointestinais

Podem ocorrer ocasionalmente dor abdominal, diarreia, obstipação e boca seca. Foram descritos casos individuais de pancreatite e íleo em associação com inibidores da ECA.

Muito raramente angioedema do intestino delgado.

Afeções hepatobiliares

Foram descritos casos individuais de icterícia e hepatite em associação com inibidores da ECA.

Afeções da pele e tecidos subcutâneos

Podem ocorrer ocasionalmente reações alérgicas e de hipersensibilidade como prurido, urticária, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, eflorescências tipo psoríase, alopecia.

Estas manifestações podem ser acompanhadas de febre, mialgia, artralgia, eosinofilia e/ou aumento dos valores da titulação de anticorpos antinucleares (ANA).

Raramente ocorre hiperhidrose.

Perturbações músculoqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Ocasionalmente pode ocorrer mialgia.

Perturbações renais e urinárias

Pode ocorrer insuficiência renal ou intensificar-se a existente. Foram reportados casos de insuficiência renal aguda (ver Advertências e precauções especiais de utilização). Raramente ocorrem distúrbios da micção.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Raramente disfunção erétil.

Perturbações gerais e alterações no local de administração
Muito raramente edema periférico e dor torácica.

Exames complementares de diagnóstico

Podem ocorrer aumentos da ureia e creatinina no sangue, reversíveis com a interrupção do tratamento, especialmente na presença de insuficiência renal, insuficiência cardíaca grave e hipertensão renovascular.

Em alguns doentes foram reportados casos de diminuição da hemoglobina, hematócrito, plaquetas e glóbulos brancos.

Foram também reportados aumentos nos níveis séricos das enzimas hepáticas e bilirrubina.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

Ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem são hipotensão grave, choque, estupor, bradicardia, alterações eletrolíticas e insuficiência renal.

Após sobredosagem, os doentes devem ser mantidos em estreita vigilância, de preferência numa unidade de cuidados intensivos. Os eletrólitos séricos e a creatinina devem ser monitorizados frequentemente. As medidas terapêuticas dependem da natureza e da gravidade dos sintomas. Se a ingestão for recente, devem ser implementadas medidas para evitar a absorção, como lavagem gástrica e administração de adsorventes e sulfato de sódio. Se ocorrer hipotensão, deve-se colocar o doente em posição de choque e considerar o uso criterioso de expansores de volume e/ou tratamento com angiotensina II. Bradicardia ou reações vagais extensas devem ser tratadas com a administração de atropina. Pode considerar-se o uso de um pacemaker. Os inibidores da ECA podem ser removidos da

circulação por hemodiálise. O uso de membranas de poliacrilonitrilo de alto fluxo deve ser evitado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: inibidores da ECA, Código ATC: C09AA15.

Os efeitos benéficos do ZOFENIL na hipertensão e no enfarte agudo do miocárdio parecem resultar, em primeiro lugar, da inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona plasmática. A inibição da ECA (Ki 0,4 nM no pulmão de coelho para o sal de arginina do zofenoprilato) provoca uma diminuição da angiotensina II plasmática, conduzindo a uma diminuição da atividade vasopressora e a uma redução da secreção da aldosterona. Embora esta última diminuição seja pequena, podem ocorrer pequenos aumentos das concentrações de potássio sérico juntamente com a perda de líquido e sódio. A inibição do feed-back negativo da angiotensina II na secreção da renina origina um aumento da atividade da renina plasmática. A atividade da ECA plasmática é suprimida por 53,4% e 74,4%, 24 horas após a administração de doses únicas orais de 30 mg e 60 mg de zofenopril de cálcio, respetivamente.

A inibição da ECA origina um aumento da atividade do sistema de caliceína-cinina, local e circulante, que contribui para a vasodilatação periférica pela ativação do sistema de prostaglandinas. É possível que este mecanismo esteja envolvido no efeito hipotensor do zofenopril de cálcio e seja responsável por certos efeitos secundários.

Em doentes com hipertensão, a administração de ZOFENIL provoca uma redução da pressão arterial supina e ortostática com uma extensão semelhante, sem um aumento compensatório da frequência cardíaca. A resistência vascular sistémica média tende a diminuir após a administração de ZOFENIL.

A obtenção de uma redução ótima da pressão arterial pode exigir várias semanas de tratamento em alguns doentes. O efeito anti-hipertensor mantém-se durante o tratamento de longa duração.

A suspensão abrupta da terapêutica não foi associada a uma subida rápida da pressão arterial. Atualmente, não existem dados referentes aos efeitos de ZOFENIL na morbidade e mortalidade em doentes hipertensos.

Embora o efeito anti-hipertensor tenha sido detetado em todas as raças estudadas, os doentes hipertensos negros (usualmente, uma população hipertensa com baixos níveis de renina) apresenta uma resposta média mais discreta à monoterapia com inibidor da ECA que os doentes não negros. Esta diferença desaparece quando se adiciona um diurético. O efeito clínico resultante do uso precoce ZOFENIL após enfarte do miocárdio está ligado a muitos fatores, tais como a redução dos níveis plasmáticos de angiotensina II (neste caso, limitando o processo de remodelação ventricular que pode influenciar negativamente o

prognóstico quoad vitam no doente com enfarte) e a elevação das concentrações plasmáticas / tecidulares de substâncias vasodilatadoras (sistema prostaglandinas-cinina).

