
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ZOFIL 7,5 mg filmomhulde tabletten
ZOFIL 15 mg filmomhulde tabletten
ZOFIL 30 mg filmomhulde tabletten
ZOFIL 60 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 7,5 mg bevat 7,5 mg zofenoprilcalcium, overeenkomend met 7,2 mg zofenopril.

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 15 mg bevat 15 mg zofenoprilcalcium, overeenkomend met 14,3 mg zofenopril.

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 30 mg bevat 30 mg zofenoprilcalcium, overeenkomend met 28,7 mg zofenopril.

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 60 mg bevat 60 mg zofenoprilcalcium, overeenkomend met 57,3 mg zofenopril.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 7,5 mg bevat 17,35 mg lactosemonohydraat

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 15 mg bevat 34,7 mg lactosemonohydraat

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 30 mg bevat 69,4 mg lactosemonohydraat

Elke filmomhulde tablet ZOFIL 60 mg bevat 138,8 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

ZOFIL 7,5 mg:

Witte, ronde filmomhulde tabletten met convexe oppervlakken

ZOFIL 15 mg – 30 mg – 60 mg:

Witte, langwerpige filmomhulde tabletten met een breuklijn. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Hypertensie

ZOFIL is geïndiceerd voor de behandeling van milde tot matige essentiële hypertensie.

Acuut myocardinfarct

ZOFIL is geïndiceerd voor de behandeling van acuut myocardinfarct, aangevangen binnen 24 uur bij hemodynamisch stabiele patiënten, al dan niet met klachten of symptomen van hartfalen, en die geen trombolytische therapie hebben ontvangen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Hypertensie

Volwassenen

Of dosistitratie nodig is moet worden vastgesteld door de bloeddruk te meten kort voordat de volgende dosis moet worden genomen. De dosis moet met intervallen van vier weken worden verhoogd.

Patiënten zonder volume- of zoutdepletie:

De behandeling moet worden begonnen met eenmaal daags 15 mg en moet worden opgetitreerd tot een optimale bloeddrukregulatie is bereikt.

De gebruikelijk effectieve dosis is 30 mg eenmaal daags.

De maximale dagdosis is 60 mg per dag, als één dosis of verdeeld over twee doses.

Indien de respons onvoldoende is, kan een ander antihypertensivum, bijvoorbeeld een diureticum, worden toegevoegd (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Patiënten bij wie volume- of zoutdepletie wordt vermoed:

Bij hoogrisicopatiënten kan zich hypotensie voordoen na de eerste dosis (zie: 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Bij het begin van een behandeling met ACE-remmers moeten zout- en/of volumetekorten worden gecorrigeerd en moet een eventuele behandeling met een diureticum worden afgebroken twee tot drie dagen voordat met de ACE-remmer wordt begonnen; de aanvangsdosis is 15 mg per dag. Indien dit niet mogelijk is moet de aanvangsdosis 7,5 mg per dag zijn.

Patiënten met een grote kans op ernstige acute hypotensie moeten nauwgezet worden gevolgd - bij voorkeur in een ziekenhuis - gedurende de periode waarin het maximale effect na toediening van de eerste dosis kan worden verwacht, en bij verhogen van de dosis van de ACE-remmer en/of het diureticum. Dit geldt ook voor patiënten met angina pectoris of cerebrovasculaire aandoeningen bij wie een te sterke bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Verminderde nierfunctie en dialysepatiënten:

Bij hypertensiepatiënten met mild nierfalen (creatinineklaring > 45 ml/min) kan ZOFIL in dezelfde dosis en volgens hetzelfde eenmaal daagse doseringsschema worden gebruikt als bij patiënten met een normale nierfunctie. Voor patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 45 ml/min) moet de therapeutische dosis van ZOFIL worden gehalveerd; het eenmaal daagse doseringsschema hoeft niet te worden aangepast.

De aanvangsdosis en de onderhoudsdosis ZOFIL voor hypertensiepatiënten die worden gedialyseerd, bedragen een kwart van de dosis voor patiënten met een normale nierfunctie.

Uit recente klinische waarnemingen blijkt dat er een hoge incidentie van anafylactoïde reacties is bij patiënten die een ACE-remmer gebruiken tijdens hemodialyse met *high-flux* dialysemembranen of tijdens LDL-afereze (zie: 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

Oudere personen (ouder dan 65 jaar):

Bij oudere personen met een normale creatinineklaring is geen aanpassing nodig.

Bij oudere personen met een verminderde creatinineklaring (minder dan 45 ml/min) wordt aanbevolen de dagelijkse dosis te halveren.

De creatinineklaring kan worden afgeleid van het serumcreatinine aan de hand van de volgende formule:

$$\text{Creatinine-klaring (ml/min)} = \frac{(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)}}{\text{serumcreatinine (mg/dl)} \times 72}$$

Deze formule geeft een creatinineklaring bij mannen. Voor vrouwen moet de verkregen waarde vermenigvuldigd worden met 0,85.

Verminderde leverfunctie:

Bij hypertensiepatiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis is de aanvangsdosis ZOFIL de helft van de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie. Bij hypertensiepatiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is ZOFIL gecontra-indiceerd.

