

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ZOFENIL 7,5 mg comprimidos recubiertos con película

ZOFENIL 15 mg comprimidos recubiertos con película

ZOFENIL 30 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ZOFENIL 7,5 mg comprimidos recubiertos con película contiene 7,5 mg de zofenopril cálcico, como 7,2 mg de zofenopril.

Cada ZOFENIL 15 mg comprimidos recubiertos con película contiene 15 mg de zofenopril cálcico, como 14,3 mg de zofenopril.

Cada comprimido de ZOFENIL 30 mg comprimidos recubiertos con película contiene 30 mg de zofenopril cálcico, como 28,7 mg de zofenopril.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ZOFENIL 7,5 mg comprimidos recubiertos con película contiene 17,35 mg de lactosa monohidrato.

Cada ZOFENIL 15 mg comprimidos recubiertos con película contiene 34,7 mg de lactosa monohidrato.

Cada ZOFENIL 30 mg comprimidos recubiertos con película contiene 69,4 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

ZOFENIL 7,5 mg:

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos con caras convexas.

ZOFENIL 15 mg, 30 mg:

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, oblongos y ranurados. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Hipertensión:

ZOFENIL está indicado en el tratamiento de la hipertensión esencial leve a moderada.

Infarto agudo de miocardio:

ZOFENIL está indicado para el tratamiento, iniciado dentro de las primeras 24 horas, de pacientes con infarto agudo de miocardio con o sin signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, hemodinámicamente estables, que no hayan recibido terapia con trombolíticos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Hipertensión

Adultos

La necesidad del ajuste de dosis se debe determinar midiendo la presión arterial justo antes de la siguiente dosis.

La dosis se debe incrementar en un intervalo de cuatro semanas.

Pacientes sin depleción de sal o de volumen

El tratamiento se debería iniciar con 15 mg una vez al día e ir aumentando la dosis hasta conseguir un control óptimo de la presión arterial.

La dosis efectiva usual es de 30 mg una vez al día.

La dosis máxima diaria es de 60 mg al día administrados en una dosis única o dividida en dos dosis.

En caso de respuesta inadecuada se pueden añadir otros agentes antihipertensivos tales como diuréticos (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.1).

Pacientes con posible depleción de sal o de volumen

Puede aparecer hipotensión tras la primera dosis en pacientes de alto riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). El inicio de la terapia con IECAs requiere la corrección de las deficiencias de sal y/o de volumen, la retirada del tratamiento con diuréticos dos o tres días antes de la inhibición de la ECA, y una dosis inicial de 15 mg al día. Si esto no es posible, la dosis inicial debe ser de 7,5 mg al día.

Los pacientes con un alto riesgo de hipotensión grave aguda deberán ser atentamente monitorizados preferiblemente en un hospital, durante el tiempo necesario hasta producirse el máximo efecto esperado después de la primera dosis, y cada vez que se aumente la dosis de IECA y/o diurético. Esto también es aplicable en pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular en los cuales una hipotensión excesiva podría causar un infarto de miocardio o en un accidente cerebrovascular.

Insuficiencia renal y diálisis

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 45 ml/min) se puede emplear la misma dosis y posología, de una toma de ZOFENIL al día, que en pacientes con una función renal normal. En pacientes con insuficiencia moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min) se deberá administrar la mitad de la dosis terapéutica de ZOFENIL, no siendo necesario modificar la posología de una toma al día.

La dosis inicial y la posología de ZOFENIL para pacientes hipertensos sometidos a diálisis deberá ser un cuarto de la dosis utilizada para pacientes con función renal normal.

Observaciones clínicas recientes han mostrado una elevada incidencia de reacciones de tipo anafilactoide en pacientes tratados con IECAs durante hemodiálisis con membrana de diálisis de alto flujo o durante aféresis LDL (Ver punto 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina normal no es necesario ningún ajuste.

En pacientes de edad avanzada con aclaramiento de creatinina reducido (menos de 45 ml/min) se recomienda la mitad de la dosis diaria.

El aclaramiento de creatinina puede ser estimado a partir de la creatinina sérica mediante la fórmula siguiente:

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{\quad}$$

Creatinina sérica (mg/dl) x 72

El método anterior proporciona el aclaramiento de creatinina sérica en hombres. Para las mujeres el valor obtenido debe multiplicarse por 0,85.

Insuficiencia hepática

En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática leve-moderada, la dosis inicial de ZOFENIL debe ser la mitad de la dosis recomendada para los pacientes con función hepática normal.

En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave ZOFENIL está contraindicado.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ZOFENIL en niños y adolescentes menores de 18 años no ha sido establecida.

Por tanto, no se recomienda su uso.

Infarto agudo de miocardio

Adultos

El tratamiento con ZOFENIL debe empezar dentro de las siguientes 24 horas después del inicio de los síntomas del infarto agudo de miocardio y debe ser continuado durante seis semanas.

La posología debe ser la siguiente:

1^{er} y 2^o día: 7,5 mg cada 12 horas.

3^o y 4^o día: 15 mg cada 12 horas

A partir del 5^o día en adelante: 30 mg cada 12 horas.

La dosis diaria no debe incrementarse en caso de presión arterial sistólica baja (≤ 120 mmHg) al inicio del tratamiento o durante los primeros tres días siguientes al infarto de miocardio. En caso de hipotensión (≤ 100 mmHg), el tratamiento puede ser continuado con la dosis que ha sido tolerada previamente. En caso de hipotensión grave (presión arterial sistólica menor de 90 mmHg en dos medidas consecutivas separadas al menos una hora), el tratamiento con ZOFENIL debe ser discontinuado.

Los pacientes deben ser re-evaluados después de 6 semanas de tratamiento, y el tratamiento debería ser discontinuado en pacientes sin signos de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca. Si estos signos se mantienen, el tratamiento se podría continuar a largo plazo.

Los pacientes también pueden recibir, si resulta apropiado, el tratamiento estándar tal como nitratos, aspirina o beta-bloqueantes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

ZOFENIL se debe usar con precaución en pacientes con infarto de miocardio mayores de 75 años.

Insuficiencia renal y sometidos a diálisis

No ha sido establecida la eficacia y seguridad de ZOFENIL en pacientes con enfermedad renal con infarto de miocardio y que están siendo sometidos a diálisis. Por lo tanto, ZOFENIL no se debe administrar a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No ha sido establecida la eficacia y seguridad de ZOFENIL en pacientes con enfermedad hepática con infarto de miocardio. Por lo tanto, no se debe utilizar en estos pacientes.

Forma de administración

ZOFENIL se puede tomar antes, durante o después de las comidas. La dosis se debe ajustar según la respuesta terapéutica del paciente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a zofenopril cálcico, a cualquier otro IECA o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Historial de angioedema asociado a un tratamiento previo con IECA.
 - Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con ZOFENIL no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).
 - Angioedema hereditario / idiopático.
 - Insuficiencia hepática grave.
 - Segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
 - Mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz.
 - Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en pacientes monorrenos.
- El uso concomitante de ZOFENIL con medicamentos con aliskiren está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m²) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipotensión:

Como otros IECAs, ZOFENIL puede causar una importante caída de la presión arterial especialmente después de la primera dosis, aunque la hipotensión sintomática raramente se observa en pacientes hipertensos sin complicaciones. Es más probable que ocurra en pacientes con depleción de volumen y electrolitos por terapia con diuréticos, restricción de la sal en la dieta, diálisis, diarrea o vómitos, o en aquellos pacientes con hipertensión grave renina-dependiente (ver secciones 4.5 y 4.8). En pacientes con insuficiencia cardíaca con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en pacientes con grados de insuficiencia cardíaca más graves, como reflejo del uso de altas dosis de diuréticos de asa, hiponatremia o insuficiencia renal funcional. En pacientes con riesgo incrementado de hipotensión sintomática, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica preferiblemente en un hospital, con dosis bajas y un cuidadoso ajuste de las mismas.

Si es posible, el tratamiento con diuréticos se debe interrumpir temporalmente cuando se inicie la terapia con ZOFENIL. Tales consideraciones también son aplicables a los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular, en los cuales una bajada excesiva de la presión arterial podría causar infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se desarrolla hipotensión, el paciente debe ser colocado en posición de decúbito supino. Puede requerirse la repleción de volumen con administración de suero salino intravenoso. La aparición de hipotensión después de una dosis inicial no excluye un cuidadoso ajuste de dosis posterior del fármaco tras un control efectivo.

En algunos pacientes con insuficiencia cardíaca que tienen la presión arterial normal o baja, pueden sufrir una disminución adicional de la presión arterial sistémica con el uso de ZOFENIL. Este efecto es predecible, y normalmente no es una razón para suspender el tratamiento. Si la hipotensión pasa a ser sintomática, puede ser necesario reducir la dosis o suspender el tratamiento con ZOFENIL.

Hipotensión en infarto agudo de miocardio:

No debe ser iniciado el tratamiento con ZOFENIL en pacientes con infarto agudo de miocardio si hay riesgo adicional de depresión hemodinámica grave subsiguiente al tratamiento con vasodilatador. Se trata de pacientes con una presión arterial sistólica <100mmHg o con shock cardiogénico. El tratamiento con ZOFENIL en pacientes con infarto agudo de miocardio puede dar lugar a una hipotensión grave. Debe discontinuarse el tratamiento con ZOFENIL en caso de hipotensión persistente (presión sanguínea sistólica <90mmHg durante más de una hora). En pacientes con insuficiencia cardíaca grave posterior a un infarto de miocardio agudo, ZOFENIL solo debería administrarse si el paciente está hemodinámicamente estable.

Pacientes con infarto de miocardio e insuficiencia hepática:

No se ha establecido la eficacia y seguridad de ZOFENIL en pacientes con infarto de miocardio con la función hepática deteriorada. Por lo tanto, no se debe utilizar en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada:

ZOFENIL se debe utilizar con precaución en pacientes con infarto de miocardio de edad ≥75 años.

Pacientes con hipertensión renovascular:

Hay un riesgo incrementado de hipotensión grave e insuficiencia renal cuando se trata con IECAs a pacientes con hipertensión renovascular y estenosis bilateral pre-existente de la arteria renal o estenosis de la arteria en monorrenos. El tratamiento con diuréticos puede ser un factor agravante. Se puede producir pérdida de la función renal solamente con ligeras modificaciones en la creatinina sérica, incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal. Si se considera absolutamente necesario, el tratamiento con ZOFENIL debe iniciarse en un hospital bajo estricta supervisión médica, con dosis bajas y un cuidadoso ajuste de las mismas. Cuando se inicia la terapia con ZOFENIL debe interrumpirse temporalmente el tratamiento diurético y debe controlarse la función renal durante las primeras semanas de la terapia.

Pacientes con insuficiencia renal:

ZOFENIL debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que requieren dosis reducidas. Si se considera adecuado, se deberá monitorizar estrictamente la función renal durante la terapia. Se ha descrito insuficiencia renal en asociación con IECAs, principalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave o con enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Algunos pacientes, aparentemente sin enfermedad renal pre-existente han desarrollado incrementos de la concentración de urea y creatinina en sangre, particularmente cuando se está administrando concomitantemente un diurético. Puede requerirse reducción de la dosis del IECA y/o la retirada del tratamiento con el diurético. Se recomienda que la función renal sea estrechamente monitorizada durante las primeras semanas del tratamiento.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de ZOFENIL en pacientes con infarto de miocardio con la función renal deteriorada. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ZOFENIL en caso de deterioro renal e infarto de miocardio (creatinina sérica $\geq 2,1$ mg/dl y proteinuria ≥ 500 mg/día).

Pacientes en hemodiálisis:

En los pacientes que son dializados mediante membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo y tratados con IECAs es probable la aparición de reacciones anafilactoides tales como hinchazón facial, enrojecimiento, hipotensión y disnea a los pocos minutos del inicio de la hemodiálisis. Se recomienda el uso de una membrana alternativa u otro fármaco antihipertensivo.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de ZOFENIL en pacientes con infarto de miocardio sometidos a tratamiento de hemodiálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ZOFENIL en estos pacientes.

Pacientes en aféresis LDL:

Los pacientes tratados con un IECA sometidos a aféresis LDL con sulfato de dextrano pueden experimentar reacciones anafilactoides similares a aquellas observadas en pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo (ver punto anterior). En estos pacientes se recomienda la utilización de un agente antihipertensivo de otra clase.

Reacciones anafilácticas durante desensibilización o después de picaduras de insectos:

Raramente, pacientes tratados con IECAs durante un tratamiento de desensibilización (por ej. De veneno de himenópteros) o después de picaduras de insectos han experimentado reacciones anafilactoides que pueden comprometer la vida del paciente. En estos pacientes, estas reacciones se han evitado interrumpiendo temporalmente el tratamiento con IECAs pero han reaparecido al administrar de nuevo el medicamento de manera involuntaria. Por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes tratados con IECAs que están recibiendo estos tratamientos de desensibilización.

Trasplante de riñón:

No hay experiencia sobre la administración de ZOFENIL en pacientes con trasplante de riñón reciente.

Adosteronismo primario:

Los pacientes con aldosteronismo primario generalmente no responden a los fármacos antihipertensivos que actúan mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina. Por consiguiente el uso de este producto no está recomendado.

Hipersensibilidad/Angioedema:

En pacientes tratados con IECAs puede producirse angioedema de la cara, extremidades, labios, membranas mucosas, lengua, glotis y/o laringe, el cual ocurre más frecuentemente durante las primeras semanas de tratamiento. Sin embargo, en casos raros puede desarrollarse angioedema grave después de un tratamiento a largo plazo con un IECA. Se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con IECAs y reemplazarlo por un agente perteneciente a otra clase de fármacos.

El angioedema afectando lengua, glotis o laringe puede ser fatal. Se debe aplicar una terapia de emergencia incluyendo, pero no necesariamente limitado a ello, una solución de adrenalina subcutánea al 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) de forma inmediata ó 1 mg/ml de adrenalina por vía intravenosa lenta (la cual deberá ser diluida según las instrucciones) con atenta monitorización del ECG y de la presión arterial. El paciente debe ser hospitalizado y mantenerse en observación durante al menos 12 a 24 horas, y no se debe dar de alta hasta que los síntomas hayan desaparecido completamente.

Incluso en los casos en los que la inflamación tan sólo afecta la lengua, sin síndrome de distress respiratorio, puede ser necesario controlar al paciente ya que el tratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede no ser suficiente.

Los IECAs causan un mayor índice de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con en pacientes de otras razas.

Los pacientes con antecedentes de angioedema no relacionado con la terapia de IECAs pueden tener mayor riesgo de padecer angioedema durante el tratamiento con IECAs (ver sección 4.3 Contraindicaciones).

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartán está contraindicado debido al riesgo elevado de sufrir angioedema. El tratamiento con sacubitril/valsartán no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de ZOFENIL. El tratamiento con ZOFENIL no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartán (ver las secciones 4.3 y 4.5).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (p. ej., sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (p. ej., hinchazón de las vías aéreas o la lengua, con o sin deterioro respiratorio) (ver sección 4.5). Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina en un paciente que ya esté tomando un IECA.

Tos:

Durante el tratamiento con ZOFENIL puede producirse tos seca y no productiva, la cual desaparece al suspender el tratamiento con ZOFENIL. La tos inducida por los IECAs debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

Insuficiencia hepática:

Raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que empieza con ictericia colestática y progresa hacia una necrosis hepática fulminante y (algunas veces) hacia la muerte. El mecanismo de este síndrome no se conoce. Los pacientes tratados con IECAs que desarrollan ictericia o elevaciones importantes de las enzimas hepáticas deben suspender el tratamiento con IECAs y recibir seguimiento médico apropiado.

Potasio en sangre:

Los IECA. pueden causar hiperpotasemia porque inhiben la liberación de aldosterona. El efecto no suele ser significativo en pacientes con función renal normal.

Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal, y/ o en pacientes que toman suplementos de potasio (incluidos los sustitutos de la sal), diuréticos ahorradores de potasio, heparina trimetoprima o cotrimoxazol, también conocido como trimetoprima/sulfametoxazol y en especial, antagonistas de la aldosterona o bloqueadores del receptor de la angiotensina, se puede dar hiperpotasemia. Los diuréticos ahorradores de potasio y los bloqueadores de los receptores de angiotensina se deben usar con precaución en pacientes que reciben IECA, y se debe controlar la función renal y el potasio en sangre (ver sección 4.5).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren (ver secciones 4.5 y 5.1).

Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una estrecha y frecuente monitorización de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.

No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Cirugía / Anestesia:

Los IECAs pueden causar hipotensión o incluso shock por hipotensión en pacientes sometidos a cirugía mayor o durante la anestesia, ya que pueden bloquear la formación de angiotensina II secundaria a la liberación compensatoria de renina. Si no es posible evitar el uso de IECAs, se deberá monitorizar cuidadosamente el volumen intravascular y plasmático.

Estenosis aórtica y de la válvula mitral / Cardiomiopatía hipertrófica

Los IECAs deben usarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo.

Neutropenia / Agranulocitosis:

En pacientes tratados con IECAs se han notificado casos de neutropenia/ agranulocitosis, trombocitopenia y anemia. El riesgo de neutropenia parece estar relacionado con la dosis y el tipo, y es dependiente del estado clínico del paciente. Raramente aparece en pacientes sin complicaciones pero puede ocurrir en pacientes con algún grado de alteración renal, especialmente cuando está asociada con enfermedades vasculares del colágeno, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y tratamiento con agentes inmunosupresores, tratamiento con alopurinol y procainamida, o una combinación de estas complicaciones. Algunos de estos pacientes contrajeron infecciones graves que en algunos casos no respondieron a terapias antibióticas intensivas.

Si se usa zofenopril en estos pacientes, se recomienda realizar un recuento de las leucocitos y recuentos diferenciales antes de empezar el tratamiento, cada 2 semanas durante los tres primeros meses de tratamiento con zofenopril, y después periódicamente. Durante el tratamiento todos los pacientes deben informar de cualquier signo de infección (por ej. dolor de garganta, fiebre) lo que hará que se les deba realizar un recuento de leucocitos. Si se detecta o se sospecha de neutropenia (neutrófilos por debajo de $1000/\text{mm}^3$ se debe suspender el tratamiento con zofenopril y otros tratamientos concomitantes (ver sección 4.5).

Es reversible al suspender el tratamiento con IECA.

Psoriasis:

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con psoriasis.

Proteinuria:

La proteinuria puede ocurrir particularmente en pacientes con alteración de la función renal o tratados con dosis relativamente altas de IECAs. A los pacientes con enfermedad renal previa, se les debe realizar un análisis de proteínas urinarias (mediante una tira reactiva en la primera orina de la mañana) antes de empezar el tratamiento y después periódicamente.

Pacientes diabéticos:

En pacientes diabéticos previamente tratados con antidiabéticos orales o insulina, se debe controlar cuidadosamente los niveles de glucemia durante el primer mes de tratamiento con IECAs (ver sección 4.5).

Litio:

Por lo general, no se recomienda la combinación de litio con ZOFENIL (ver sección 4.5).

Diferencias étnicas:

Al igual que con otros IECAs, zofenopril es menos efectivo en la disminución de la presión arterial en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de otras razas.

Los IECAs causan un mayor índice de angioedema en pacientes de raza negra en comparación con pacientes de otras razas.

Embarazo:

No se debe iniciar un tratamiento con IECAs durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para su uso durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con IECAs. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con IECAs, y si es apropiado, se debe iniciar una terapia alternativa (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otros:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que aumentan el riesgo de angioedema

El uso concomitante de IECA con sacubitril/valsartan está contraindicado, ya que aumenta el riesgo de angioedema (ver las secciones 4.3 y 4.4).

El uso concomitante de IECA con racecadotril, inhibidores de mTOR (por ejemplo, sirolimus, everolimus, temsirolimus) y vildagliptina puede aumentar el riesgo de angioedema (ver sección 4.4).

Uso concomitante no recomendado:

Diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o sustitutos de la sal que contienen potasio u otros agentes que incrementan el potasio en sangre

Aunque el potasio en sangre, en general permanece dentro de los límites normales, se puede producir hiperpotasemia en algunos pacientes tratados con zofenopril. Los diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, espironolactona, triamtereno, o amilorida), los suplementos de potasio o los sustitutos de la sal que contienen potasio pueden producir incrementos significativos del potasio en sangre. Además, se debe tener cuidado cuando zofenopril se administra de forma conjunta con otros medicamentos que aumentan el potasio en sangre, como trimetoprima y cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol), ya que se sabe que trimetoprima actúa como diurético ahorrador de potasio como amilorida. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de zofenopril con los medicamentos mencionados anteriormente. Si el uso concomitante estuviere indicado, se utilizarán con precaución y con controles frecuente del potasio en sangre.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren

Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskiren se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Uso concomitante con precaución:

Diuréticos (tiazidas o diuréticos de asa):

Tratamientos previos con dosis elevadas de diuréticos pueden provocar depleción del volumen y riesgo de hipotensión (ver sección 4.4). Los efectos hipotensores se pueden reducir discontinuando el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal, o iniciando el tratamiento con una dosis más baja de zofenopril.

Litio: Durante la administración concomitante de litio con IECAs se han descrito aumentos reversibles de litio en suero y toxicidad. El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede producir un aumento adicional de las concentraciones de litio y potenciar el riesgo de toxicidad por litio ya aumentado con el uso de IECAs. Por lo tanto no se recomienda la asociación de ZOFENIL con litio, y si el uso concomitante se considera necesario se deben monitorizar cuidadosamente los niveles de litio en suero.

Oro: Se han notificado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluyendo sofocos, náuseas, mareos e hipotensión, que pueden ser muy graves) tras la inyección de oro (por ejemplo, aurotiomalato de sodio) en pacientes tratados con IECAs.

Anestésicos: Los IECAs pueden intensificar los efectos hipotensores de ciertos anestésicos.

Narcóticos / Antidepresivos tricíclicos/ Antipsicótico / Barbitúricoss: Puede producirse hipotensión postural.

Otros antihipertensivos (por ej. β -bloqueantes, α -bloqueantes y antagonistas del calcio) puede producirse un efecto hipotensor aditivo o potenciado. El tratamiento con nitroglicerina y otros nitratos, o con otros vasodilatadores, se debe utilizar con precaución.

Cimetidina: Puede aumentar el riesgo de efecto hipotensor.

Ciclosporina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con ciclosporina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Heparina: Se puede producir hiperpotasemia durante el uso concomitante de IECA con heparina. Se recomienda controlar con frecuencia el potasio en sangre.

Alopurinol, citostáticos o inmunosupresores, corticosteroides sistémicos o procainamida: Riesgo incrementado de reacciones de hipersensibilidad cuando se usa conjuntamente con IECAs. La administración concomitante con IECAs puede dar lugar a un riesgo incrementado de leucopenia.

Antidiabéticos: En raras ocasiones los IECAs pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de la insulina o de los antidiabéticos orales, como sulfonilurea, en diabéticos. En estos casos, puede ser necesario reducir la dosis de antidiabético durante el tratamiento simultáneo con IECAs.

Hemodiálisis con membrana de alto flujo: Incrementa el riesgo de reacciones anafilactoides cuando se usan concomitantemente con IECAs.

Uso concomitante a tener en cuenta:

Antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo ácido acetilsalicílico ≥ 3 g/ día): La administración de antiinflamatorios no esteroideos puede reducir el efecto antihipertensivo de un IECA. Además, se ha descrito que los AINEs y los IECAs ejercen un efecto aditivo sobre el incremento del potasio sérico mientras que la función renal puede disminuir. Estos efectos son en principio reversibles y tienen lugar especialmente en pacientes con la función renal comprometida. En raras ocasiones, puede aparecer

insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con la función renal comprometida como ancianos o pacientes deshidratados.

Antiácidos: Reducen la biodisponibilidad de los IECAs.

Simpaticomiméticos: Pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs; los pacientes se deben monitorizar cuidadosamente para confirmar que el efecto deseado es el que se está obteniendo.

Alimentos: Pueden reducir la velocidad, pero no la magnitud de la absorción del zofenopril cálcico.

Información adicional

No hay datos clínicos disponibles sobre la interacción de zofenopril con otros fármacos que se metabolizan por las enzimas CYP. Sin embargo, estudios de metabolismo *in vitro* con zofenopril han demostrado que no hay interacción potencial con los fármacos que son metabolizados mediante enzimas CYP.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Embarazo

No se recomienda el uso de IECAs durante el primer trimestre de embarazo (ver sección 4.4). El uso de IECAs está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos referentes al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a inhibidores de la ECA durante el primer trimestre de embarazo no han sido concluyentes; sin embargo no puede descartarse un pequeño aumento del riesgo. A menos que se considere necesario continuar el tratamiento con inhibidores de la ECA, las pacientes que planeen un embarazo deben cambiar a un tratamiento antihipertensivo alternativo que tenga un perfil de seguridad establecido para usar en el embarazo. Cuando se confirme el embarazo, el tratamiento con inhibidores de la ECA debe ser suspendido inmediatamente, y, si es apropiado, debe iniciarse un tratamiento alternativo.

Se sabe que la exposición a inhibidores de la ECA durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce fetotoxicidad en humanos (función renal disminuida, oligohidramnios, retraso de la osificación craneal) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hipercalemia). (Ver sección 5.3). Si se ha producido exposición a inhibidores de la ECA a partir del segundo trimestre del embarazo, se recomienda realizar controles ecográficos de la función renal y del cráneo. Los bebés cuyas madres han tomado inhibidores de la ECA deben ser cuidadosamente observados por si presentan hipotensión (ver secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Debido a que no se dispone de información relativa al uso de ZOFENIL durante la lactancia, no se recomienda el uso de ZOFENIL, siendo preferible un tratamiento alternativo con un perfil de seguridad mejor establecido durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacido o de niños prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay estudios sobre el efecto de ZOFENIL en la capacidad de conducción de vehículos. Al conducir vehículos o manejar maquinaria se debe tener en cuenta que ocasionalmente puede producirse somnolencia, vértigo o fatiga.

4.8. Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla siguiente muestra las reacciones adversas que han sido descritas durante la práctica clínica en pacientes tratados con ZOFENIL. Han sido clasificadas según los órganos del sistema y ordenadas por frecuencia según el criterio siguiente:

muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, cefalea	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Poco frecuentes
	Angioedema	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Calambres musculares	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Frecuentes
	Astenia	Poco frecuentes

Se han observado las siguientes reacciones adversas asociadas a la terapia con IECAs:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

En un pequeño número de pacientes se puede dar agranulocitosis y pancitopenia.

Se han notificado casos de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy raras: hipoglucemia

Trastornos endocrinos

No conocida: secreción inadecuada de la hormona antidiurética

Trastornos psiquiátricos

Raras: depresión, cambios de humor, alteraciones del sueño, confusión

Trastornos del sistema nervioso

Ocasionalmente, parestesia, disgeusia, trastornos del equilibrio

Trastornos oculares

Raras: visión borrosa

Trastornos del oído y del laberinto

Raras: tinnitus

Trastornos cardiacos

Se han notificado casos individuales de taquicardia, palpitaciones, arritmias, angina de pecho, infarto de miocardio por el uso de IECAs asociado a hipotensión.

Trastornos vasculares

Se ha presentado hipotensión grave después del inicio de la terapia o incremento de la dosis. Ello ocurre especialmente en ciertos grupos de riesgo (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Asociado a la hipotensión, pueden aparecer síntomas como vértigo, sensación de debilidad, visión alterada, y raramente, alteraciones de la conciencia (síncope).

Raramente se produce enrojecimiento.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Raramente se ha descrito disnea, sinusitis, rinitis, glositis, bronquitis y broncoespasmo. En un pequeño grupo de pacientes se ha asociado el uso de IECAs con de edema angioneurótico, afectando a la cara y a los tejidos orofaríngeos. En casos aislados el edema angioneurótico que afectaba vías respiratorias altas causó una obstrucción fatal de las vías aéreas.

Trastornos gastrointestinales

Ocasionalmente puede producirse dolor abdominal, diarrea, estreñimiento y sequedad de boca.

Se han descrito casos individuales de pancreatitis e íleo asociados con IECAs.

Muy raramente se ha descrito angioedema del intestino delgado.

Trastornos hepato biliares

Se han descrito casos individuales de ictericia colestática y hepatitis en asociación con IECAs.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ocasionalmente, pueden darse reacciones alérgicas y de hipersensibilidad, como prurito, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, erupciones de tipo psoriasis y alopecia. Esto puede ir acompañado de fiebre, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o título de ANA aumentado. En raras ocasiones ocurre hiperhidrosis.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Ocasionalmente pueden producirse mialgias

Trastornos renales y urinarios

Puede producirse insuficiencia renal o intensificarse ésta. Se ha descrito insuficiencia renal aguda (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Raramente pueden producirse trastornos de la micción.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raramente se ha descrito disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy raramente se ha descrito edema periférico y dolor en el pecho.

Exploraciones complementarias

Pueden producirse incrementos de urea y creatinina en sangre, reversibles al suspender el tratamiento, especialmente en presencia de insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca grave e hipertensión renovascular. En un número reducido de pacientes se han descrito disminuciones en hemoglobina, hematocrito, plaquetas y recuento de glóbulos blancos.

También se han observado incrementos en niveles séricos de enzimas hepáticas y de bilirrubina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Los síntomas de sobredosificación son hipotensión grave, shock, letargia, bradicardia, alteraciones de los electrolitos e insuficiencia renal.

Tras la ingestión de una sobredosis, los pacientes deben mantenerse bajo atenta supervisión, preferiblemente en una unidad de cuidados intensivos. Se deben monitorizar frecuentemente los niveles séricos de creatinina y electrolitos. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, se pueden poner en práctica medidas para prevenir la absorción tales como el lavado gástrico y la administración de adsorbentes y sulfato sódico. Si aparece hipotensión, el paciente se colocará en posición supina y se considerara el uso racional de expansores de volumen y/o el tratamiento con angiotensina II. La bradicardia o las reacciones vagues generalizadas deben tratarse administrando atropina. Se puede considerar el uso de un marcapasos. Los IECAs se pueden eliminar de la circulación mediante hemodiálisis. Se debe evitar el uso de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la ECA, Código ATC: C09AA15.

Los efectos beneficiosos de ZOFENIL en la hipertensión y el infarto agudo de miocardio resultan fundamentalmente de la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona del plasma. La inhibición del ECA (K_i 0,4 nM en pulmón de conejo para la sal de arginina del zofenoprilato) produce una disminución de la angiotensina II en plasma, la cual conduce a una disminución de la actividad vasopresora y una reducción de la secreción de aldosterona. Aunque esta última disminución es limitada, pueden producirse pequeños incrementos de las concentraciones de potasio sérico, junto con pérdidas de sodio y fluidos. El cese de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina produce un incremento de la actividad renina en plasma.

La actividad del ECA en plasma es suprimida en aproximadamente el 53,4% y el 74,4% a las 24 horas después de la administración de dosis únicas orales de 30 mg y 60 mg de zofenopril cálcico, respectivamente.

La inhibición del ECA produce un incremento de la actividad del sistema calicreína-kinina local y circulante, el cual contribuye a la vasodilatación periférica por activación del sistema de las prostaglandinas. Es posible que este mecanismo esté relacionado con el efecto hipotensor de zofenopril cálcico y sea responsable de ciertos efectos secundarios.

En pacientes con hipertensión, la administración de ZOFENIL produce una disminución de la presión arterial de aproximadamente el mismo grado tanto en posición supina como en bipedestación, sin incremento compensatorio del ritmo cardíaco. La resistencia vascular sistémica media tiende a disminuir después de la administración de ZOFENIL.

Para conseguir una reducción óptima de la presión arterial se pueden requerir varias semanas de tratamiento en algunos pacientes. Los efectos antihipertensivos se mantienen durante la terapia a largo plazo.

La supresión brusca del tratamiento no se ha asociado con un incremento rápido de la presión arterial. En la actualidad no se dispone de datos sobre los efectos de ZOFENIL en la morbilidad y mortalidad de pacientes hipertensos.

Aunque se han encontrado efectos antihipertensivos en todas las razas estudiadas, los pacientes hipertensos de raza negra (normalmente población hipertensa con bajo nivel de renina) presentan una respuesta media menor a la monoterapia con un IECA que los pacientes que no son de raza negra. Esta diferencia desaparece cuando se añade un diurético.

El efecto clínico resultante del uso temprano de ZOFENIL durante el curso del infarto de miocardio está relacionado con numerosos factores tales como la reducción de los niveles plasmáticos de angiotensina II (limitando de esta manera el proceso de remodelado ventricular el cuál puede afectar negativamente el pronóstico vital del paciente con infarto) y el incremento de las concentraciones plasmáticas/tisulares de sustancias vasodilatadoras (sistema kinina-prostaglandinas).

Se realizó con zofenopril un estudio clínico randomizado, controlado con placebo, con 1556 pacientes con infarto de miocardio anterior que no habían recibido terapia trombolítica. El tratamiento se inició dentro de las primeras 24 horas y se continuó durante 6 semanas. La incidencia del parámetro principal combinado (insuficiencia cardíaca grave y/o muerte a las 6 semanas) se redujo en los pacientes tratados con zofenopril (zofenopril 7,1%; placebo 10,6%). Al cabo de un año, el porcentaje de supervivencia fue mejor en el grupo de zofenopril.

Otra información:

Dos grandes estudios aleatorizados y controlados (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, mientras que se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia.

Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskiren a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares y los ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskiren que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskiren que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Zofenopril cálcico es un profármaco, ya que el inhibidor activo es el compuesto sulfhidrilo libre, zofenoprilato, que resulta de la hidrólisis del tio-éster.

Absorción

Zofenopril cálcico se absorbe rápida y completamente por vía oral y sufre una conversión casi completa a zofenoprilato, el cual alcanza su pico plasmático a las 1,5 h después de una dosis oral de ZOFENIL. Las cinéticas a dosis únicas son lineales en un rango de dosis de 10-80 mg de zofenopril cálcico y no se produce acumulación tras la administración de 15-60 mg de zofenopril cálcico durante 3 semanas. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal reduce la velocidad de absorción pero no su magnitud, y las AUC del zofenoprilato son prácticamente idénticas en situación de ayuno o post-pandrial.

Distribución

Aproximadamente el 88% de la radioactividad circulante medida *ex vivo* después de una dosis de zofenopril cálcico radiomarcado está ligada a proteínas plasmáticas, y en el estado de equilibrio el volumen de distribución es de 96 litros.