Foi realizado um ensaio clínico randomizado, controlado com placebo, com zofenopril em 1556 doentes com enfarte do miocárdio que não tinham sido submetidos a terapêutica trombolítica. O tratamento foi iniciado em 24 horas e continuado durante 6 semanas. A incidência do objetivo primário combinado (insuficiência cardíaca grave e/ou morte às 6 semanas) foi reduzida nos doentes tratados com zofenopril (zofenopril 7,1%, placebo 10,6%). Ao fim de um ano, a taxa de sobrevivência melhorou no grupo ZOFENIL.

Outra informação:

Dois grandes estudos randomizados e controlados (ONTARGET (“ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial”) e VA NEPHRON-D (“The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes”)) examinaram o uso da associação de um inibidor da ECA com um antagonista dos recetores da angiotensina II.

O estudo ONTARGET foi realizado em doentes com história de doença cardiovascular ou cerebrovascular, ou diabetes mellitus tipo 2 acompanhada de evidência de lesão de órgão-alvo. O estudo VA NEPHRON-D foi conduzido em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e nefropatia diabética.

Estes estudos não mostraram qualquer efeito benéfico significativo nos resultados renais e/ou cardiovasculares e mortalidade, enquanto foi observado um risco aumentado de hipercaliemia, lesão renal aguda e/ou hipotensão, em comparação com monoterapia. Dadas as suas propriedades farmacodinâmicas semelhantes, estes resultados são também relevantes para outros inibidores da ECA e antagonistas dos recetores da angiotensina II.

Os inibidores da ECA e os antagonistas dos recetores da angiotensina II não devem assim, ser utilizados concomitantemente em doentes com nefropatia diabética.

O estudo ALTITUDE (“Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints”) foi concebido para testar o benefício da adição de aliscireno a uma terapêutica padrão com um inibidor da ECA ou um antagonista dos recetores da angiotensina II em doentes com diabetes mellitus tipo 2 e doença renal crónica, doença cardiovascular ou ambas. O estudo terminou precocemente devido a um risco aumentado de resultados adversos. A morte cardiovascular e o acidente vascular cerebral foram ambos numericamente mais frequentes no grupo tratado com aliscireno, do que no grupo tratado com placebo e os acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves de interesse (hipercaliemia, hipotensão e disfunção renal) foram mais frequentemente notificados no grupo tratado com aliscireno que no grupo tratado com placebo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Zofenopril de cálcio é um profármaco, visto que o inibidor ativo é o composto sulfidrilo livre, zofenoprilato, resultante da hidrólise do tio-éster.

Absorção:

O zofenopril de cálcio é rápida e completamente absorvido por via oral, sendo quase totalmente convertido no zofenoprilato, que atinge picos plasmáticos cerca de 1,5 h, após uma dose oral de ZOFENIL. A cinética de uma dose única é linear, para uma variação da dose de 10-80 mg de zofenopril de cálcio, e não ocorre acumulação após a administração de 15-60 mg de zofenopril de cálcio durante 3 semanas. A presença de alimentos no trato

gastrintestinal reduz a taxa, mas não a extensão da absorção e as AUCs do zofenoprilato são quase idênticas em jejum ou em presença de alimentos.

Distribuição:

Após a administração de uma dose radiomarcada de zofenopril de cálcio, aproximadamente 88% da radioatividade circulante, medida ex-vivo, encontra-se ligada às proteínas plasmáticas, sendo o volume de distribuição, no estado de equilíbrio, de 96 litros.

Biotransformação:

Após a administração de uma dose radiomarcada de zofenopril de cálcio, identificaram-se na urina oito metabolitos correspondentes a 76% de radioatividade urinária. O principal metabolito é o zofenoprilato (22%), que é metabolizado através de várias vias, incluindo conjugação glucuronídica (17%), ciclização e conjugação glucuronídica (13%), conjugação cisteínica (9%) e S metilação do grupo tiol (8%). A semivida do zofenoprilato é de 5,5 horas e sua depuração corporal total é de 1300 ml/ min., após uma dose oral de zofenopril de cálcio.

Eliminação:

O zofenoprilato radiomarcado administrado por via intravenosa é eliminado na urina (76%) e fezes (16%), enquanto que após administração de uma dose oral de zofenopril de cálcio radiomarcado, são recolhidas na urina e fezes, concentrações de 69% e 26% de radioatividade, respetivamente, indicando uma dupla via de eliminação (rim e fígado).

Farmacocinética em populações especiais

Farmacocinética nos idosos:

Nos idosos, se a função renal for normal, não é necessário fazer um ajustamento posológico.