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van ZOFIL bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld. Daarom wordt het gebruik niet aanbevolen.

Acuut myocardinfarct

Volwassenen

De behandeling met ZOFIL moet binnen 24 uur na de eerste symptomen van acuut myocardinfarct worden begonnen, en moet zes weken worden voortgezet.

De dosering is als volgt:

1^e en 2^e dag: om de 12 uur 7,5 mg

3^e en 4^e dag: om de 12 uur 15 mg

vanaf de 5^e dag: om de 12 uur 30 mg

In het geval van een lage systolische bloeddruk (≤ 120 mm Hg) bij aanvang van de behandeling of de eerste drie dagen na het myocardinfarct, mag de dagdoses niet worden verhoogd. In het geval van hypotensie (≤ 100 mm Hg) kan de behandeling worden voortgezet met de dosis die eerder goed werd verdragen. In het geval van ernstige hypotensie (systolische bloeddruk lager dan 90 mm Hg bij twee opeenvolgende metingen, met een tussenpoos van ten minste één uur) dient de behandeling met ZOFIL te worden gestaakt.

Na 6 weken behandeling moet de patiënt opnieuw worden geëvalueerd; de behandeling moet worden gestaakt bij patiënten zonder tekenen van linkerventrikeldisfunctie of hartfalen. Indien er wel klachten zijn moet de behandeling mogelijk langdurig worden voortgezet.

Zo nodig moet de patiënt een standaardbehandeling krijgen met bijvoorbeeld een nitraat, acetylsalicylzuur of een bètablokker.

Oudere personen (ouder dan 65 jaar):

ZOFIL moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een myocardinfarct die ouder zijn dan 75 jaar.

Verminderde nierfunctie en dialysepatiënten:

De werkzaamheid en veiligheid van ZOFIL is niet vastgesteld bij patiënten met een myocardinfarct en een verminderde nierfunctie en bij infarctpatiënten die gedialyseerd worden. Daarom mag ZOFIL bij deze patiënten niet worden gebruikt.

Verminderde leverfunctie:

De werkzaamheid en veiligheid van ZOFIL is niet vastgesteld bij patiënten met een myocardinfarct en een verminderde leverfunctie. Daarom mag ZOFIL bij deze patiënten niet worden gebruikt.

Wijze van toediening

ZOFIL kan vóór, tijdens of na de maaltijd worden ingenomen. De dosering moet worden getitreerd naargelang de therapeutische respons van de patiënt.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, een andere ACE-remmer of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Angio-oedeem bij eerdere behandeling met een ACE-remmer in de anamnese.

Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Zofil mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

Erfelijk / idiopathisch angio-oedeem.

Ernstige leverinsufficiëntie.

Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij zij een effectief anticonceptiemiddel gebruiken.

Bilaterale nierarteriestenose, of unilaterale nierarteriestenose bij patiënten die slechts één nier hebben.

Het gelijktijdig gebruik van ZOFIL met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie:

Net als andere ACE-remmers kan ZOFIL een sterke bloeddrukdaling veroorzaken, vooral na de eerste dosis, hoewel symptomatische hypotensie bij ongecompliceerde hypertensiepatiënten zelden voorkomt. De kans daarop is groter bij patiënten met volume- en elektrolytendepletie door behandeling met een diureticum, een zoutbeperkt dieet, dialyse, diarree of braken en bij patiënten met ernstige renine-afhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5 en rubriek 4.8).

Symptomatische hypotensie is geconstateerd bij patiënten met hartfalen, al dan niet in combinatie met nierinsufficiëntie. De kans daarop is groter bij patiënten met ernstig hartfalen die ter behandeling daarvan hoge doses lisdiuretica gebruiken en bij patiënten met hyponatriëmie of een verminderde nierfunctie. Bij patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie moet de behandeling

onder streng medisch toezicht worden begonnen, bij voorkeur in een ziekenhuis, met lage doses en zorgvuldige dosistitratie.

Zo mogelijk moet in het begin van een behandeling met ZOFIL een eventuele behandeling met een diureticum tijdelijk worden gestaakt. Dit geldt ook voor patiënten met angina pectoris of cerebrovasculaire aandoeningen, bij wie een te sterke bloeddrukdaling tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Als zich hypotensie voordoet moet men de patiënt in een liggende houding plaatsen. Het kan nodig zijn het volume aan te vullen door intraveneuze toediening van een fysiologische zoutoplossing. Hypotensie na de eerste dosis sluit echter niet uit dat er na effectieve behandeling kan worden overgegaan tot zorgvuldige dosistitratie van het middel.

Bij sommige patiënten met hartfalen en een normale of lage bloeddruk kan er een bijkomende systemische bloeddrukverlaging optreden met ZOFIL. Dit effect is voorzien en is op zich meestal geen reden om de behandeling te staken. Indien de hypotensie symptomatisch wordt, kan het nodig zijn de dosis ZOFIL te verlagen of de behandeling te staken.