Metabolismo o Biotransformación

Ocho metabolitos, que representan el 76% de la radioactividad urinaria, fueron identificados en la orina humana después de una dosis de zofenopril cálcico radiomarcado. El principal metabolito es zofenoprilato (22%), el cual es entonces metabolizado a través de varias vías, incluyendo la glucuroconjugación (17%), ciclación y glucuroconjugación (13%), conjugación con cisteína (9%) y S-metilación del grupo tiol (8%). La vida media del zofenoprilato es de 5,5 h y su aclaramiento corporal total es de 1300 ml/min después de la administración oral de zofenopril cálcico.

Eliminación

El zofenoprilato radiomarcado administrado por vía intravenosa se elimina por orina (76%) y heces (16%) mientras que después de una dosis oral de zofenopril cálcico radiomarcado, el 69% y el 26% de la radioactividad se recupera en orina y en heces respectivamente, indicando una ruta dual de eliminación (riñón e hígado).

Farmacocinética en poblaciones especiales

Farmacocinética en personas de edad avanzada:

En personas de edad avanzada, no se requiere ajuste de dosis cuando la función renal es normal.

Farmacocinética en disfunción renal:

En base a la comparación de los parámetros farmacocinéticos principales del zofenoprilato medidos después de la administración oral de zofenopril cálcico radiomarcado, los pacientes con disfunción renal leve (aclaramiento de creatinina >45 y <90 ml/min) eliminan el zofenopril del organismo a la misma velocidad que los individuos normales (aclaramiento de creatinina > 90 ml/min).

En pacientes con disfunción renal moderada a grave (7–44 ml/min), la velocidad de eliminación se reduce a un 50% de la normal. Esto indica que a estos pacientes se les debe administrar la mitad de la dosis inicial habitual de ZOFENIL.

En pacientes con enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis y diálisis peritoneal, la velocidad de eliminación se reduce a un 25% de la normal. Ello indica que a estos pacientes se les debe administrar una cuarta parte de la dosis inicial habitual de ZOFENIL.

Farmacocinética en disfunción hepática:

En pacientes con disfunción hepática leve a moderada, a los que administró dosis únicas de zofenopril cálcico radiomarcado, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ para el zofenoprilato fueron similares a los hallados en individuos normales. Sin embargo, los valores de ABC en pacientes cirróticos fueron alrededor del doble que los obtenidos en individuos normales, indicando que la dosis inicial de ZOFENIL para pacientes con disfunción hepática leve a moderada deberá ser la mitad de la dosis que para los pacientes con función hepática normal.

No existen datos farmacocinéticos de zofenopril y zofenoprilato en pacientes con disfunción hepática grave, por consiguiente zofenopril está contraindicado en estos pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad a dosis repetidas por vía oral realizados en tres especies de mamíferos, la mayoría de los efectos relacionados con el tratamiento fueron aquellos descritos usualmente para los IECA. Estos cambios incluyeron una disminución en los parámetros eritrocíticos, un incremento del nitrógeno ureico

sérico, una disminución del peso del corazón e hiperplasia de las células yuxta-glomerulares, que se produjeron a dosis mucho más elevadas que la máxima recomendada en humanos. En estudios de toxicidad a dosis repetidas por vía oral en el perro, a los niveles de dosis superiores se produjeron discrasias sanguíneas mediadas inmunológicamente, específicas de la especie.

No se han observado cambios significativos en la actividad enzimática del citocromo P450 en un estudio de toxicidad por vía oral a dosis repetida de un año en el mono.

En estudios de toxicidad de la reproducción, zofenopril causó una reducción dosis dependiente de la tasa de crecimiento en la camada y también nefrotoxicidad y viabilidad postnatal reducida a dosis de 90 y 270 mg/kg en la generación F1. El tratamiento con zofenopril durante la gestación causó toxicidad fetal y en el desarrollo de la camada en la rata y también embrio-toxicidad y feto-toxicidad en el conejo pero solo a dosis tóxicas para la madre.

Los estudios de genotoxicidad mostraron que el zofenopril no es mutagénico ni clastogénico.

Estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas no revelaron ninguna evidencia de carcinogenicidad. Se produjo un incremento de la incidencia de atrofia testicular sólo en el estudio en ratones, cuya significación clínica se desconoce.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo: celulosa microcristalina, lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra.

Recubrimiento: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol 400, macrogol 6000.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister (aluminio/PVC/PVDC) o (Aclar/Al) o PVC/PE/PVDC/Aluminio en envases de:

ZOFENIL 7,5 mg - 12, 14, 15, 28, 30, 48, 50, 50 unidosis, 56, 56 unidosis, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

ZOFENIL 15 mg - 12, 14, 15, 28, 30, 50, 50 unidosis, 56, 56 unidosis, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

ZOFENIL 30 mg - 7, 14, 15, 28, 30, 50, 50 unidosis, 56, 56 unidosis, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Menarini International Operations Luxembourg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ZOFENIL 7,5 mg comprimidos recubiertos con película.- 62677
ZOFENIL 15 mg comprimidos recubiertos con película.- 62678
ZOFENIL 30 mg comprimidos recubiertos con película.- 62679

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14/07/1999

Fecha de la renovación de autorización: 30/Julio/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2021