

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zofenil Diu 30 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido recubierto con película contiene 28,7 mg de zofenopril equivalentes a 30 mg de zofenopril cálcico y 12,5 mg de hidroclorotiazida.

Excipientes con efecto conocido: cada comprimido recubierto contiene 56,20 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de color rojo pastel, ligeramente biconvexos de 9 mm con una ranura en una de sus caras.

La ranura sirve únicamente para fraccionar y facilitar la deglución pero no para dividir en dosis iguales.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado para el tratamiento de la hipertensión esencial leve a moderada.

Esta combinación de dosis fija está indicada para pacientes cuya presión arterial no se puede controlar de manera adecuada únicamente con zofenopril.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

##### *Adultos*

Se recomienda ajustar la dosis con los componentes individuales (es decir, de zofenopril e hidroclorotiazida) antes de cambiar a la combinación de dosis fija.

Siempre que considere clínicamente apropiado, se puede cambiar directamente de la monoterapia a la combinación fija.

##### *Pacientes sin depleción de sal o de volumen*

La dosis efectiva habitual es de un comprimido diario.

##### *Pacientes con posible depleción de sal o de volumen*

No se recomienda el uso de Zofenil Diu.

##### *Personas de edad avanzada (mayores de 65 años)*

No es necesario ajustar la dosis en personas de edad avanzada con un aclaramiento de creatinina normal.

No se recomienda utilizar Zofenil Diu en personas de edad avanzada con disminución del aclaramiento de creatinina (menos de 45 mL/min).

El aclaramiento de creatinina puede calcularse a partir del nivel sérico de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft:

$$\text{Aclaramiento creatinina (mL/min)} = \frac{[(140-\text{edad}) \times \text{peso (Kg)}]}{72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)}}$$

Este método proporciona el aclaramiento de creatinina de los varones. Para las mujeres, el valor obtenido debe multiplicarse por 0,85.

#### *Población pediátrica (menores de 18 años)*

La seguridad y eficacia de Zofenil Diu en niños y adolescentes menores de 18 años no se ha determinado. Por tanto, no se recomienda su uso.

#### *Insuficiencia renal y en diálisis*

En pacientes hipertensos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 45 mL/min) puede utilizarse la misma dosis y el mismo régimen de administración que en pacientes con función renal normal (un comprimido diario).

No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 mL/min) (ver sección 4.4).

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) Zofenil DIU está contraindicado (ver sección 4.3).

No se recomienda el uso de Zofenil Diu en pacientes hipertensos sometidos a diálisis.

#### *Insuficiencia hepática*

En pacientes hipertensos con insuficiencia hepática leve a moderada en los que se haya alcanzado ya la dosis de 30 mg de zofenopril, puede utilizarse el mismo régimen de administración que en pacientes con función hepática normal.

Zofenil Diu está contraindicado en pacientes hipertensos con insuficiencia hepática grave.

#### Forma de administración

Zofenil Diu debe utilizarse una vez al día, administrado con o sin alimentos.

Para facilitar la deglución, los comprimidos pueden partirse en 2 mitades y se tomarán a la hora que esté prevista su administración una mitad después de la otra.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.4 y 4.6).
- Hipersensibilidad a zofenopril o a algún otro IECA.
- Hipersensibilidad a hidroclorotiazida o a alguna otra sustancia derivada de la sulfonamida.
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Antecedentes de edema angioneurótico asociado a un tratamiento previo con IECA.
- Uso concomitante de sacubitril/valsartan. El tratamiento con Zofenil Diu no se debe iniciar antes de 36 horas tras la última dosis de sacubitril/valsartan (ver las secciones 4.4 y 4.5).
- Edema angioneurótico idiopático/hereditario.

- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min).
- Estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis unilateral de la arteria renal en casos de un solo riñón.
- El uso concomitante de Zofenil Diu con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver secciones 4.5 y 5.1).

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **ZOFENOPRIL**

###### **Hipotensión**

Al igual que sucede con otros IECAs y diuréticos, Zofenil Diu puede causar una importante disminución de la presión arterial especialmente después de la primera dosis, aunque raramente se observa hipotensión sintomática en pacientes hipertensos sin complicaciones.

Es más probable que se produzca en pacientes con depleción de volumen y electrolitos secundario a tratamiento diurético, restricción de 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 cardiaca, con o sin insuficiencia renal asociada, se ha observado hipotensión sintomática. Esto es más probable que ocurra en pacientes con grados de insuficiencia cardiaca más graves, como reflejo del uso de altas dosis de diuréticos del asa, hiponatremia o deterioro de la función renal.

En pacientes con mayor riesgo de hipotensión sintomática, el tratamiento debe iniciarse bajo estricta supervisión médica, preferentemente en el hospital, con dosis bajas y una valoración minuciosa del escalado de dosis. Si es posible, el tratamiento con diuréticos se debe interrumpir temporalmente cuando se inicie la terapia con Zofenil Diu.

Se debe tener estas mismas precauciones con los pacientes con angina de pecho o enfermedad cerebrovascular en los que una disminución excesiva de la presión arterial podría provocar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

Si se produce una hipotensión, debe colocarse al paciente en decubito supino. Puede ser necesario reponer volumen con solución fisiológica intravenosa. El manejo efectivo de la hipotensión que puede aparecer tras la dosis inicial no exime de un cuidadoso ajuste de las dosis posteriores de cada uno de los componentes del fármaco.

###### **Pacientes con hipertensión renovascular**

El tratamiento con IECAs conlleva un mayor riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o con estenosis de dicha arteria en caso de un único riñón funcionante. El tratamiento con diuréticos también puede contribuir a ello. La disminución de la función renal puede ocurrir con sólo alteraciones leves de los niveles de creatinina sérica incluso en pacientes con estenosis unilateral de la arteria renal. En estos pacientes, el tratamiento debe iniciarse bajo una estrecha supervisión médica con dosis bajas, una cuidadosa titulación de dosis y la monitorización de la función renal.

###### **Pacientes con insuficiencia renal**

Debe realizarse un control estricto de la función renal durante el tratamiento siempre que sea necesario. Se han notificado casos de insuficiencia renal asociada a IECAs, principalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca grave o con nefropatía subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal. Algunos pacientes con nefropatía preexistente no manifiesta presentan aumento de las concentraciones plasmáticas de urea y

creatinina, especialmente con la administración concomitante de un diurético. En estos casos puede que sea necesario reducir la dosis de los componentes individuales. Se recomienda una estricta supervisión de la función renal durante las primeras semanas de tratamiento.

### **Pacientes sometidos a diálisis**

Los pacientes sometidos a diálisis que utilizan membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo (p. ej. AN 69) y tratados con IECAs pueden presentar reacciones anafilactoides, como edema facial, rubefacción, hipotensión y disnea en los minutos siguientes al inicio de la hemodiálisis. En estos casos se recomienda utilizar una membrana alternativa o un medicamento antihipertensivo alternativo.

No se han determinado la eficacia y seguridad de zofenopril en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio sometidos a hemodiálisis. Por tanto, no debe utilizarse en estos pacientes.

### **Aféresis de lipoproteínas de baja densidad (LDL)**

Los pacientes tratados con un IECA y sometidos a aféresis de LDL con sulfato de dextrano pueden presentar reacciones anafilactoides similares a las observadas en los pacientes sometidos a hemodiálisis con membranas de alto flujo (ver arriba). Se recomienda utilizar un antihipertensivo de otra clase en estos pacientes.

### **Reacciones anafilácticas durante desensibilización o tras picaduras de insectos**

Rara vez, los pacientes a los que se les ha administrado IECAs durante un tratamiento de desensibilización (p.ej. veneno de himenópteros) o tras picaduras de insectos experimentaron reacciones anafilactoides potencialmente mortales. 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, debe tenerse cuidado en pacientes tratados con IECAs que se someten a procedimientos de desensibilización.

### **Trasplante de riñón**

No hay datos experimentales referentes a la administración de Zofenil Diu en pacientes sometidos a un trasplante reciente de riñón. Por tanto, no se recomienda su uso en pacientes trasplantados.

### **Hiperaldosteronismo primario**

Los pacientes con hiperaldosteronismo primario no responderán generalmente a los fármacos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por tanto, no se recomienda el uso de Zofenopril.

### **Hipersensibilidad/Angioedema**

Los pacientes tratados con IECAs pueden presentar angioedema facial, de las extremidades, labios, mucosas, lengua, glotis y/o laringe, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento. No obstante, en casos excepcionales, puede producirse un angioedema grave tras un tratamiento a largo plazo con un IECA. En estos casos, se debe interrumpir el tratamiento rápidamente y sustituirse por un antihipertensivo de otra clase.

El angioedema de lengua, glotis o laringe puede resultar mortal. El tratamiento de emergencia debe incluir al menos la administración de una solución de adrenalina subcutánea inmediata 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o adrenalina intravenosa lenta 1 mg/ml (diluida según las instrucciones) y un estricto control electrocardiográfico y de la presión arterial. Se debería hospitalizar al paciente, tenerlo en observación durante al menos de 12 a 24 horas y no darle de alta hasta que los síntomas hayan remitido por completo.

Incluso en los casos en los que la inflamación tan sólo afecta a la lengua, sin 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 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 Diu. El tratamiento con Zofenil Diu 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 IECAs puede aparecer tos seca no productiva que desaparece con la interrupción del tratamiento. La tos inducida por los IECAs debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de la tos.

## **Fallo hepático**

Raramente, los IECAs se han asociado con un síndrome que se inicia con ictericia colestática y progresa a necrosis hepática fulminante y (algunas veces) muerte. El mecanismo de este síndrome es desconocido. Debe suspenderse el tratamiento con IECAs y realizar un seguimiento médico adecuado de aquellos pacientes que presentan ictericia o elevaciones marcadas de enzimas hepáticos.

## **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 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 aliskirén 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 aliskirén (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 provocar hipotensión o incluso shock hipovolémico 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 suspender el tratamiento con el IECA, debe controlarse cuidadosamente el volumen plasmático e intravascular.

### **Estenosis aórtica y de la válvula mitral /cardiomiopatía hipertrófica**

Los IECA deben utilizarse con precaución en pacientes con estenosis de la válvula mitral y reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y deben evitarse en caso de shock cardiogénico y alteración hemodinámica significativa.

### **Neutropenia/agranulocitosis**

Se han descrito casos de neutropenia / agranulocitosis, trombocitopenia y anemia en pacientes que toman IECAs. El riesgo de neutropenia parece depender de la dosis y el tipo de IECA así como del estado clínico del paciente. Raramente se produce en pacientes sin complicaciones, pero puede aparecer en pacientes con algún grado de insuficiencia renal, especialmente cuando se asocia a enfermedades vasculares del colágeno, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y tratamiento con fármacos inmunosupresores, tratamiento con alopurinol o procainamida, o a una combinación de estos factores. Algunos de estos pacientes desarrollan infecciones graves, que en algunos casos no responden a antibioterapia intensiva. Si se administra zofenopril a estos pacientes, se les debe advertir que se les hará un recuento de leucocitos y una fórmula leucocitaria antes de empezar el tratamiento, cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento con zofenopril y después periódicamente.. Mientras dure el tratamiento los pacientes deben comunicar cualquier signo de infección (ej. dolor de garganta, fiebre) cuando se les realice la fórmula leucocitaria. Si se detectase o sospechase una neutropenia (menos de 1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>), debe suspenderse el tratamiento con Zofenopril y la medicación concomitante (ver sección 4.5). La neutropenia es reversible una vez que se suspende el tratamiento con IECAs.

### **Psoriasis**

Los IECAs deben utilizarse con precaución en pacientes con psoriasis.

### **Proteinuria**

La proteinuria puede aparecer especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa o que reciben dosis relativamente altas de IECAs. Deberán analizarse las proteínas en orina (tira reactiva en la primera orina de la mañana) antes del tratamiento y periódicamente después de iniciarlo en pacientes con enfermedad renal previa.

### **Pacientes diabéticos**

Durante el primer mes de tratamiento con un IECA, debe controlarse estrechamente la glucemia en los pacientes diabéticos ya tratados con antidiabéticos orales o insulina (ver sección 4.5).

### **Litio**

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

### **Diferencias étnicas**

Al igual que con otros IECAs, zofenopril puede ser menos efectivo en reducir la presión arterial en personas de raza negra que en personas de raza no negra.

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).

## **HIDROCLOROTIAZIDA**

### **Insuficiencia renal**

En pacientes con enfermedad renal, las tiazidas pueden incrementar la azotemia. Los efectos acumulativos de esta sustancia pueden aparecer en pacientes con insuficiencia renal. Si la insuficiencia renal progresiva se hace evidente a través de un aumento de nitrógeno no proteico, debe reevaluarse cuidadosamente el tratamiento, valorando la supresión del tratamiento diurético.

### **Insuficiencia hepática**

Las tiazidas deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o enfermedad hepática progresiva, ya que alteraciones menores del balance hidroelectrolítico pueden precipitar un coma hepático.

### **Efectos metabólicos y endocrinos**

El tratamiento con tiazidas puede alterar la tolerancia a la glucosa. Puede que sea necesario ajustar la dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales (ver sección 4.5). Durante el tratamiento con tiazidas puede que se manifieste una diabetes mellitus latente.

El tratamiento con diuréticos tiazídicos se ha asociado a aumentos de los niveles de colesterol y de triglicéridos. También puede provocar hiperuricemia y/o gota en ciertos pacientes.

### **Desequilibrio electrolítico**

Como con cualquier paciente que reciba diuréticos, se deben realizar determinaciones periódicas de los electrolitos séricos.

Las tiazidas, incluyendo la hidroclorotiazida, pueden producir alteraciones del equilibrio de fluidos o electrolítico (hipopotasemia, hiponatremia y alcalosis hipoclorémica). Los signos que advierten de la presencia de un desequilibrio de fluidos o electrolítico son sequedad de boca, sed, debilidad, letargia, somnolencia, inquietud, dolor muscular o calambres, fatiga muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y molestias gastrointestinales tales como náuseas y vómitos.

Aunque la hipopotasemia puede producirse con el uso de diuréticos tiazídicos, el tratamiento con zofenopril puede reducir la hipopotasemia inducida por diuréticos. El riesgo de hipopotasemia es mayor en pacientes con cirrosis hepática, en pacientes sometidos a diuresis forzada, en pacientes que reciben una inadecuada ingesta oral de electrolitos y en pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con corticosteroides o ACTH (ver sección 4.5).

Con el calor, puede observarse hiponatremia dilucional en pacientes con edema. El déficit de cloruro es generalmente leve y normalmente no requiere tratamiento.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción urinaria de calcio y puede causar un aumento intermitente y leve del calcio sérico en ausencia de alteraciones conocidas del metabolismo del calcio.

Una hipercalcemia marcada puede estar indicando un hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben suspenderse antes de realizar el test de función paratiroidea.

Las tiazidas aumentan la excreción urinaria de magnesio, lo que puede producir hipomagnesemia.

### **Lupus eritematoso**

Se ha notificado exacerbación o activación del lupus eritematoso sistémico con el uso de tiazidas.

### **Cáncer de piel no-melanoma**

Se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de piel no-melanoma (CPNM) [carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma de células escamosas (CEC)] con la exposición a dosis acumuladas crecientes de hidroclorotiazida (HCTZ) en dos estudios epidemiológicos, con base en el Registro Nacional Danés de cáncer. Los efectos fotosensibilizantes de la HCTZ podrían actuar como un posible mecanismo del CPNM. Se informará a los pacientes tratados con HCTZ del riesgo de CPNM y se les indicará que se revisen de manera periódica la piel en busca de lesiones nuevas y que informen de inmediato cualquier lesión de la piel sospechosa. Se indicarán a los pacientes las posibles medidas preventivas, como limitar la exposición a la luz solar y a los rayos UV y, en caso de exposición, utilizar protección adecuada para reducir al mínimo el riesgo de cáncer de piel. Las lesiones de piel sospechosas se deben evaluar de forma rápida, incluidos los análisis histológicos de biopsias. Además, puede ser necesario reconsiderar el uso de HCTZ en pacientes que hayan experimentado previamente un CPNM (ver también sección 4.8).

### **Derrame coroideo, miopía aguda y glaucoma agudo secundario de ángulo cerrado**

Los medicamentos con sulfonamida o medicamentos derivados de sulfonamida pueden causar una reacción idiosincrática que dé lugar a un derrame coroideo con defecto del campo visual, miopía transitoria y glaucoma agudo de ángulo cerrado. Los síntomas incluyen comienzo agudo de disminución de agudeza visual o dolor ocular y normalmente suelen ocurrir desde unas horas a unas semanas tras el comienzo del tratamiento. Un glaucoma agudo de ángulo cerrado no tratado puede conducir a una pérdida de visión de forma permanente. El tratamiento primario es interrumpir el consumo del medicamento tan rápidamente como sea posible. Si la presión intraocular permanece no controlada puede considerarse necesario un tratamiento médico o quirúrgico inmediato. Los factores de riesgo para desarrollar glaucoma agudo de ángulo cerrado pueden incluir un historial de alergia a las sulfonamidas o penicilinas.

### **Toxicidad respiratoria aguda**

Se han notificado casos graves muy raros de toxicidad respiratoria aguda, incluido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), después de tomar hidroclorotiazida. El edema pulmonar suele aparecer entre unos minutos y unas horas después de la toma de hidroclorotiazida. Al inicio del tratamiento, los síntomas incluyen disnea, fiebre, insuficiencia pulmonar e hipotensión. Si se sospecha de un diagnóstico de SDRA, se debe retirar Zofenil Diu y administrar el tratamiento adecuado. No se debe administrar hidroclorotiazida a pacientes que hayan experimentado previamente SDRA tras la ingesta de este fármaco.

### **Test antidopaje**

La hidroclorotiazida contenida en este medicamento puede dar un resultado positivo en el test antidopaje.

### **Otros**

Pueden producir reacciones de sensibilidad en pacientes con o sin antecedentes de alergia o de asma bronquial.

Se han notificado casos de reacciones de fotosensibilidad con el uso de tiazidas (ver sección 4.8). Si las reacciones de fotosensibilidad aparecen durante el tratamiento, se recomienda interrumpirlo. Si se

considera necesario re-administrar diuréticos, se recomienda proteger las zonas expuestas al sol o a los rayos UVA artificiales.

## **COMBINACIÓN ZOFENOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA**

Además de las advertencias relativas a los componentes por separado, se han observado las siguientes:

### **Embarazo**

Zofenil Diu no está recomendado durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

### **Pacientes con insuficiencia renal**

Dados los efectos de zofenopril e hidroclorotiazida en pacientes con alteración de la función renal, Zofenil Diu no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 45 ml/min).

### **Riesgo de hipopotasemia**

La combinación de un inhibidor de la ECA con un diurético no impide que se produzca una hipopotasemia, por tanto, se deben monitorizar periódicamente los niveles séricos de potasio.

### **Intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa**

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**

### ZOFENOPRIL

#### **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. Tanto los diuréticos ahorradores de potasio (p. ej., espironolactona, triamtereno o amilorida), como el aporte suplementario de potasio o los sustitutos salinos con potasio pueden llevar a un aumento significativo 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 frecuentes del potasio en sangre.

#### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén**

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 aliskirén 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 del asa)**

El inicio del tratamiento con zofenopril tras el tratamiento previo con dosis elevadas de diuréticos puede producir depleción del volumen con riesgo de hipotensión (ver 4.4). Los efectos hipotensores pueden reducirse suspendiendo el diurético, aumentando el volumen o la ingesta de sal o iniciando el tratamiento con una dosis baja de zofenopril.

##### **Medicamentos anestésicos**

Los IECAS pueden aumentar el efecto hipotensor de algunas especialidades farmacéuticas anestésicas.

##### **Narcóticos/antidepresivos tricíclicos/antipsicóticos/barbitúricos**

Puede producirse hipotensión postural.

##### **Otros fármacos antihipertensivos (p. ej., betabloqueantes, alfabloqueantes, antagonistas del calcio)**

Pueden potenciar el efecto antihipertensivo. El tratamiento con nitroglicerina y otros nitratos, u otros vasodilatadores, debe hacerse 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, procainamida, corticosteroides sistémicos, agentes citostáticos e inmunosupresivos**

Existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad cuando se utilizan IECAs simultáneamente. Los datos de otros IECAs indican un mayor riesgo de leucopenia cuando se administran simultáneamente.

##### **Antidiabéticos**

Raramente los IECAs pueden potenciar los efectos hipoglucemiantes de la insulina y de los antidiabéticos orales como la sulfonilurea en los diabéticos. En estos casos, puede ser necesario reducir la dosis del antidiabético durante el tratamiento simultáneo con el IECA.

##### **Hemodiálisis con membranas de alto flujo**

Existe un mayor riesgo de reacciones anafilactoides cuando se utilizan IECAs simultáneamente.

### **Simpaticomiméticos**

Pueden reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs; se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes para confirmar que se obtiene el efecto deseado.

### **Antiácidos**

Reducen la biodisponibilidad de los IECAs.

### **Alimentos**

Pueden reducir la velocidad pero no la magnitud de absorción del zofenopril.

### **Oro**

En pacientes que reciben tratamiento con IECAs, se han observado más frecuentemente reacciones nitritoides (síntomas de vasodilatación incluyendo enrojecimiento, náuseas, mareo e hipotensión, que pueden ser graves) tras recibir oro inyectable (por ejemplo, aurotiomalato sódico).

#### Información adicional

##### *Enzimas CYP*

*No se dispone de datos clínicos directos sobre la interacción del zofenopril con otros principios activos metabolizados por las enzimas CYP. No obstante, los estudios metabólicos in vitro con zofenopril no demostraron una interacción potencial con fármacos metabolizados por las enzimas CYP.*

### HIDROCLOROTIAZIDA

#### Uso concomitante con precaución

##### **Colestiramina y resinas de colestipol**

La absorción de hidroclorotiazida se ve afectada por la presencia de resinas de intercambio aniónico. Dosis únicas de colestiramina y resinas de colestipol fijan la hidroclorotiazida y reducen su absorción en el tracto gastrointestinal hasta un 85% y un 43%, respectivamente.

Los diuréticos sulfonamídicos se deben tomar al menos una hora antes o entre 4 y 6 horas después de esta medicación.

##### **Corticosteroides, ACTH, amfotericina B (parenteral), carbenoxolona, laxantes estimulantes**

Puede producirse una depleción mayor de electrolitos, especialmente hipopotasemia, cuando se administren concomitantemente con hidroclorotiazida.

##### **Sales de calcio**

La administración concomitante con diuréticos tiazídicos puede aumentar los niveles séricos de calcio debido a la disminución de su excreción.

##### **Glucósidos cardíacos**

Las tiazidas inducen hipopotasemia o hipomagnesemia que favorecen la aparición de arritmias cardíacas producidas por digitálicos.

##### **Medicamentos asociados a torsades de pointes**

A causa del riesgo de hipopotasemia, se debe tener precaución cuando se administre conjuntamente hidroclorotiazida con medicamentos que se asocian a torsades de pointes, por ejemplo algunos antiarrítmicos, algunos antipsicóticos, y otros medicamentos que se sabe que pueden producir torsades de pointes.

### **Aminas vasopresoras (p. ej. adrenalina)**

Posible reducción de la respuesta a las aminas vasopresoras, pero no suficiente como para impedir su uso con hidroclorotiazida.

### **Miorrelajantes, no despolarizantes (p.ej. tubocurarina)**

Posible aumento de la respuesta al miorrelajante cuando se administra con hidroclorotiazida.

### **Amantadina**

Las tiazidas pueden aumentar el riesgo de efectos adversos causados por amantadina.

### **Medicamentos usados en el tratamiento de la gota (probenecid, sulfipirazona, alopurinol)**

Puede ser necesario ajustar la dosis de medicamentos uricosúricos ya que la hidroclorotiazida puede aumentar los niveles séricos de ácido úrico. Puede ser necesario aumentar la dosis de probenecid o sulfipirazona. La coadministración de diuréticos tiazídicos puede aumentar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

### Información adicional

#### **Interacciones con pruebas de laboratorio**

Debido a sus efectos sobre el metabolismo del calcio, las tiazidas pueden interferir en las pruebas de la función tiroidea.

### **COMBINACIÓN ZOFENOPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA**

Además de las interacciones relacionadas con los componentes por separado, se deben tener en cuantas las siguientes interacciones:

#### Uso concomitante no recomendado

##### **Litio**

El uso concomitante de diuréticos tiazídicos puede aumentar el riesgo de toxicidad por litio y aumentar el riesgo ya incrementado de toxicidad por litio con los IECAs.

Por lo tanto, Zofenil Diu no está recomendado en asociación con litio, y en caso de que la combinación sea necesaria, debe monitorizarse cuidadosamente los niveles séricos de litio.

##### **Análisis clínicos**

Las tiazidas pueden disminuir los niveles séricos de PBI (Proteínas fijadoras de yoduro) sin que haya signos de alteración del tiroides.

#### Uso concomitante con precaución

##### **Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo AAS $\geq$ 3g/día)**

La administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) puede reducir el efecto antihipertensivo de los IECAs y de los diuréticos. Además, se ha descrito que los AINEs y los IECAs tienen un efecto aditivo sobre el aumento del potasio sérico, mientras que la función renal puede disminuir. Estos efectos son en principio reversibles y se producen fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal. Raramente, puede producirse un fallo renal agudo, particularmente en pacientes con la función renal comprometida tales como ancianos o deshidratados.

##### **Alcohol**

Aumenta el efecto hipotensor del IECAY la hidroclorotiazida.

## **Trimetoprim**

La administración concomitante de un IECA y tiazidas con trimetoprim aumenta el riesgo de hipercalcemia.

## **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

*Uso en el embarazo:*

#### Zofenopril e hidroclorotiazida

Dados los efectos de los componentes individuales de esta combinación en el embarazo, no se recomienda el uso de Zofenil Diu durante el primer trimestre del mismo (ver sección 4.4). El uso de Zofenil Diu está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

#### Zofenopril

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

#### Hidroclorotiazida

La experiencia que existe en el uso de hidroclorotiazida durante el embarazo es limitada, especialmente durante el primer trimestre. Los estudios en animales son insuficientes.

La hidroclorotiazida atraviesa la placenta. Basándose en el mecanismo de acción farmacológico de hidroclorotiazida, su uso durante el segundo y tercer trimestre puede comprometer la perfusión fetoplacentaria y puede provocar efectos fetales y neonatales, como ictericia, alteración del equilibrio electrolítico y trombocitopenia.

La hidroclorotiazida no se debe usar para el edema gestacional, la hipertensión gestacional o pre-clampsia ya que existe riesgo de disminución del volumen plasmático e hipoperfusión placentaria sin un efecto beneficioso en el curso de la enfermedad. La hidroclorotiazida no se debe usar en hipertensión esencial en mujeres embarazadas excepto en situaciones raras en las que no se puede utilizar otros tratamientos.

## Lactancia

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

### Hidroclorotiazida

Hidroclorotiazida se excreta en la leche humana en pequeñas cantidades. Las tiazidas a dosis elevadas producen diuresis intensa y pueden inhibir la producción de leche. No se recomienda el uso de Zofenil Diu durante la lactancia. Si se usa Zofenil Diu durante la lactancia la dosis debe ser lo más baja posible.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios del efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A la hora de conducir o manejar máquinas debe tenerse en cuenta que ocasionalmente puede producirse somnolencia, mareo o cansancio.

#### **4.8. Reacciones adversas**

En los estudios clínicos controlados realizados con 597 pacientes distribuidos al azar para recibir zofenopril más hidroclorotiazida no se han observado reacciones adversas particulares de esta combinación de fármacos. Las reacciones adversas se limitan a las ya documentadas anteriormente con el zofenopril cálcico o la hidroclorotiazida. La incidencia de reacciones adversas no demostró ninguna correlación con el sexo o la edad de los pacientes.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que aparece a continuación muestra todas las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos como probable o posiblemente relacionadas con el tratamiento con zofenopril/hidroclorotiazida 30/12,5. Aparecen enumeradas por órganos y sistemas y ordenadas por convenio según su frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ ,  $\leq 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$ ,  $\leq 1/1,000$ ); muy raras ( $\leq 1/10,000$ ).

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Infección, bronquitis, faringitis	Poco frecuentes
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipopotasemia, hiperpotasemia, hiperuricemia.	Poco frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo, cefalea	Frecuentes
	Somnolencia, síncope, hipertonía	Poco frecuentes
<b>Trastornos cardíacos/vasculares</b>	Angina de pecho, fibrilación auricular, infarto de miocardio, palpitaciones	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	Rubefacción, hipotensión	Poco frecuentes

	arterial, hipertensión arterial	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	Frecuentes
	Disnea	Poco frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas, dispepsia, gastritis, gingivitis, sequedad de boca, dolor abdominal	Poco frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Angioedema, psoriasis, acné, piel seca, prurito, urticaria	Poco frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Dorsalgia	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Poliuria	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Astenia, síndrome gripal, edema periférico	Poco frecuentes
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Disfunción eréctil	Poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de la creatinina, pruebas funcionales hepáticas anormales	Poco frecuentes

**Información adicional sobre cada uno de los componentes:**

Durante el tratamiento con Zofenil Diu pueden tener lugar reacciones adversas conocidas en el tratamiento con cada uno de los componentes:

**Zofenopril**

Las reacciones adversas más comunes características de los IECAs que se produjeron en los estudios clínicos en los pacientes tratados con zofenopril fueron las siguientes:

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareos, cefalea	Frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Tos	Frecuentes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas/vómitos	Frecuentes
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Rash	Poco frecuentes
	Angioedema	Rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del</b>	Espasmos musculares	Poco frecuentes

<b>tejido conjuntivo</b>		
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Cansancio	Frecuentes
	Astenia	Poco frecuentes

Se han observado las siguientes reacciones adversas asociadas al tratamiento 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 endocrinos*

No conocida: secreción inadecuada de la hormona antidiurética

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

*Muy raras:* hipoglucemia

*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 consciencia (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 la aparición de edema angioneurótico, afectando a la cara y a los tejidos orofaríngeos. En casos aislados el edema angioneurótico que afectó a las vías respiratorias altas causó una obstrucción fatal de las mismas.

#### *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 hepatobiliares*

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, necrolisis epidérmica tóxica, erupciones de tipo psoriasis y alopecia. Esto puede ir acompañado de fiebre, mialgia, artralgia, eosinofilia y/o título de ANA aumentado. Raramente puede producirse 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.

### **Hidroclorotiazida**

Las reacciones adversas que se han notificado con el uso de la hidroclorotiazida sola incluyen lo siguiente:

#### *Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)*

Frecuencia «no conocida»: Cáncer de piel no-melanoma (carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas).

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM (ver también las secciones 4.4 y 5.1).

#### *Trastornos de la sangre y del sistema linfático*

Leucopenia, neutropenia/agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica, insuficiencia de la médula ósea.

#### *Trastornos del sistema inmunitario*

Reacción anafiláctica

*Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Anorexia, deshidratación, gota, diabetes mellitus, alcalosis metabólica, hiperuricemia, desequilibrio electrolítico (incluyendo hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocloremia, e hipercalcemia), hiperglucemia, hiperamilasemia.

*Trastornos psiquiátricos*

Apatía, estado de confusión, depresión, nerviosismo, agitación, alteraciones del sueño.

*Trastornos del sistema nervioso*

Convulsiones, bajo nivel de consciencia, coma, dolor de cabeza, mareo, parestesia, paresia.

*Trastornos oculares*

Frecuencia «no conocida»: Derrame coroideo, miopía aguda, glaucoma agudo de ángulo cerrado. Xantopsia, visión borrosa, empeoramiento de la miopía, disminución del lagrimeo.

*Trastornos del oído y del laberinto*

Vértigo

*Trastornos cardíacos*

Arritmias cardíacas, palpitaciones.

*Trastornos vasculares*

Hipotensión ortostática, trombosis, embolia, shock.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, edema pulmonar.

Frecuencia muy rara: Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (ver sección 4.4).

*Trastornos gastrointestinales*

Boca seca, náuseas, vómitos, molestias estomacales, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, íleo paralítico, flatulencia, sialoadenitis, pancreatitis.

*Trastornos hepatobiliares*

Ictericia colestática, colecistitis.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Prurito, púrpura, urticaria, reacciones de fotosensibilidad, rash, lupus eritematoso cutáneo, vasculitis necrotizante, necrólisis epidérmica tóxica.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Calambres musculares, mialgia.

*Trastornos renales y urinarios*

Disfunción renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial, glucosuria.

*Trastornos del aparato reproductor y de la mama*

Disfunción eréctil

### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Astenia, pirexia, fatiga, sed.

### *Exploraciones complementarias*

Cambios en el electrocardiograma, aumento del colesterol en sangre, aumento de los triglicéridos en sangre.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

Los síntomas de sobredosis son hipotensión arterial grave, shock, estupor, bradicardia, alteraciones electrolíticas y fallo renal.

El tratamiento es sintomático y de soporte. Tras ingerir una sobredosis, debe mantenerse al enfermo bajo una estricta supervisión médica, preferentemente en una unidad de cuidados intensivos. Deben controlarse estrictamente las concentraciones séricas de electrolitos y de creatinina. Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y la gravedad de los síntomas. Si la ingestión es reciente, pueden aplicarse medidas para prevenir su absorción, como lavado gástrico y administración de sustancias adsorbentes y sulfato sódico. Si se produce hipotensión, debe colocarse al paciente en posición de shock y considerar la utilización de expansores de volumen y/o tratamiento con angiotensina II. La bradicardia y las reacciones vagas intensas deben tratarse mediante la administración de atropina. Puede considerarse la utilización de un marcapasos. Los IECAs pueden eliminarse de la circulación mediante hemodiálisis. Debe evitarse la utilización de membranas de poliacrilonitrilo de alto flujo.

La sobredosis de hidroclorotiazida está relacionada con la disminución de electrolitos (hipopotasemia, hipocloremia) y deshidratación derivadas de una diuresis excesiva. Los signos y síntomas más comunes de sobredosis son las náuseas y la somnolencia. La hipopotasemia puede producir calambres musculares y/o agravar las arritmias cardíacas asociadas al uso concomitante de glucósidos digitálicos o de ciertos medicamentos antiarrítmicos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: C09B A 15

#### *Combinación de zofenopril e hidroclorotiazida*

Zofenil Diu es un producto de combinación de dosis fija de zofenopril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), e hidroclorotiazida, un diurético de la familia de las tiazidas. Ambos componentes poseen mecanismos de acción complementarios y ejercen un efecto antihipertensivo complementario.

El zofenopril es un IECA sulfhidrilo capaz de bloquear la enzima que cataliza la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, un péptido vasoconstrictor que comporta una reducción de la actividad vasopresora y de la secreción de aldosterona. Esta reducción de la secreción de aldosterona puede conllevar un aumento de la concentración sérica de potasio a la vez que una pérdida de sodio y líquido. El cese de la retroalimentación negativa de la angiotensina II sobre la secreción de renina conlleva un incremento de la actividad de la renina plasmática.

El mecanismo principal mediante el que zofenopril disminuye la presión arterial es la supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La enzima convertidora de la angiotensina es igual a la cininasa II, una enzima que degrada la bradiginina, un potente péptido vasodilatador que parece desempeñar alguna función en el efecto terapéutico de los IECAs.

La hidroclorotiazida es un agente diurético y antihipertensivo. Tiene un efecto sobre el mecanismo tubular distal renal de la reabsorción de electrolitos. La hidroclorotiazida aumenta la excreción de sodio y cloruro en cantidades aproximadamente equivalentes. La natriuresis puede verse acompañada de una cierta pérdida de potasio y bicarbonato. Presumiblemente a través del bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la coadministración de zofenopril tiende a invertir la pérdida de potasio asociada a estos diuréticos. Con la hidroclorotiazida, la diuresis comienza en un plazo de dos horas, alcanza el máximo en unas 4 horas y permanece de 6 a 12 horas.

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 farmacodinámicas, 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 aliskirén 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 y enfermedad 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 aliskirén 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 aliskirén que en el de placebo.

Cáncer de piel no-melanoma: con base en los datos disponibles de estudios epidemiológicos, se ha observado una asociación dependiente de la dosis acumulada entre HCTZ y el CPNM. En un estudio se incluyó a una población formada por 71.533 casos de CBC y 8.629 casos de CCE emparejados con 1.430.833 y 172.462 controles de la población, respectivamente. El uso de dosis altas de HCTZ ( $\geq 50.000$

mg acumulados) se asoció a una OR ajustada de 1,29 (IC del 95%: 1,23-1,35) para el CBC y de 3,98 (IC del 95%: 3,68-4,31) para el CCE. Se observó una clara relación entre la dosis acumulada y la respuesta tanto en el CBC como en el CCE. Otro estudio mostró una posible asociación entre el cáncer de labio (CCE) y la exposición a HCTZ: 633 casos de cáncer de labios se emparejaron con 63.067 controles de la población, utilizando una estrategia de muestreo basada en el riesgo. Se demostró una relación entre la dosis acumulada y la respuesta con una OR ajustada de 2,1 (IC del 95%: 1,7-2,6) que aumentó hasta una OR de 3,9 (3,0-4,9) con el uso de dosis altas (~25.000 mg) y una OR de 7,7 (5,7-10,5) con la dosis acumulada más alta (~100.000 mg) (ver también sección 4.4).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La administración concomitante de zofenopril e hidroclorotiazida tiene poco o ningún efecto sobre la biodisponibilidad de los dos principios activos. El comprimido de combinación es bioequivalente a la administración concomitante de los componentes por separado.

### ZOFENOPRIL

El zofenopril es un profármaco, dado que el fármaco activo es el compuesto sulfhidrilo libre, zofenoprilato, que resulta de la hidrólisis del tíoéster.

#### **Absorción**

El zofenopril se absorbe rápida y completamente por vía oral y sufre una conversión casi completa en zofenoprilato que alcanza concentraciones sanguíneas máximas tras 1,5 h de su administración oral. La cinética de dosis única es lineal en el rango de 10-80 mg de zofenopril y no se produce acumulación tras la administración de 15-60 mg de zofenopril durante 3 semanas. La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede reducir la velocidad, pero no la magnitud de absorción y las AUCs de zofenoprilato son prácticamente iguales tanto en ayunas como tras la ingesta de alimentos.

#### **Distribución**

Aproximadamente el 88% de la radioactividad circulante medida ex vivo tras una dosis marcada de zofenopril se une a proteínas plasmáticas y el volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario es de 96 litros.

#### **Biotransformación**

Se identificaron en la orina humana ocho metabolitos que justifican el 76% de la radioactividad urinaria tras una dosis marcada de zofenopril. El principal metabolito es zofenoprilato (22%), el cual se metaboliza mediante diferentes vías, incluyendo glucuroconjugación (17%), ciclización y glucuroconjugación (13%), conjugación con cisteína (9%) y sulfometilación del grupo tiol (8%).

#### **Eliminación**

El zofenoprilato marcado administrado por vía intravenosa se elimina a través de la orina (76%) y las heces (16%), mientras que con el zofenopril marcado administrado vía oral la radioactividad de la orina es del 69% y la de las heces del 26%, hecho que indica una ruta de eliminación doble (riñones e hígado). La semivida del zofenoprilato es de 5,5 horas y su aclaramiento total del organismo es de 1.300 ml/min tras la administración oral de zofenopril.

### Farmacocinética en poblaciones especiales

#### **Farmacocinética en las personas de edad avanzada**

No es preciso realizar ningún ajuste de la dosis con las personas de edad avanzada siempre y cuando la función renal sea normal.

### **Farmacocinética con disfunción renal**

A partir de la comparación de los parámetros farmacocinéticos básicos del zofenoprilato medidos tras la administración oral de zofenopril marcado, los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $>45$  y  $<90$  ml/min) eliminan el zofenopril del organismo en la misma proporción que los individuos sanos (aclaramiento de creatinina  $> 90$  ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (7- 44 ml/min), el índice de eliminación se reduce alrededor del 50% de los niveles normales.

En los pacientes con nefropatía terminal en hemodiálisis y diálisis peritoneal el índice de eliminación se reduce hasta un 25% de los niveles normales.

### **Farmacocinética con disfunción hepática**

En pacientes con disfunción hepática de leve a moderada a los que se les administró dosis únicas de zofenopril radiomarcado, los valores  $C_{max}$  y  $T_{max}$  del zofenoprilato fueron similares a los de los individuos sanos. No obstante, los valores de AUC en pacientes cirróticos fueron alrededor del doble de los obtenidos en individuos sanos; ello indica que la dosis inicial de zofenopril para enfermos con disfunción hepática de leve a moderada debe ser la mitad de la de los individuos con un función hepática normal.

No existen datos de farmacocinética referentes al zofenopril y al zofenoprilato en pacientes con disfunción hepática grave; por tanto, el zofenopril está contraindicado para estos pacientes.

## **HIDROCLOROTIAZIDA**

### **Absorción**

La hidroclorotiazida se absorbe bien (65% a 75%) tras su administración oral. Las concentraciones en sangre están relacionadas de manera lineal con la dosis administrada. La absorción de la hidroclorotiazida depende del tiempo de tránsito intestinal y aumenta cuando el tránsito intestinal es lento, por ejemplo, cuando se administra con alimentos. Cuando se han controlado los niveles plasmáticos durante al menos 24 horas, se ha observado que la semivida plasmática varía entre 5,6 y 14,8 horas y que las concentraciones plasmáticas máximas se encontraban entre 1 y 5 horas tras la administración de la dosis.

### **Distribución**

Las tiazidas se distribuyen de manera amplia en los fluidos corporales y están altamente ligadas (92%) a las proteínas plasmáticas; especialmente a la albúmina, siendo las tiazidas sustituidas las que más se unen a ella. Esto implica un aclaramiento renal menor que el de las precursoras y una mayor duración de la acción. No se ha demostrado que exista relación alguna entre los niveles plasmáticos de hidroclorotiazida y la reducción de la presión arterial.

### **Eliminación**

La hidroclorotiazida se elimina principalmente por vía renal; más del 95% aparece sin modificar en la orina en las 3-6 horas siguientes a su administración oral. En pacientes con enfermedad renal, las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida aumentan y la semivida de eliminación se prolonga. La hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria pero no la barrera hematoencefálica.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

En base a los estudios de toxicidad aguda, de toxicidad y genotoxicidad a dosis repetidas, la combinación a dosis fija de zofenopril/hidroclorotiazida no muestra riesgos especiales para el uso humano.

Se han realizado estudios de toxicidad reproductiva, con la combinación en ratas y en conejos; y tanto el zofenopril como la hidroclorotiazida no se han mostrado teratogénicos. Sin embargo, en ratas y conejas embarazadas, la combinación aumenta marcadamente la toxicidad materna inducida por el zofenopril solo.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con la combinación zofenopril/hidroclorotiazida.

Los estudios de carcinogénesis realizados en ratones y ratas con zofenopril solo, no muestran evidencia de carcinogenicidad.

Los datos pre-clínicos de hidroclorotiazida no demuestran un peligro especial para los humanos en base a estudios convencionales farmacológicos de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **Núcleo del comprimido:**

Celulosa microcristalina

Lactosa, monohidrato

Almidón de maíz

Hipromelosa

Sílice, coloidal anhidra

Estearato de magnesio

#### **Recubrimiento:**

Opadry ® Pink 02B24436 compuesto por:

Hipromelosa

Dióxido de titanio (E-171)

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo (E-172)

Macrogol 6000

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30° C.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Envases blister de aluminio/PVC recubiertos de PVDC.

### **Envase de 14, 28, 30, 56, 50, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película**

Es posible que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **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 Luxemburgo  
Luxemburgo

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

66.673

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

Fecha de la primera autorización: Marzo 2005  
Fecha de la última renovación: Febrero 2018

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Diciembre 2021