Hypotensie bij acuut myocardinfarct:

Behandeling met ZOFIL mag niet worden gestart bij patiënten met een acuut myocardinfarct, als behandeling met een vaatverwijdend middel de kans op ernstige depressie van de hemodynamiek vergroot. Het gaat hierbij om patiënten met een systolische bloeddruk < 100 mm Hg of met cardiogene shock. Behandeling van acuut myocardinfarct met ZOFIL kan tot ernstige hypotensie leiden. In geval van aanhoudende hypotensie (systolische bloeddruk langer dan een uur < 90 mm Hg) moet de toediening van ZOFIL worden gestaakt. Patiënten met ernstig hartfalen na een acuut myocardinfarct mogen alleen ZOFIL krijgen als zij hemodynamisch stabiel zijn.

Patiënten met een myocardinfarct en een verminderde leverfunctie:

De werkzaamheid en veiligheid van ZOFIL is niet vastgesteld bij patiënten met een myocardinfarct en een verminderde leverfunctie. Daarom mag ZOFIL bij deze patiënten niet worden gebruikt.

Oudere personen:

ZOFIL moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met een myocardinfarct die 75 jaar of ouder zijn.

Patiënten met renovasculaire hypertensie:

Er is een verhoogde kans op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met renovasculaire hypertensie en reeds bestaande bilaterale nierarteriestenose of eenzijdige arteriestenose als men slechts één nier heeft met een ACE-remmer worden behandeld. Diuretica kunnen dit effect nog versterken. Zelfs bij patiënten met eenzijdige nierarteriestenose kan zich ook bij geringe veranderingen in het serumcreatinine verlies van de nierfunctie voordoen. Wanneer behandeling met ZOFIL absoluut noodzakelijk wordt geacht, moet de behandeling worden ingesteld in een ziekenhuis onder streng medisch toezicht, met lage doses en zorgvuldige dosistitratie. Bij het begin van de behandeling met ZOFIL moet eventuele behandeling met een diureticum tijdelijk worden gestaakt. Tijdens de eerste paar weken van de behandeling moet de nierfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd.

Patiënten met nierinsufficiëntie:

ZOFIL moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nierinsufficiëntie, omdat zij een lagere dosis nodig hebben. Het kan nodig worden geacht de nierfunctie tijdens de behandeling nauwkeurig te controleren. Bij behandeling met ACE-remmers is nierfalen beschreven, vooral bij patiënten met ernstig hartfalen of met een onderliggende nierziekte, zoals nierarteriestenose. Bij sommige patiënten zonder duidelijk bestaande nierziekte stijgen de bloedspiegels van ureum en creatinine, vooral bij gelijktijdig gebruik van een diureticum. Het kan dan nodig zijn de dosering van de ACE-remmer te

verlagen en/of toediening van het diureticum te staken. Het wordt aanbevolen de nierfunctie tijdens de eerste paar weken van de behandeling nauwkeurig te volgen.

De werkzaamheid en veiligheid van ZOFIL bij patiënten met een myocardinfarct en nierinsufficiëntie zijn niet vastgesteld. Derhalve dient ZOFIL niet te worden gebruikt in de aanwezigheid van nierinsufficiëntie (serumcreatinine $\geq 2,1$ mg/dl en proteïnurie ≥ 500 mg/dag) en myocardinfarct.

Dialysepatiënten:

Bij patiënten die gedialyseerd worden met *high-flux* polyacrylaatmembranen (bijvoorbeeld AN 69) en die tevens met ACE-remmers worden behandeld, is er kans op anafylactoïde reacties, zoals zwelling van het aangezicht, flushing, bloeddrukdaling en dyspneu, binnen enkele minuten na het begin van de dialyse. Daarom wordt aanbevolen een ander membraan of een ander antihypertensivum te gebruiken.

De werkzaamheid en veiligheid van ZOFIL werden niet onderzocht in geval van myocardinfarct bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Daarom dient het niet gebruikt te worden bij deze patiënten.

Patiënten op LDL-afereze:

Patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld en die LDL-afereze met dextransulfaat ondergaan hebben kans op dezelfde anafylactoïde reacties als patiënten die met *high-flux* membranen gedialyseerd worden (zie boven). Voor deze patiënten wordt aanbevolen een antihypertensivum uit een andere groep te gebruiken.

Anafylactische reacties tijdens desensibilisatie of na een insectenbeet:

Een enkele maal heeft zich tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijvoorbeeld met hymenopteragif) of na een insectenbeet bij patiënten die een ACE-remmer gebruikten een levensbedreigende anafylactoïde reactie voorgedaan. Bij diezelfde patiënten werden deze reacties voorkomen door de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk te staken, maar de reacties deden zich opnieuw voor na onachtzame nieuwe toediening van het geneesmiddel. Daarom is waakzaamheid geboden bij patiënten die worden behandeld met ACE-remmers en een desensibilisatieprocedure ondergaan.

Niertransplantatie:

Er is geen ervaring met toediening van ZOFIL bij patiënten die recent een niertransplantatie hebben ondergaan.

Primair aldosteronisme:

Patiënten met primair aldosteronisme reageren doorgaans niet op antihypertensiva die hun effect ontlenen aan remming van het renine-angiotensinesysteem. Voor zulke patiënten wordt gebruik van dit product niet aanbevolen.

Overgevoeligheid/angio-oedeem:

Angio-oedeem van het gezicht, de extremiteiten, lippen, slijmvliezen, tong, glottis en/of larynx kan zich voordoen bij patiënten die met een ACE-remmer worden behandeld; angio-oedeem doet zich het meest voor tijdens de eerste weken van de behandeling. In zeldzame gevallen kan echter ernstig angio-oedeem ontstaan na langdurige behandeling met een ACE-remmer. De ACE-remmerbehandeling moet dan direct worden gestaakt en er moet op een geneesmiddel uit een andere groep worden overgeschakeld.

Angio-oedeem van de tong, de glottis of de larynx kan fataal zijn. Er moet onmiddellijk worden behandeld, in ieder geval met een adrenalineoplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml direct subcutaan), of langzaam adrenaline 1 mg/ml (verdund volgens de voorschriften) intraveneus, onder nauwgezette controle van het ecg en de bloeddruk. De patiënt moet worden opgenomen en ten minste 12 - 24 uur worden geobserveerd; de patiënt mag pas worden ontslagen als de klachten volledig verdwenen zijn.

Zelfs wanneer enkel zwelling van de tong optreedt, zonder bijkomende ademhalingsnood, moet de patiënt worden geobserveerd aangezien een behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet volstaat.

Angiotensin-converting-enzyme-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem die losstaat van de behandeling met een ACE-remmer, lopen een verhoogd risico op angio-oedeem tijdens een behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis Zofil worden gestart. Behandeling met Zofil mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Hoest:

Tijdens behandeling met ZOFIL kan zich een droge, niet-productieve hoest voordoen die na staken van het gebruik van ZOFIL verdwijnt. Een ACE-remmer-geïnduceerde hoest moet in aanmerking worden genomen bij de differentiaaldiagnose van hoest.

Leverinsufficiëntie:

In zeldzame gevallen is het gebruik van ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot fulminante levernecrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is onopgehelderd. Patiënten die ACE-remmers krijgen en bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen optreedt, moeten het gebruik van de ACE-remmer staken en onder passende medische supervisie worden geplaatst.

Kaliëmie:

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, heparine, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS):

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Chirurgie / Anesthesie:

ACE-remmers kunnen hypotensie of zelfs hypotensieve shock veroorzaken bij patiënten die een grote chirurgische ingreep ondergaan of tijdens de anesthesie, aangezien ACE-remmers de vorming van angiotensine II na compensatoire reninesecretie kunnen blokkeren. Als de ACE-remmer niet achterwege kan worden gelaten moet het intravasculaire volume en het plasmavolume zorgvuldig worden gecontroleerd.

Aorta- of mitralisstenose / hypertrofische cardiomyopathie:

ACE-remmers moeten voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met mitralisstenose en obstructie van de uitstroom van het linkerventrikel.

Neutropenie / agranulocytose:

Bij patiënten die ACE-remmers krijgen zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. De kans op neutropenie lijkt dosis- en typegebonden, en is afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt. Neutropenie komt zelden voor bij patiënten zonder complicaties, maar kan zich voordoen bij patiënten met een verminderde nierfunctie, vooral in combinatie met collageenziekte van de bloedvaten, zoals systemische lupus erythematosus of scleroderma, en bij behandeling met immunosuppressiva, met allopurinol of procainamide, of wanneer sprake is van een combinatie van deze complicerende factoren. Een aantal van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties die in een aantal gevallen niet reageerden op een intensieve behandeling met antibiotica. Indien zofenopril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, worden telling van de witte bloedcellen en differentiële tellingen aanbevolen vóór de behandeling, om de 2 weken tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met zofenopril en vervolgens op geregelde tijdstippen. Tijdens de behandeling moeten patiënten de instructie meekrijgen om elk teken van infectie (zoals keelpijn of koorts) te rapporteren op het ogenblik dat er een differentiële telling van de witte bloedcellen wordt uitgevoerd. Zofenopril en andere gelijktijdig gebruikte medicatie (zie rubriek 4.5) moeten worden gestaakt indien er neutropenie (neutrofielen lager dan $1000/\text{mm}^3$) wordt geconstateerd of vermoed.

De neutropenie is reversibel na staken van de ACE-remmer.

Psoriasis:

Bij patiënten met psoriasis moet voorzichtigheid worden betracht bij gebruik van ACE-remmers.

Proteïnurie:

Proteïnurie kan zich vooral voordoen bij patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie, of bij patiënten die met relatief hoge doses ACE-remmer worden behandeld. Bij patiënten met een reeds bestaande nierziekte moet de urineproteïne worden bepaald (dip-stick in de eerste ochtendurine) vóór de behandeling en vervolgens op geregelde tijdstippen.

Diabetespatiënten:

Bij diabetespatiënten die eerder werden behandeld met orale antidiabetesmiddelen of insuline moeten de glykemiespiegels nauwlettend worden gecontroleerd tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Lithium:

De combinatie van Lithium en ZOFIL wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Etnische verschillen:

Net als andere angiotensin-converting-enzyme-remmers kan zofenopril minder effectief zijn in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten. ACE-remmers veroorzaken vaker angio-oedeem bij negroïde patiënten dan bij niet-negroïde patiënten.

Zwangerschap:

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Overige informatie:

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Niet aanbevolen gelijktijdig gebruik

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutvervangers of andere middelen die serumkalium verhogen.

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met zofenopril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van zofenopril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van zofenopril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren:

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Gelijktijdig gebruik met voorzorgsmaatregelen

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica).

Bij patiënten die eerder werden behandeld met een hoge dosis diuretica kunnen volumedepletie en een risico op hypotensie optreden bij de start van de behandeling met zofenopril (zie rubriek 4.4). De gevolgen van deze hypotensie kunnen worden verminderd door de behandeling met het diureticum stop te zetten, door het volume of de zoutinname te verhogen, of door de behandeling te beginnen met een lage dosis zofenopril.

Lithium.

Bij gelijktijdig gebruik van lithium en een ACE-remmer werden reversibele verhogingen van de serum-lithiumconcentraties en lithiumtoxiciteit gerapporteerd. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan het risico op lithiumtoxiciteit verhogen en het reeds gestegen risico op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verder verhogen. Daarom wordt ZOFIL niet aanbevolen in combinatie met lithium. Indien gelijktijdig gebruik toch noodzakelijk is, moeten de serum-lithiumwaarden nauwlettend worden gecontroleerd.

Goud.

Nitritoïde reacties (met symptomen van vaatverwijding waaronder overmatig blozen, nausea, duizeligheid en hypotensie, die zeer ernstig kunnen zijn) als gevolg van behandeling met injecteerbaar goud (zoals bijvoorbeeld natriumaurothiomalaat) werden vaker gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met een ACE-remmer.

Geneesmiddelen met een anesthesische werking.

ACE-remmers kunnen het bloeddrukverlagend effect van sommige middelen met een anesthesische werking versterken.

Narcotica/tricyclische antidepressiva/antipsychotica/barbituraten.

Er kan zich orthostatische hypotensie voordoen.

Andere antihypertensieve stoffen (bijvoorbeeld β -blokkers, α -blokkers, calciumantagonisten)

kunnen een bijkomend hypotensief effect hebben of dit effect versterken. Een behandeling met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, moet met de nodige voorzichtigheid worden ingesteld.

Cimetidine.

Kan de kans op een bloeddrukverlagend effect versterken.

Ciclosporine.

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Allopurinol, cytostatische of immunosuppressieve stoffen, systemische corticosteroiden of procaïnamide.

Verhoogde kans op overgevoeligheidsreacties bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers. Gelijktijdige toediening van ACE-remmers kan de kans op leukopenie verhogen.

Antidiabetica.

In zeldzame gevallen kunnen ACE-remmers het hypoglykemische effect van insuline en orale antidiabetica zoals sulfonylurea bij diabetici versterken. In dergelijke gevallen kan het nodig zijn om de dosis van het antidiabeticum te verlagen tijdens de gelijktijdige behandeling met ACE-remmers.

Hemodialyse met high-flux dialysemembranen.

Verhoogde kans op anafylactoïde reacties bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers.

Om rekening mee te houden bij gelijktijdig gebruik

Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's, inclusief acetylsalicylzuur $\geq 3\text{g/dag}$). Niet-steroïde anti-inflammatoire middelen kunnen het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers verminderen.

Bovendien is beschreven dat NSAID's en ACE-remmers een additief effect hebben op de stijging van het serumkaliumgehalte, terwijl de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn in principe omkeerbaar en doen zich vooral voor bij patiënten die al een verminderde nierfunctie hebben. In zeldzame gevallen kan er acuut nierfalen optreden, in het bijzonder bij patiënten met een reeds verminderde nierfunctie, zoals oudere of gedehydrateerde patiënten.

Antacida. Verminderen de biologische beschikbaarheid van ACE-remmers.

Sympathicomimetica. Kunnen de antihypertensieve werking van ACE-remmers verminderen. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat het gewenste effect wordt bereikt.

Voedsel. Kan de absorptiesnelheid, maar niet de mate waarin zofenoprilcalcium wordt geabsorbeerd, verminderen.

Bijkomende informatie

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de interactie van zofenopril met andere geneesmiddelen die door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd. Tijdens stofwisselingsstudies in vitro met zofenopril zijn echter geen aanwijzingen gevonden voor mogelijke interacties met geneesmiddelen die door CYP-enzymen worden gemetaboliseerd.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine verhoging van risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen, moeten overstappen op een andere anti-hypertensieve therapie waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap is vastgesteld, tenzij het voortzetten van de behandeling met de ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnion, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie rubriek 5.3). Als blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echografie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Omdat er geen informatie beschikbaar is over het gebruik van ZOFIL tijdens het geven van borstvoeding, wordt ZOFIL niet aanbevolen en genieten alternatieve behandelingen met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens borstvoeding de voorkeur, met name wanneer het gaat om het voeden van pasgeborenen of vroeggeborenen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van ZOFIL op de rijvaardigheid. Wanneer men voertuigen bestuurt of machines bedient, moet men rekening houden met de kans op sufheid, duizeligheid of vermoeidheid.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen worden in een tabel weergegeven:

De volgende tabel toont alle bijwerkingen die tijdens klinisch gebruik van ZOFIL zijn gemeld, ingedeeld per orgaanstelsel en vervolgens op de gebruikelijke wijze gerangschikt naar frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$)

MedDRA Systeem Orgaan Klasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest	Vaak
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Vaak
	Braken	Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag	Soms
	Angio-oedeem	Zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Spierkramp	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Vaak
	Asthenie	Soms

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens behandeling met ACE-remmers:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Bij een aantal patiënten kan agranulocytose en pancytopenie voorkomen.

Bij patiënten met een glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie werden gevallen van hemolytische anemie gerapporteerd.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden: hypoglykemie

Endocriene stoornissen

Niet bekend: ongepaste secretie van het antidiuretisch hormoon

Psychische stoornissen

Zelden: depressie, stemmingswisseling, slaapstoornissen, verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: paresthesie, dysgeusie, evenwichtsstoornissen

Oogaandoeningen

Zelden: gezichtsvermogen wazig

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zelden: tinnitus

Hartaandoeningen

Individuele gevallen van tachycardie, hartkloppingen, aritmie, angina pectoris, myocardinfarct werden gerapporteerd met ACE-remmers, gepaard gaand met hypotensie.

Bloedvataandoeningen

Na het starten of het verhogen van de behandeling trad ernstige hypotensie op. Dit was vooral het geval voor een aantal risicogroepen (zie: 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). Gepaard met hypotensie, symptomen als duizeligheid, zwakte, afgenomen gezichtsvermogen, in zeldzame gevallen met bewustzijnsverlies (syncope). In zeldzame gevallen komt flushing voor.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

In zeldzame gevallen werden dyspneu, sinusitis, rhinitis, glossitis, bronchitis en bronchospasmen gerapporteerd. Bij een kleine subgroep van patiënten werden ACE-remmers in verband gebracht met het ontstaan van angio-oedeem van het gezicht en de orofaryngeale weefsels. In geïsoleerde gevallen veroorzaakte angioneurotisch oedeem van de bovenste luchtwegen fatale obstructie van de luchtwegen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms kunnen buikpijn, diarree, constipatie en droge mond voorkomen. Er werden individuele gevallen van pancreatitis en ileus beschreven als gevolg van ACE-remmers. Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem.

Lever- en galaandoeningen

Er werden individuele gevallen van cholestatische geelzucht en hepatitis beschreven in samenhang met ACE-remmers.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms kunnen allergische reacties en overgevoeligheidsreacties optreden, zoals pruritis, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom, toxische necrolyse van de epidermis, psoriasisachtige huiduitslag, alopecie. Dit kan gepaard gaan met koorts, myalgie, artralgie, eosinofilie en/of verhoogde ANA-titers. Hyperhydrose komt in zeldzame gevallen voor.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Een enkele keer kan myalgie optreden.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie kan optreden of verergeren. Er werden gevallen van acuut nierfalen gerapporteerd (zie 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'). In zeldzame gevallen treden mictiestoornissen op.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

In zeldzame gevallen erectiestoornissen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

In zeer zeldzame gevallen perifeer oedeem en pijn rond de borst.

Onderzoeken

De waarden van ureum en creatinine in het bloed kunnen stijgen, vooral in geval van nierinsufficiëntie, ernstig hartfalen en renovasculaire hypertensie. Deze stijgingen zijn reversibel bij staking van de behandeling.

Bij enkele patiënten werden dalingen in hemoglobine, hematocriet, bloedplaatjes en witte bloedcellen gerapporteerd.

Ook werden stijgingen van de serumspiegels van leverenzymen en bilirubine gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb: Website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Verschijnselen van overdosering zijn ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, elektrolytafwijkingen en nierfalen.

Patiënten die een overdosis hebben gebruikt moeten streng worden bewaakt, bij voorkeur op een *intensive care* afdeling. Regelmatig moeten de serumelektrolyten en het creatinine worden bepaald. De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de symptomen. Als de overdosis recent is ingenomen kan men maatregelen nemen om absorptie te voorkomen, zoals maagspoeling en toediening van adsorberende middelen en natriumsulfaat. Wanneer zich hypotensie voordoet moet de patiënt in shockhouding worden gelegd, en moet verstandig gebruik van volumevergroeters en/of behandeling met angiotensine II worden overwogen. Bradycardie of sterke vagusreacties moeten worden behandeld met atropine. Het gebruik van een pacemaker kan worden overwogen. ACE-remmers kunnen uit de circulatie worden verwijderd door hemodialyse. Het gebruik van *high-flux* polyacrylaatmembranen moet worden vermeden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmer, ATC-code: CO9AA15.

De gunstige effecten van ZOFIL bij hypertensie en acuut myocardinfact lijken vooral het gevolg te zijn van de suppressie van het plasmarenine-angiotensine-aldosteronsysteem. ACE-remming (Ki 0,4 nmol in konijnenlong voor het argininezout van zofenoprilaat) leidt tot daling van angiotensine II in plasma. Hierdoor vermindert de vasopressorische activiteit en daalt de aldosteronsecretie. Hoewel deze daling gering is, kan de serumkaliumconcentratie enigszins stijgen, en kan men natrium en water verliezen. Door het wegvallen van de negatieve feedback van angiotensine II op de reninesecretie

stijgt de renine-activiteit in het plasma. Vierentwintig uur na toediening van eenmalige orale doses van 30 mg en 60 mg zofenoprilcalcium bedraagt de onderdrukking van de ACE-activiteit in plasma respectievelijk 53,4% en 74,4%.

ACE-remming leidt tot een verhoogde activiteit van het circulerende en lokale kallikreïne-kininesysteem, wat bijdraagt aan de perifere vaatverwijding door activering van het prostaglandinesysteem. Mogelijk speelt dit mechanisme een rol bij het bloeddrukverlagend effect van zofenoprilcalcium, en is het verantwoordelijk voor sommige bijwerkingen.

Bij patiënten met hypertensie leidt toediening van ZOFIL in liggende en staande houding tot vrijwel dezelfde bloeddrukdaling, zonder compensatoire stijging van de hartfrequentie. De gemiddelde systemische vaatweerstand daalt gewoonlijk na toediening van ZOFIL.

Bij sommige patiënten duurt het een aantal weken voordat een optimale bloeddrukverlaging wordt bereikt. De bloeddrukverlagende effecten blijven ook bij langdurige behandeling gehandhaafd.

Bij abrupt staken van de behandeling doet zich geen snelle bloeddrukstijging voor. Tot dusver zijn er geen gegevens over het effect van ZOFIL op de morbiditeit en mortaliteit bij hypertensiepatiënten.

Hoewel de bloeddrukverlagende werking bij alle bestudeerde rassen tot uiting komt, vertonen zwarte hypertensiepatiënten (doorgaans een hypertensieve populatie met een lage reninespiegel) een zwakkere gemiddelde respons op monotherapie met een ACE-remmer dan niet-zwarte patiënten. Dit verschil verdwijnt wanneer een diureticum wordt toegevoegd.

Het klinisch effect van vroegtijdig gebruik van ZOFIL na myocardinfarct kan verband houden met veel factoren, zoals verlaging van de angiotensine II-plasmaspiegels (wat op deze manier het proces van ventriculaire remodeling beperkt, een proces dat een negatief effect kan hebben op de quod vitam prognose van de infarctpatiënt), en de stijging van de plasma- en weefselconcentraties van vaatverwijdende verbindingen (het prostaglandinen-kinine-systeem).

Een gerandomiseerd, placebogecontroleerd klinisch onderzoek met zofenopril werd uitgevoerd bij 1566 patiënten met een myocardinfarct van de voorwand, die geen thrombolytische therapie hadden ondergaan. De behandeling werd binnen 24 uur gestart en gedurende 6 weken gecontinueerd. De incidentie van het primaire gecombineerde eindpunt (ernstig hartfalen en/of dood op 6 weken) was lager in de groep patiënten die met zofenopril werd behandeld (zofenopril 7,1 %, placebo 10,6 %). Na 1 jaar was de overlevingsgraad in de zofenoprilgroep verbeterd.

Andere informatie:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Zofenoprilcalcium is een prodrug; de actieve remmer is de vrije sulfhydrylverbinding zofenopriilaat, die wordt gevormd door hydrolyse van de thio-ester.

Absorptie:

Zofenoprilcalcium wordt na orale toediening snel en volledig geabsorbeerd, en wordt vrijwel volledig omgezet in zofenopriilaat, waarvan de maximale bloedspiegels 1,5 uur na een orale dosis ZOFIL worden bereikt. De kinetiek na eenmalige toediening verloopt lineair voor doses tussen 10 en 80 mg zofenoprilcalcium, en na toediening van 15 - 60 mg zofenoprilcalcium gedurende 3 weken doet zich geen stapeling voor. De aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal vermindert de snelheid maar niet de mate van absorptie, en de AUC's van zofenopriilaat in nuchtere toestand en na het gebruik van voedsel zijn vrijwel identiek.

Distributie:

Ongeveer 88% van de *ex-vivo* gemeten circulerende radioactiviteit na toediening van een radioactief gelabelde dosis zofenoprilcalcium wordt aan plasma-eiwit gebonden; het *steady state* verdelingsvolume is 96 liter.

Biotransformatie:

In menselijke urine zijn na inname van een radioactief gelabelde dosis zofenoprilcalcium acht metabolieten geïdentificeerd, die samen 76% van de radioactiviteit in de urine uitmaken. De belangrijkste metaboliet is zofenopriilaat (22%), dat vervolgens via verschillende routes wordt gemetaboliseerd, zoals via glucuronideconjugatie (17%), cyclisering en glucuronideconjugatie (13%), cysteineconjugatie (9%) en S-methylering van de thiolgroep (8%). Na orale toediening van zofenoprilcalcium is de halfwaardetijd van zofenopriilaat is 5,5 uur en de totale lichaamsklaring 1300 ml/min.

Eliminatie:

Intraveneus toegediend radioactief gelabeld zofenopriilaat wordt in de urine (76%) en in de feces (16%) uitgescheiden, terwijl na een orale dosis radioactief gelabeld zofenoprilcalcium respectievelijk 69% en 26% van de radioactiviteit in urine en feces wordt teruggevonden; dit wijst erop dat de eliminatie langs twee routes verloopt (nieren en lever).

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Farmacokinetiek bij oudere personen:

Bij oudere personen is geen dosisaanpassing nodig als de nierfunctie normaal is.

Farmacokinetiek bij nierfalen:

Uit vergelijking van de essentiële farmacokinetische parameters van zofenopriilaat, bepaald na orale toediening van radioactief gelabeld zofenoprilcalcium, blijkt dat patiënten met een licht verminderde

nierfunctie (creatinineklaring > 45 en < 90 ml/min) zofenopril even snel uitscheiden als gezonde personen (creatinineklaring > 90 ml/min).

Bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde nierfunctie (7- 44 ml/min), is de eliminatiesnelheid ongeveer 50% van de normale snelheid. Dit geeft aan dat deze patiënten de helft van de gebruikelijke aanvangsdosering ZOFIL moeten krijgen.

Bij patiënten met een nierziekte in een eindstadium, die met hemodialyse en peritoneaaldialyse worden behandeld, is de eliminatiesnelheid verminderd tot 25% van de normale snelheid. Dit geeft aan dat deze patiënten een kwart van de gebruikelijke aanvangsdosering ZOFIL moeten krijgen.

Farmacokinetiek bij leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis die een eenmalige dosis radioactief gelabeld zofenoprilcalcium kregen waren de C_{max} - en t_{max} -waarden voor zofenoprialaat vergelijkbaar met die bij gezonde personen. De AUC-waarden bij patiënten met cirrose waren echter ongeveer tweemaal hoger dan normaal, wat aangeeft dat de aanvangsdosering ZOFIL voor patiënten met een milde tot matige leverfunctiestoornis de helft moet zijn van de dosis voor patiënten met een normale leverfunctie.

Over de farmacokinetiek van zofenopril en zofenoprialaat bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen zijn geen gegevens bekend. Daarom is zofenopril bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxiciteitstudies met herhaalde orale toediening bij drie zoogdiersoorten waren de meeste effecten die zich bij de behandeling voordeden dezelfde die gewoonlijk voor ACE-remmers worden gemeld. Deze veranderingen zijn onder meer daling van de erythrocytparameters, stijging van het stikstofgehalte van serum (in ureum), daling van het gewicht van het hart en hyperplasie van de juxtaglomerulaire cellen bij doses die veel hoger zijn dan de maximale aanbevolen dosis voor de mens. In een toxiciteitstudie met herhaalde orale toediening aan honden deden zich bij hoge doses immunologisch bepaalde soortspecifieke bloeddyscrasieën voor.

In een 1 jaar durende studie naar de toxiciteit na herhaalde orale toediening bij de aap werden geen significante veranderingen in de enzymactiviteit van cytochroom P450 gezien.

In voortplantingstoxiciteitstudies veroorzaakte zofenopril een dosisgebonden vertraging van de groeisnelheid bij nakomelingen, en voorts nefrotoxiciteit en verminderde postnatale levensvatbaarheid bij doses van 90 en 270 mg/kg in de F₁-generatie. Behandeling met zofenopril tijdens de zwangerschap leidde tot foetale toxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit bij nakomelingen van ratten, en ook tot embryo- en foeto-toxiciteit bij het konijn, maar alleen bij doses die toxisch waren voor de moeder.

Uit genotoxiciteitstudies is gebleken dat zofenopril niet mutageen of clastogeen is.

Uit carcinogeniteitstudies bij muizen en ratten zijn geen aanwijzingen gevonden voor carcinogeniteit. In de studie met muizen was er alleen een verhoogde incidentie van testikelatrofie; de klinische betekenis hiervan is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Kern: microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Coating: hypromellose, titaniumdioxide (E171), macrogol 400, macrogol 6000.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking PVDC/PVC/aluminium of Aclar/aluminium of PVC/PE/PVDC/aluminium, verpakkingen van:

ZOFIL 7,5 mg – 12, 14, 15, 28, 30, 48, 50, EAV met 50, 56, EAV met 56, 90 of 100 filmomhulde tabletten

ZOFIL 15 mg – 12, 14, 15, 28, 30, 50, EAV met 50, 56, EAV met 56, 90 of 100 filmomhulde tabletten

ZOFIL 30 mg – 7, 14, 15, 28, 30, 50, EAV met 50, 56, EAV met 56, 90 of 100 filmomhulde tabletten

ZOFIL 60 mg – 14, 15, 28, 30, 50, EAV met 50, 56, EAV met 56, 90 of 100 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MENARINI International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 Luxemburg

Luxemburg

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ZOFIL 7,5 mg : RVG 23720

ZOFIL 15 mg : RVG 23721

ZOFIL 30 mg : RVG 23722

ZOFIL 60 mg : RVG 23723

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 1999

Datum van laatste hernieuwing: 30 juli 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 februari 2021