Farmacocinética na disfunção renal:

Com base na comparação dos parâmetros farmacocinéticos chave do zofenoprilato, avaliados após administração oral do zofenopril de cálcio radiomarcado, os doentes com insuficiência renal ligeira (depuração da creatinina > 45 e < 90 ml/min.) eliminam o zofenopril do organismo com uma taxa idêntica aos indivíduos saudáveis (depuração da creatinina > 90 ml/min).

Em doentes com insuficiência renal moderada a grave (7- 44 ml/min.), a taxa de eliminação está reduzida cerca de 50% do normal. Isto indica que estes doentes devem tomar metade da dose inicial habitual de ZOFENIL.

Em doentes com doença renal em estadio terminal, em hemodiálise e diálise peritoneal, a taxa de eliminação está reduzida a 25% do normal. Isto indica que se deve administrar a estes doentes um quarto da dose inicial habitual de ZOFENIL.

Farmacocinética na disfunção hepática:

As doentes com disfunção hepática ligeira a moderada, a quem se administraram doses únicas de zofenopril de cálcio radiomarcado, os valores da C_{max} e do T_{max} para o zofenoprilato são similares aos dos indivíduos sãos. Contudo, os valores de AUC, em

doentes cirróticos são cerca de 2 vezes os obtidos nos indivíduos sãos, o que indica que a dose inicial de ZOFENIL, em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada, deve ser metade da dose dos doentes com função hepática normal.

Não existem dados farmacocinéticos de zofenopril e zofenoprilato em doentes com disfunção hepática grave, pelo que o zofenopril está contraindicado nestes doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade repetida, com doses orais, conduzidos em 3 espécies de mamíferos, revelaram efeitos adversos que, na sua maioria, são referidos habitualmente para os inibidores da ECA. Estas alterações incluíram uma redução dos parâmetros eritrocíticos, um aumento da ureia sérica, uma diminuição do peso do coração e hiperplasia das células justaglomerulares, que ocorreram com níveis de dose muito superiores à dose máxima recomendada para o homem. Num estudo de toxicidade repetida com doses orais efetuado no cão, originou discrasias sanguíneas mediadas por imunologia específica da espécie, que ocorreram com níveis de dose elevados.

Não se observaram alterações significativas na atividade das enzimas do citocromo P 450, num estudo de toxicidade repetida por via oral, realizado no macaco, durante 1 ano.

Nos estudos de toxicidade reprodutiva, zofenopril causou uma redução, dependente da dose, da taxa de crescimento da ninhada e também nefrotoxicidade, e redução da viabilidade pós-natal para doses de 90 e 270 mg /kg na geração F1. O tratamento com zofenopril durante a gravidez causou toxicidade fetal e toxicidade do desenvolvimento na ninhada do rato, e também toxicidade embrio-fetal no coelho, mas apenas em níveis de dose tóxicos para a mãe.

Estudos de genotoxicidade mostraram que o zofenopril não se revelou mutagénico ou clastogénico.

Estudos de carcinogenicidade, conduzidos em ratinhos e ratos, não revelaram evidência de carcinogenicidade. Observou-se uma incidência mais elevada de atrofia testicular, ocorrida apenas no estudo efetuado no ratinho, sendo desconhecida a sua relevância clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes:

Núcleo: Celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra.

Revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E 171), macrogol 400 e macrogol 6 000.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicáveis

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem precauções especiais de conservação

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVDC / PVC / alumínio ou Aclar/Alumínio, embalagens de:

ZOFENIL 7,5mg – 12, 14, 15, 28, 30, 48, 50, 50 doses unitárias, 56, 56 doses unitárias, 90 ou 100 comprimidos revestidos,

ZOFENIL 15mg – 12, 14, 15, 28, 30, 50, 50 doses unitárias, 56, 56 doses unitárias, 90 ou 100 comprimidos revestidos,

ZOFENIL 30mg – 7, 14, 15, 28, 30, 50, 50 doses unitárias, 56, 56 doses unitárias, 90 ou 100 comprimidos revestidos,

ZOFENIL 60mg – 14, 15, 28, 30, 50, 50 doses unitárias, 56, 56 doses unitárias, 90 ou 100 comprimidos revestidos,

(Nem todas as embalagens serão comercializadas)

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburgo

Representante:

A Menarini Portugal - Farmacêutica, S.A.

Quinta da Fonte

Edifício D. Manuel I – Piso 2 A

Rua dos Malhões nº1

2770 – 071 Paço de Arcos

Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ZOFENIL 7,5 mg

N.º de registo: 2877488 – 12 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2877587 – 14 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2877686 – 28 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2877785 – 48 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

ZOFENIL 15 mg

N.º de registo: 2877884 – 12 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2877983 – 14 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2878080 – 28 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

ZOFENIL 30 mg

N.º de registo: 4461687 – 7 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2878189 – 14 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2878288 – 28 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2878387 – 56 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

ZOFENIL 60 mg

N.º de registo: 2878486 – 14 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2878585 – 28 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

N.º de registo: 2878684 – 56 comprimidos revestidos por película, 7,5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alu ou Aclar/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO /RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira Autorização de Introdução no Mercado: 10 de março de 1999

Data da Renovação da Autorização de Introdução no Mercado: 02 de maio de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO