

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG 30 mg/12,5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 30 mg di zofenopril calcio (equivalenti a 28,7 mg di zofenopril) e 12,5 mg di idroclorotiazide.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 51,05 mg di lattosio monoidrato e 0,06 mg di giallo tramonto FCF lacca alluminio (E110) e sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film, rosso pallido, rotonde, con una linea di incisione su un lato.

La linea di incisione sulla compressa serve per agevolarne la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata.

Questa associazione a dose fissa è indicata in quei pazienti la cui pressione arteriosa non sia adeguatamente controllata solo con zofenopril.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Si raccomanda la titolazione della dose con i singoli componenti (cioè zofenopril e idroclorotiazide) prima di passare all'associazione a dose fissa.

Quando clinicamente appropriato, può essere considerato il passaggio diretto dalla monoterapia all'associazione a dose fissa.

##### **Adulti (da 18 a 65 anni)**

*Pazienti non ipovolemici o senza deplezione salina:*

La dose solitamente efficace è una compressa una volta al giorno.

*Pazienti con sospette ipovolemia o deplezione salina*

L'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato.

##### **Anziani (di età superiore a 65 anni)**

Negli anziani con clearance della creatinina normale non sono necessari aggiustamenti posologici.

Negli anziani con clearance della creatinina ridotta (inferiore a 45 ml/min) l'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato. La clearance della creatinina può essere stimata dai livelli sierici di creatinina utilizzando la formula di Cockcroft-Gault:

$$\text{Clearance Creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$$

Tale formula fornisce la clearance della creatinina nell'uomo. Nella donna il valore ottenuto deve essere moltiplicato per 0,85.

### **Popolazione pediatrica (di età inferiore ai 18 anni)**

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG nei bambini e negli adolescenti. L'uso del farmaco pertanto non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti.

### **Pazienti con compromissione della funzionalità renale e in dialisi**

Nei pazienti ipertesi con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina > 45 ml/min) ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG può essere impiegato con lo stesso dosaggio e lo stesso regime di somministrazione (una volta al giorno) dei pazienti con funzione renale normale.

Nei pazienti con disfunzione da moderata a grave (clearance della creatinina < 45 ml/min) l'uso non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti ipertesi sottoposti a dialisi l'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato.

### **Pazienti con compromissione della funzionalità epatica**

Nei pazienti ipertesi con disfunzione epatica da lieve a moderata nei quali si è raggiunta in monoterapia la dose di 30 mg di zofenopril, può essere impiegato lo stesso regime posologico dei pazienti con funzionalità epatica normale. ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato nei pazienti ipertesi con disfunzione epatica grave.

### Modo di somministrazione

#### Per uso orale

ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG deve essere assunto una volta al giorno, con o senza cibo.

Per facilitare la deglutizione, le compresse possono essere divise in due parti da ingerire una dopo l'altra, al momento della somministrazione.

### **4.3. Controindicazioni**

- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità ad un qualsiasi altro ACE-inibitore.
- Ipersensibilità ad altre sostanze sulfonamide-derivate.
- Storia di edema angioneurotico associato a precedente terapia con ACE-inibitori.
- Edema angioneurotico ereditario/idiopatico.
- Grave compromissione della funzionalità epatica.
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min).
- Stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi unilaterale nel caso di rene singolo.
- L'uso concomitante di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG con medicinali contenenti aliskiren è controindicato nei pazienti affetti da diabete mellito o compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vedere paragrafi 4.5 e 5.1).
- Uso concomitante con terapia a base di sacubitril/valsartan  
Zofenopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere anche paragrafi 4.4 e 4.5).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

## **ZOFENOPRIL**

**Ipotensione:**

Come gli altri ACE-inibitori e diuretici, ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG può causare una consistente riduzione della pressione arteriosa specialmente dopo la prima dose, sebbene sia stata riscontrata raramente ipotensione sintomatica in pazienti ipertesi non complicati. È più probabile che ciò si manifesti in pazienti con ipovolemia e deplezione elettrolitica causate da terapia diuretica, da dieta iposodica, dialisi, diarrea o vomito, o in pazienti che presentano grave ipertensione renina-dipendente (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In pazienti con scompenso cardiaco, con o senza insufficienza renale associata, è stata osservata ipotensione sintomatica. È più probabile che questa condizione si manifesti in pazienti con un grado più severo di scompenso cardiaco, in terapia con dosi elevate di diuretici dell'ansa, con iponatremia o funzionalità renale compromessa.

In pazienti con rischio elevato di ipotensione sintomatica il trattamento deve iniziare sotto stretta supervisione medica, preferibilmente in ospedale, con un basso dosaggio ed un'attenta titolazione della dose. Se possibile, il trattamento con diuretici deve essere temporaneamente interrotto all'inizio della terapia con zofenopril.

Queste considerazioni sono applicabili anche a pazienti con angina pectoris o con patologie cerebrovascolari nei quali un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa potrebbe causare un infarto del miocardio o eventi cerebrovascolari.

In caso di ipotensione, il paziente deve essere adagiato in posizione supina. Può essere necessaria una replezione volumetrica mediante somministrazione endovenosa di soluzione salina. La comparsa di ipotensione successivamente alla somministrazione della prima dose non preclude la possibilità di un'attenta titolazione della dose dei componenti del farmaco una volta risolto completamente l'evento.

**Pazienti con ipertensione renovascolare:**

I pazienti ipertesi con stenosi bilaterale delle arterie renali o stenosi dell'arteria afferente a rene solitario quando trattati con ACE-inibitori hanno un rischio maggiore di sviluppare ipotensione grave e insufficienza renale. La terapia con diuretici può essere una concausa. La perdita della funzione renale può avvenire anche solo con lievi alterazioni nei livelli di creatinina sierica anche in pazienti con stenosi unilaterale dell'arteria renale.

In questi pazienti, la terapia deve essere iniziata sotto stretta sorveglianza medica, con basse dosi, attenta titolazione e monitoraggio della funzionalità renale.

**Pazienti con insufficienza renale:**

Durante la terapia, la funzionalità renale deve essere attentamente monitorata come ritenuto appropriato. Sono stati riportati casi di insufficienza renale associati alla somministrazione di ACE-inibitori, principalmente in pazienti con scompenso cardiaco grave affetti da patologia renale compresa la stenosi dell'arteria renale. Alcuni pazienti senza apparenti disturbi renali pre-esistenti hanno sviluppato aumenti dell'azotemia e della creatininemia, particolarmente quando sottoposti a somministrazione concomitante di un diuretico. Può quindi essere necessario ridurre il dosaggio dei singoli componenti. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzione renale durante le prime settimane di terapia.

**Pazienti in dialisi:**

I pazienti in dialisi che utilizzano membrane al poliacrilonitrile ad alto flusso (ad es. AN 69) e vengono trattati con ACE-inibitori possono sviluppare reazioni anafilattoidi quali gonfiore facciale, vampate, ipotensione e dispnea entro pochi minuti dall'inizio dell'emodialisi. Si raccomanda l'uso di una membrana alternativa o di farmaci antipertensivi alternativi.

L'efficacia e la sicurezza di zofenopril in pazienti con infarto del miocardio sottoposti a emodialisi non sono state appurate, pertanto il farmaco non deve essere usato in questi pazienti.

**Pazienti in LDL-aferesi:**

I pazienti trattati con un ACE-inibitore sottoposti a LDL-aferesi con destrano solfato possono sviluppare reazioni anafilattiche simili a quelle osservate nei pazienti sottoposti a emodialisi con membrane ad alto flusso (vedere sopra). Si raccomanda di usare in questi pazienti un farmaco antipertensivo appartenente ad una classe diversa.

**Reazioni anafilattiche in corso di terapia desensibilizzante o in caso di punture di insetti:**

Raramente, pazienti che assumono ACE-inibitori durante una terapia desensibilizzante (ad es. veleno di imenotteri) o dopo puntura di insetti, hanno sperimentato reazioni anafilattiche pericolose per la vita. Negli stessi pazienti, queste reazioni sono state evitate sospendendo temporaneamente la terapia con ACE-inibitori, ma sono ricomparse in seguito ad una nuova inavvertita somministrazione del farmaco. Pertanto si deve usare particolare cautela nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori sottoposti a procedure di desensibilizzazione.

**Trapianto renale:**

Non esistono esperienze relative alla somministrazione di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG a pazienti sottoposti a un recente trapianto renale. Pertanto l'uso nei trapiantati non è raccomandato.

**Aldosteronismo primario:**

I pazienti affetti da aldosteronismo primario, generalmente non rispondono ai farmaci antipertensivi che agiscono mediante l'inibizione del sistema renina-angiotensina. Pertanto in tali casi non si raccomanda l'uso di zofenopril.

**Ipersensibilità/Angioedema:**

In pazienti trattati con ACE-inibitori può verificarsi angioedema al volto, alle estremità, alle labbra, alle mucose, alla lingua, alla glottide e/o alla laringe, soprattutto durante le prime settimane di trattamento. Tuttavia, in casi rari, può svilupparsi angioedema grave dopo trattamento a lungo termine con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Il trattamento con ACE-inibitori deve essere immediatamente interrotto e sostituito con un agente appartenente ad un'altra classe di farmaci antiipertensivi.

L'angioedema della lingua, della glottide, o della laringe può risultare fatale. In questi casi deve essere somministrata una terapia d'emergenza che includa, ma che non necessariamente si limiti all'iniezione sottocutanea immediata di una soluzione di adrenalina 1:1000 (0,3 a 0,5 ml) o un'infusione endovenosa lenta di adrenalina 1 mg/ml (che deve essere diluita secondo indicazione) sotto attento monitoraggio dell'elettrocardiogramma e della pressione arteriosa. Il paziente deve essere ricoverato in ospedale e tenuto sotto osservazione per almeno 12- 24 ore e dimesso solo dopo la risoluzione completa dei sintomi. Anche nei casi in cui è presente solo gonfiore della lingua, senza alterazioni respiratorie, è necessaria l'osservazione del paziente, poiché il trattamento con antistaminici e corticosteroidi può non essere sufficiente.

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono causare più frequentemente angioedema nei pazienti neri.

I pazienti con una storia di angioedema non correlato ad ACE-inibitori possono essere a maggior rischio di angioedema se non trattati con ACE-inibitori (vedere paragrafo 4.3).

L'uso concomitante degli ACE-inibitori e di sacubitril/valsartan è controindicato in considerazione dell'aumento del rischio di angioedema. Il trattamento con sacubitril/valsartan non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di zofenopril. Il trattamento con zofenopril non deve essere iniziato prima che siano trascorse almeno 36 ore dall'ultima dose di sacubitril/valsartan (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (rigonfiamento delle vie aeree o della lingua, associato o meno a difficoltà respiratorie) (vedere paragrafo 4.5). Occorre cautela nell'iniziare la terapia con racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin in un paziente che sta già assumendo un ACE-inibitore.

**Tosse:**

Durante il trattamento con ACE-inibitori può insorgere una tosse secca non produttiva che scompare con la sospensione della terapia. La tosse indotta da ACE inibitori deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale della tosse.

**Insufficienza epatica:**

Raramente, gli ACE-inibitori sono stati associati con una sindrome che inizia con l'ittero colestatico e progredisce verso una necrosi epatica fulminante e (alcune volte) verso il decesso. Il meccanismo di questa sindrome non è noto. I pazienti che ricevono ACE-inibitori che manifestano ittero o un marcato innalzamento degli enzimi epatici, devono interrompere la terapia con ACE-inibitori e essere sottoposti ad un adeguato follow-up medico.

**Iperkaliemia:**

Durante il trattamento con ACE-inibitori può verificarsi una condizione di iperkaliemia. Questo effetto è generalmente attenuato dalla perdita di potassio indotta dai diuretici tiazidici. Tra i pazienti a rischio di iperkaliemia sono inclusi soggetti con insufficienza renale, diabete mellito, oppure pazienti che assumono in concomitanza altre sostanze attive associate con l'aumento dei livelli di potassio sierico (ad es. eparina). Gli ACE-inibitori possono provocare iperkaliemia poiché inibiscono il rilascio di aldosterone. Tale effetto non è solitamente significativo nei pazienti con una funzione renale nella norma. Tuttavia, nei pazienti con una funzione renale compromessa e/o nei pazienti che assumono integratori di potassio (inclusi sostituti del sale), diuretici risparmiatori del potassio, trimetoprim o cotrimoxazolo, noto anche come trimetoprim/sulfametoxazolo, e soprattutto antagonisti dell'aldosterone o bloccanti del recettore dell'angiotensina, si può verificare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio e i bloccanti del recettore dell'angiotensina devono essere usati con cautela nei pazienti in terapia con ACE-inibitori e si devono contestualmente monitorare il potassio sierico e la funzione renale (vedere paragrafo 4.5).

**Interventi chirurgici/anestesia:**

Gli ACE-inibitori possono causare ipotensione o addirittura shock ipotensivo in pazienti sottoposti a interventi chirurgici importanti o ad anestesia, a causa del blocco della formazione dell'angiotensina II in risposta al rilascio compensatorio della renina. Se non è possibile sospendere la somministrazione dell'ACE-inibitore, monitorare attentamente la volemia.

**Stenosi della valvola aortica e della valvola mitralica/cardiomiopatia ipertrofica:**

Gli ACE-inibitori devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con stenosi della valvola mitralica e ostruzione all'efflusso dal ventricolo sinistro ed evitati nei casi di shock cardiogeno ed ostruzione emodinamicamente significativa.

**Neutropenia/agranulocitosi:**

Nei pazienti trattati con ACE-inibitori sono state segnalate neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia ed anemia. Il rischio di neutropenia sembra essere collegato al dosaggio e al tipo di farmaco ed è dipendente dallo stato clinico del paziente. Si manifesta raramente in pazienti che non presentano complicazioni, ma può presentarsi in pazienti che presentano compromissione renale di vario grado, particolarmente quando associata a collagenopatie ad es. lupus eritematoso sistemico, sclerodermia, terapia con farmaci immunosoppressori, allopurinolo o procainamide o quando esiste una combinazione di queste complicazioni. Alcuni di questi pazienti hanno sviluppato infezioni serie che in alcuni casi non hanno risposto ad una terapia antibiotica intensiva. Se zofenopril viene utilizzato in questi pazienti, si deve eseguire un conteggio dei leucociti e della formula leucocitaria prima di avviare la terapia, ad intervalli di due settimane durante i primi tre mesi di terapia con zofenopril e periodicamente in seguito. Durante il trattamento, i pazienti devono essere istruiti a riferire qualsiasi segno di infezione (ad es. mal di gola, febbre) quando devono eseguire la conta della formula leucocitaria.

L'assunzione di zofenopril e degli altri farmaci concomitanti (vedere paragrafo 4.5) deve essere sospesa in caso di neutropenia (neutrofili inferiori a  $1000/\text{mm}^3$ ) o se si sospetta tale condizione. La condizione è reversibile dopo la sospensione dell'ACE-inibitore.

**Psoriasi:**

Gli ACE-inibitori devono essere impiegati con cautela in pazienti affetti da psoriasi.

**Proteinuria:**

La proteinuria può verificarsi particolarmente in pazienti con preesistenti alterazioni della funzionalità renale o che assumono un dosaggio relativamente elevato di ACE-inibitori. Nei pazienti con una storia di patologia

renale deve essere eseguito un controllo della proteinuria (striscia reattiva su un campione di urina del primo mattino) prima del trattamento e periodicamente da quel momento in poi.

#### **Pazienti diabetici:**

Nei pazienti diabetici già in trattamento con antidiabetici orali o con insulina, i livelli glicemici devono essere attentamente monitorati durante il primo mese di trattamento con un ACE-inibitore (vedere paragrafo 4.5).

#### **Litio:**

Generalmente non è raccomandato l'uso concomitante di litio e ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG (vedere paragrafo 4.5).

#### **Etnia:**

Come per altri inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, zofenopril può risultare meno efficace nell'abbassare la pressione arteriosa in pazienti neri. Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina possono inoltre provocare più frequentemente angioedema nei pazienti neri.

#### **Gravidanza:**

La terapia con ACE inibitori non deve essere iniziata durante la gravidanza.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore. Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere interrotto immediatamente e, se appropriato, deve essere iniziata una terapia alternativa (vedere paragrafi 4.3 e 4.6).

#### **Duplici blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS):**

Esiste l'evidenza che l'uso concomitante di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren aumenta il rischio di ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta). Il duplice blocco del RAAS attraverso l'uso combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren non è pertanto raccomandato (vedere paragrafi 4.5 e 5.1). Se la terapia del duplice blocco è considerata assolutamente necessaria, ciò deve avvenire solo sotto la supervisione di uno specialista e con uno stretto e frequente monitoraggio della funzionalità renale, degli elettroliti e della pressione sanguigna. Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

#### **IDROCLOROTIAZIDE**

##### **Cancro della pelle non melanoma**

In due studi epidemiologici basati sui dati del Registro nazionale dei tumori danese è stato osservato un aumento del rischio di cancro della pelle non-melanoma (NMSC) [carcinoma basocellulare (BCC) e carcinoma a cellule squamose (SCC)] associato all'aumento cumulativo della dose di idroclorotiazide (HCTZ) assunta. L'effetto fotosensibilizzante dell'HCTZ potrebbe rappresentare un possibile meccanismo dell'NMSC.

I pazienti che assumono HCTZ devono essere informati del rischio di NMSC e consigliati di sottoporre a controllo regolare la cute per verificare la presenza di nuove lesioni e segnalare immediatamente eventuali lesioni cutanee sospette. Al fine di minimizzare il rischio di cancro cutaneo, occorre consigliare ai pazienti l'adozione di possibili misure preventive quali l'esposizione limitata alla luce solare e ai raggi UV e, in caso di esposizione, una protezione adeguata. Eventuali lesioni cutanee sospette devono essere esaminate immediatamente, possibilmente con l'ausilio di esami istologici su biopsie. Può essere inoltre necessario riconsiderare l'utilizzo di HCTZ nei pazienti che hanno manifestato NMSC in precedenza (vedere anche paragrafo 4.8).

##### **Tossicità respiratoria acuta**

Dopo l'assunzione di idroclorotiazide sono stati segnalati casi severi molto rari di tossicità respiratoria acuta, compresa la sindrome da distress respiratorio acuto (*acute distress respiratory syndrome*, ARDS). L'edema polmonare si sviluppa generalmente entro pochi minuti od ore dall'assunzione di idroclorotiazide.

All'esordio i sintomi comprendono dispnea, febbre, deterioramento polmonare e ipotensione. Se si sospetta la diagnosi di ARDS, ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG deve essere interrotto e deve essere somministrato un trattamento appropriato. Non deve essere somministrato idroclorotiazide a pazienti che in precedenza hanno manifestato ARDS in seguito all'assunzione di idroclorotiazide.

#### **Compromissione renale:**

Nei pazienti con patologia renale, i diuretici tiazidici possono aumentare l'azotemia. In pazienti con funzione renale compromessa, possono verificarsi effetti cumulativi di questo principio attivo. Qualora si manifesti una progressione della compromissione renale, indicata da un aumento dell'azoto non proteico, è necessario procedere ad un'attenta rivalutazione della terapia, prendendo in considerazione anche la sospensione del diuretico.

#### **Compromissione epatica:**

I diuretici tiazidici devono essere utilizzati con cautela nei pazienti con funzione epatica compromessa o patologia epatica progressiva, poiché lievi alterazioni del bilancio idro-elettrolitico possono importare al coma epatico.

#### **Effetti metabolici ed endocrini:**

La terapia con diuretici tiazidici può alterare la tolleranza al glucosio. Possono essere necessari aggiustamenti del dosaggio di insulina e di ipoglicemici orali (vedere paragrafo 4.5). Durante la terapia con diuretici tiazidici può divenire clinicamente manifesto un diabete mellito latente. Incrementi dei livelli di trigliceridi e colesterolo sono stati associati alla terapia con diuretici tiazidici. La terapia con diuretici tiazidici può portare ad iperuricemia e/o gotta in alcuni pazienti.

#### **Squilibrio elettrolitico:**

Come per ogni paziente sottoposto a terapia diuretica, la determinazione periodica degli elettroliti sierici deve essere eseguita ad opportuni intervalli.

I diuretici tiazidici, incluso idroclorotiazide, possono causare uno sbilanciamento idro-elettrolitico (ipokaliemia, iponatriemia, e alcalosi ipocloremica). Segni di uno squilibrio idro-elettrolitico sono secchezza delle fauci, sete, debolezza, letargia, sonnolenza, agitazione, dolori muscolari e crampi, debolezza muscolare, ipotensione, oliguria, tachicardia, e disturbi gastrointestinali come nausea o vomito.

Malgrado l'uso di diuretici tiazidici possa portare a ipokaliemia, una terapia concomitante con zofenopril può ridurre l'ipokaliemia indotta da diuretici. Il rischio di ipokaliemia è maggiore in pazienti con cirrosi del fegato, in pazienti caratterizzati da diuresi abbondante, in pazienti con un apporto inadeguato di elettroliti per via orale e in pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi o ACTH (vedere paragrafo 4.5).

Nella stagione calda nei pazienti edematosi può verificarsi iponatriemia da diluizione. Il deficit di cloruri è generalmente lieve e di solito non richiede trattamento.

I diuretici tiazidici possono diminuire l'escrezione di calcio nelle urine e possono causare un innalzamento lieve ed intermittente del calcio sierico in assenza di disturbi noti del metabolismo del calcio. Una marcata ipercalcemia può essere espressione di un iperparatiroidismo latente. I diuretici tiazidici devono essere sospesi prima di eseguire test della funzione paratiroidea.

È stato dimostrato che i diuretici tiazidici aumentano l'escrezione urinaria di magnesio con possibile conseguente ipomagnesiemia.

#### **Lupus eritematoso sistemico:**

È stata riportata esacerbazione o attivazione di lupus eritematoso sistemico in concomitanza con l'uso di diuretici tiazidici.

#### *Effusione coroidale, miopia acuta e glaucoma ad angolo chiuso secondario*

I farmaci sulfamidici o derivati da sulfamidici possono causare una reazione idiosincrasica, che determina effusione coroidale con difetti del campo visivo, miopia transitoria e glaucoma acuto ad angolo chiuso. I sintomi comprendono insorgenza acuta di diminuita intensità della vista o dolore oculare e in genere si manifestano da poche ore a settimane dall'inizio della somministrazione del farmaco. Il glaucoma acuto ad angolo chiuso se non trattato può portare a una perdita permanente della vista. Il trattamento principale è sospendere l'idroclorotiazide il prima possibile. Se la pressione intraoculare rimane incontrollata può essere

necessario considerare un rapido trattamento medico o chirurgico. Storia di allergia alle sulfonamidi o alle penicilline possono considerarsi fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma acuto ad angolo chiuso.

**Test anti-doping:**

L'idroclorotiazide contenuta in questo farmaco può portare ad un risultato positivo al test anti-doping.

**Altro:**

Reazioni di sensibilizzazione possono verificarsi in pazienti con o senza storia clinica di allergia o asma bronchiale.

Sono stati riportati casi di fotosensibilità con diuretici tiazidici (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano episodi di fotosensibilità durante il trattamento, si raccomanda l'interruzione della terapia. Se si ritiene necessaria la ri-somministrazione di diuretici, si raccomanda di proteggere le zone esposte ai raggi solari o agli UVA artificiali.

**COMBINAZIONE ZOFENOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE**

Oltre alle avvertenze relative ai monocomponenti, è necessario tener presente quanto segue:

**Gravidanza:**

Non si raccomanda l'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

**Pazienti con insufficienza renale:**

In considerazione degli effetti di zofenopril e dell'idroclorotiazide nei pazienti con funzione renale compromessa, ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG non deve essere somministrato a pazienti con insufficienza renale da moderata a grave (clearance creatinina < 45 ml/min).

**Rischio di ipokaliemia:**

La combinazione di un inibitore ACE con un diuretico tiazidico non esclude l'occorrenza di ipokaliemia. Deve pertanto essere effettuato un monitoraggio regolare dei livelli di potassio sierico.

**Eccipienti:**

Questo prodotto contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo prodotto contiene giallo tramonto FCF lacca alluminio (E110). Può causare reazioni allergiche. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

**4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

**ZOFENOPRIL**

Uso concomitante non raccomandato

**Diuretici risparmiatori di potassio, integratori di potassio o sostituti del sale contenenti potassio:**

sebbene il potassio sierico si mantenga generalmente nei limiti della norma, in alcuni pazienti trattati con zofenopril si può sviluppare iperkaliemia. I diuretici risparmiatori del potassio (come spironolattone, triamterene o amiloride), gli integratori di potassio o i sostituti del sale contenenti potassio possono determinare aumenti significativi del potassio sierico. Occorre esercitare la debita cautela anche nel somministrare zofenopril in concomitanza con altri agenti che aumentano il potassio sierico, come trimetoprim e cotrimoxazolo (trimetoprim/sulfametoxazolo), in quanto è noto che trimetoprim agisce da diuretico risparmiatore del potassio come l'amiloride. L'associazione di zofenopril con i farmaci sopra citati non è pertanto raccomandata. Se è indicato l'uso concomitante, occorre esercitare la debita cautela e monitorare frequentemente il potassio sierico.

**ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren:** i dati degli studi clinici hanno dimostrato che il duplice blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) attraverso l'uso

combinato di ACE-inibitori, antagonisti del recettore dell'angiotensina II o aliskiren, è associato ad una maggiore frequenza di eventi avversi quali ipotensione, iperpotassiemia e riduzione della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale acuta) rispetto all'uso di un singolo agente attivo sul sistema RAAS (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1).

#### Uso concomitante che richiede cautela

**Diuretici (diuretici tiazidici o diuretici dell'ansa):** un precedente trattamento con elevate dosi di diuretici può portare a deplezione di liquidi e al rischio di ipotensione all'inizio della terapia con zofenopril (vedere paragrafo 4.4). Gli effetti ipotensivi possono essere ridotti con la sospensione del diuretico, aumentando l'apporto di liquidi e sali o iniziando la terapia con una bassa dose di zofenopril.

#### **Prodotti farmaceutici anestetici:**

Gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipotensivi di alcuni anestetici.

#### **Narcotici/antidepressivi triciclici/antipsicotici/barbiturici:**

Può verificarsi ipotensione posturale.

#### **Altre sostanze antiipertensive (ad es. betabloccanti, alfabloccanti, calcio antagonisti):**

Possono verificarsi effetti ipotensivi additivi o il potenziamento degli stessi. Usare con cautela nitroglicerina ed altri nitrati o altri vasodilatatori.

#### **Cimetidina:**

Può aumentare il rischio di effetti ipotensivi.

#### **Ciclosporina:**

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori e ciclosporina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### **Eparina**

Durante l'uso concomitante di ACE-inibitori ed eparina si può manifestare iperkaliemia. Si raccomanda il monitoraggio del potassio sierico.

#### **Allopurinolo, procainamide, agenti citostatici o immunosoppressori:**

L'uso concomitante di ACE-inibitori aumenta il rischio di reazioni di ipersensibilità. Dati relativi ad altri ACE-inibitori indicano un aumento del rischio di leucopenia in caso di uso concomitante.

#### **Antidiabetici:**

In casi rari, gli ACE-inibitori possono potenziare gli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina e degli antidiabetici orali, quali le sulfoniluree, nei pazienti diabetici. In questi casi può essere necessario ridurre la dose dell'antidiabetico durante il trattamento concomitante con ACE-inibitori.

#### **Emodialisi con membrane dialitiche ad alto flusso:**

Aumento del rischio di reazioni anafilattoidi con la somministrazione concomitante di ACE-inibitori.

#### **Simpaticomimetici:**

Possono ridurre gli effetti antiipertensivi degli ACE-inibitori; i pazienti devono essere monitorati per verificare che si stiano ottenendo gli effetti antiipertensivi desiderati.

#### **Antiacidi:**

Riducono la biodisponibilità degli ACE-inibitori.

#### **Medicinali che aumentano il rischio di angioedema**

L'uso concomitante di ACE-inibitori e sacubitril/valsartan è controindicato poiché aumenta il rischio di angioedema (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'uso concomitante di ACE-inibitori e racecadotril, inibitori di mTOR (come sirolimus, everolimus, temsirolimus) e vildagliptin può determinare un aumento del rischio di angioedema (vedere paragrafo 4.4).

### **Cotrimossazolo (trimetoprim/sulfametossazolo)**

I pazienti che assumono cotrimossazolo concomitante (trimetoprim/sulfametossazolo) possono essere esposti a un maggiore rischio di iperkaliemia (vedere paragrafo 4.4).

### **Cibo:**

Può ridurre la velocità ma non la quantità dell'assorbimento di zofenopril.

### **Oro:**

Reazioni nitritoidi (sintomi della vasodilatazione che includono vampate, nausea, vertigini e ipotensione che possono essere molto gravi) in seguito all'iniezione di prodotti a base di oro (ad esempio, sodio aurotiomalato) sono state riferite con maggior frequenza in pazienti in terapia con ACE-inibitori.

### **Informazioni aggiuntive**

Enzimi CYP: non sono disponibili dati clinici diretti sull'interazione di zofenopril con altre sostanze attive metabolizzate dagli enzimi CYP. Tuttavia, studi metabolici in vitro con zofenopril non hanno dimostrato potenziali interazioni con sostanze attive metabolizzate dagli enzimi CYP.

## **IDROCLOROTIAZIDE**

### Uso concomitante che richiede cautela

#### **Colestiramina e resine di colestipolo:**

L'assorbimento di idroclorotiazide viene compromesso dalla presenza di resine a scambio ionico. Dosi singole di colestiramina o resine di colestipolo si legano con idroclorotiazide e ne riducono l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale nella misura dell'85% e del 43%, rispettivamente. I diuretici sulfonamidici devono essere assunti almeno un'ora prima o da quattro a sei ore dopo l'assunzione di questi medicinali.

#### **Corticosteroidi, ACTH, amfotericina B (parenterale), carbenoxolone, lassativi stimolanti:**

Possono intensificare la deplezione elettrolitica, in particolare l'ipokaliemia nei casi di uso concomitante di idroclorotiazide.

#### **Sali di calcio:**

Un incremento dei livelli del calcio sierico, in conseguenza della diminuita escrezione, può verificarsi a seguito di somministrazione concomitante con diuretici tiazidici.

#### **Glicosidi cardiaci:**

L'ipokaliemia o l'ipomagnesiemia indotte dai diuretici tiazidici favoriscono l'insorgenza delle aritmie cardiache indotte da digitale.

#### **Farmaci associati a torsione di punta:**

A causa del rischio di ipokaliemia, si deve prestare attenzione alla somministrazione contemporanea di idroclorotiazide e farmaci associati a torsione di punta, come ad esempio alcuni antiaritmici, alcuni antipsicotici, o altri farmaci a rischio noto di induzione di torsione di punta.

#### **Amine pressorie (ad es. adrenalina):**

Possibile riduzione della risposta alle amine pressorie, ma non sufficiente da precluderne la somministrazione con idroclorotiazide.

#### **Rilassanti muscolo-scheletrici, non depolarizzanti (ad es. tubocurarina):**

Possibile potenziamento della responsività al miorilassante in caso di uso con idroclorotiazide.

#### **Amantadina:**

I diuretici tiazidici possono incrementare il rischio di effetti indesiderati causati dall'amantadina.

#### **Farmaci usati nel trattamento della gotta (probenecid, sulfinpirazone, allopurinolo):**

L'aggiustamento del dosaggio del farmaco uricosurico può rendersi necessario in quanto l'idroclorotiazide può aumentare i livelli di acido urico sierico.

Può essere necessario aumentare il dosaggio di probenecid o sulfinpirazone. La somministrazione contemporanea di diuretici tiazidici può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità all'allopurinolo.

### **Informazioni aggiuntive**

#### **Interazioni con test di laboratorio:**

A causa degli effetti sul metabolismo del calcio, diuretici tiazidici possono interferire con le prove di funzionalità paratiroidea.

## **COMBINAZIONE ZOFENOPRIL/IDROCLOROTIAZIDE**

Oltre alle interazioni relative ai monocomponenti, si devono tener presenti anche le seguenti:

### Uso concomitante non raccomandato

**Litio:** l'uso concomitante di diuretici tiazidici può aumentare il rischio di tossicità da litio incrementando ulteriormente il rischio di tossicità da litio dovuto all'uso congiunto degli ACE inibitori. Pertanto non è raccomandato l'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG in associazione con litio e deve essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli sierici di litio qualora si renda necessaria la somministrazione concomitante.

**Esami di laboratorio:** i diuretici tiazidici possono diminuire i valori di iodio legato alle proteine plasmatiche (PBI), in assenza di segni di disfunzione tiroidea.

### Uso concomitante che richiede cautela

**Farmaci antinfiammatori non steroidei (incluso acido acetilsalicilico  $\geq 3$  g/die):** la somministrazione di antinfiammatori non steroidei può ridurre l'effetto antipertensivo degli ACE inibitori e dei diuretici. Inoltre, è stato riportato che i FANS e gli ACE-inibitori esercitano un effetto additivo sull'aumento del potassio sierico, mentre la funzionalità renale può diminuire.

Questi effetti sono in linea di principio reversibili e si verificano specialmente in pazienti con funzionalità renale compromessa. Raramente può verificarsi insufficienza renale acuta, in particolare nei pazienti con funzionalità renale compromessa, quali pazienti anziani o disidratati.

**Alcol:** potenzia l'effetto ipotensivo degli ACE-inibitori e di idroclorotiazide.

**Trimetoprim:** la somministrazione concomitante di ACE-inibitori e diuretici tiazidici con trimetoprim aumenta i rischi di iperkaliemia.

## **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

#### *Zofenopril e idroclorotiazide*

Dati gli effetti dei singoli componenti di questa associazione durante la gravidanza, l'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG è controindicato durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

#### *Zofenopril*

L'uso degli ACE inibitori non è raccomandato durante il primo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.4). L'uso degli ACE inibitori è controindicato durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

L'evidenza epidemiologica sul rischio di teratogenicità a seguito dell'esposizione ad ACE inibitori durante il primo trimestre di gravidanza non ha dato risultati conclusivi; tuttavia non può essere escluso un piccolo aumento del rischio.

Per le pazienti che stanno pianificando una gravidanza si deve ricorrere a trattamenti antipertensivi alternativi, con comprovato profilo di sicurezza per l'uso in gravidanza, a meno che non sia considerato essenziale il proseguimento della terapia con un ACE inibitore.

Quando viene diagnosticata una gravidanza, il trattamento con ACE inibitori deve essere immediatamente interrotto e, se appropriato, si deve iniziare una terapia alternativa.

È noto che nella donna l'esposizione ad ACE inibitori durante il secondo ed il terzo trimestre induce tossicità fetale (ridotta funzionalità renale, oligoidramnios, ritardo nell'ossificazione del cranio) e tossicità neonatale (insufficienza renale, ipotensione, iperkaliemia) (vedere paragrafo 5.3).

Se dovesse verificarsi un'esposizione ad un ACE inibitore dal secondo trimestre di gravidanza, si raccomanda un controllo ecografico della funzionalità renale e del cranio. I neonati le cui madri abbiano assunto ACE inibitori devono essere attentamente seguiti per quanto riguarda l'ipotensione (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

#### *Idroclorotiazide*

C'è limitata esperienza con idroclorotiazide durante la gravidanza, specialmente durante il primo trimestre.

Gli studi sugli animali sono insufficienti.

Idroclorotiazide attraversa la placenta. In base al suo meccanismo d'azione l'uso di idroclorotiazide durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza può compromettere la perfusione feto-placentare e può causare effetti fetali e neonatali come ittero, alterazioni del bilancio elettrolitico e trombocitopenia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'edema gestazionale, l'ipertensione gestazionale o la preeclampsia a causa del rischio di riduzione del volume plasmatico e di ipoperfusione placentare senza un effetto benefico sul decorso della malattia.

Idroclorotiazide non deve essere usata per il trattamento dell'ipertensione in donne in gravidanza eccetto che in rare situazioni dove nessun altro trattamento potrebbe essere usato.

#### Allattamento

##### *Zofenopril e idroclorotiazide*

L'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento non è raccomandato.

##### *Zofenopril*

Poiché non sono disponibili dati riguardanti l'uso di ACE inibitori durante l'allattamento, ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG non è raccomandato e sono da preferire trattamenti alternativi con comprovato profilo di sicurezza per l'uso durante l'allattamento, specialmente in caso di allattamento di neonati o nati prematuri.

#### *Idroclorotiazide*

Idroclorotiazide viene escreta nel latte materno in piccole quantità. I diuretici tiazidici ad alte dosi provocano intensa diuresi che può inibire la produzione di latte. L'uso di ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG durante l'allattamento al seno non è raccomandato.

Se ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG viene assunto durante l'allattamento, le dosi devono essere mantenute ai livelli più bassi possibili.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sugli effetti del farmaco sulla capacità di guidare veicoli ed usare macchinari. Ricordare che durante la conduzione di veicoli o quando si usano macchinari, possono occasionalmente manifestarsi sonnolenza, vertigini o stanchezza.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Negli studi clinici controllati che hanno coinvolto 597 pazienti randomizzati a ricevere zofenopril più idroclorotiazide non sono state osservate reazioni avverse specifiche per questa associazione.

Le reazioni avverse sono state limitate a quelle precedentemente riportate con zofenopril calcio o idroclorotiazide.

L'incidenza degli effetti indesiderati non ha mostrato alcuna correlazione con il sesso o l'età dei pazienti. La tabella seguente mostra tutte le reazioni avverse che sono state riportate durante gli studi clinici come almeno probabilmente-possibilmente legate al trattamento con zofenopril/idroclorotiazide 30/12,5. Sono elencate per

classificazione per sistemi e organi e classificate con indicazione della frequenza utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<i>Non comune:</i>	Infezione, bronchite, faringite.
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
<i>Non comune:</i>	Ipercolesterolemia, iperglicemia, iperlipidemia, ipokaliemia, iperkaliemia, iperuricemia.
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<i>Non comune:</i>	Insonnia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Comune:</i>	Vertigini, cefalea.
<i>Non comune:</i>	Sonnolenza, sincope, ipertonìa.
<b>Patologie cardiache</b>	
<i>Non comune:</i>	Angina pectoris, fibrillazione atriale, infarto miocardico, palpitazioni.
<b>Patologie vascolari</b>	
<i>Non comune:</i>	Vampate di calore, ipotensione, ipertensione.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune:</i>	Tosse.
<i>Non comune:</i>	Dispnea.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Non comune:</i>	Nausea, dispepsia, gastrite, gengivite, secchezza delle fauci, dolore addominale.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Non comune:</i>	Angioedema, psoriasi, acne, secchezza della cute, prurito, orticaria.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
<i>Non comune:</i>	Mal di schiena.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<i>Non comune:</i>	Poliuria.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Non comune:</i>	Astenia, sindrome simil-influenzale, edema periferico.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
<i>Non comune:</i>	Disfunzione erettile.
<b>Esami diagnostici</b>	
<i>Non comune:</i>	Aumento della creatinina, alterazione dei test di funzionalità epatica.

#### Ulteriori informazioni sui singoli componenti:

Durante il trattamento con ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG possono manifestarsi le reazioni avverse che sono note per ciascun componente somministrato come monoterapia:

#### Zofenopril

Gli effetti indesiderati più comuni tipici degli ACE-inibitori che si sono manifestati negli studi clinici nei pazienti trattati con zofenopril sono i seguenti:

<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<i>Comune:</i>	Vertigini, cefalea.
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<i>Comune:</i>	Tosse.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<i>Comune:</i>	Nausea/vomito.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<i>Non comune:</i>	Rash.
<i>Raro:</i>	Angioedema.
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	

<i>Non comune:</i>	Spasmi muscolari.
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<i>Comune:</i>	Affaticamento.
<i>Non comune:</i>	Astenia.

Le seguenti reazioni avverse sono state osservate in associazione con una terapia con ACE-inibitori.

*Patologie del sistema emolinfopoietico*

In un numero ridotto di pazienti possono verificarsi agranulocitosi e pancitopenia.

Sono stati riportati casi di anemia emolitica in pazienti con deficienza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi.

*Patologie endocrine*

Non nota: inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico.

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Molto raro: ipoglicemia.

*Disturbi psichiatrici*

Raro: depressione, alterazione dell'umore, disturbi del sonno, stato confusionale.

*Patologie del sistema nervoso*

Non comune: parestesia, disgeusia, disturbi dell'equilibrio.

*Patologie dell'occhio*

Raro: offuscamento della vista.

*Patologie dell'orecchio e del labirinto*

Raro: tinnito.

*Patologie cardiache*

Sono stati riportati singoli casi di tachicardia, palpitazioni, aritmia, angina pectoris, infarto del miocardio con la somministrazione di ACE-inibitori in condizioni di ipotensione.

*Patologie vascolari*

Si sono verificati casi di ipotensione severa con l'inizio o con l'aumento della terapia. Questo avviene particolarmente in determinati gruppi a rischio (vedere paragrafo 4.4). In associazione con l'ipotensione possono verificarsi sintomi quali vertigini, sensazione di debolezza, alterazione della vista e raramente perdita di coscienza (sincope).

Raro: vampate.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Raro: dispnea, sinusite, rinite, glossite, bronchite e broncospasmo. In un sottogruppo minimo di pazienti, gli ACE-inibitori sono stati associati con insorgenza di edema angioneurotico che interessava il volto e i tessuti orofaringei. In casi isolati edema angioneurotico a carico delle vie respiratorie superiori responsabile per l'ostruzione fatale delle vie respiratorie.

*Patologie gastrointestinali*

Occasionalmente, possono verificarsi dolore addominale, diarrea, costipazione e secchezza delle fauci. Sono stati descritti casi singoli di pancreatite e ileo in associazione con l'assunzione di ACE-inibitori.

Molto raro: angioedema dell'intestino tenue.

*Patologie epatobiliari*

Sono stati descritti casi singoli di ittero colestatico e di epatite in associazione con l'assunzione di ACE-inibitori.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

Occasionalmente possono verificarsi reazioni allergiche e di ipersensibilità quali prurito, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, efflorescenze simili alla psoriasi, alopecia. Questi sintomi possono essere accompagnati da febbre, mialgia, artralgia, eosinofilia, e/o aumento nei titoli degli ANA.

Raro: iperidrosi.

#### *Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Occasionalmente può verificarsi mialgia.

#### *Patologie renali e urinarie*

Può verificarsi insufficienza renale o la condizione può risultare intensificata. Sono stati riferiti casi di insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.4).

Raro: disturbi della minzione.

#### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

Raro: disfunzione erettile.

#### *Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Molto raro: edema periferico e dolore toracico.

#### *Esami diagnostici*

Possono verificarsi aumenti dell'urea e della creatinina nel sangue, particolarmente in presenza di insufficienza renale, scompenso cardiaco grave e ipertensione reno-vascolare, che sono reversibili con la sospensione del farmaco. In alcuni pazienti sono stati riferiti una diminuzione nell'emoglobina, nell'ematocrito, nelle piastrine, e nel numero di leucociti. Sono stati inoltre riportati aumenti nei livelli di enzimi epatici e di bilirubina nel siero.

#### **Idroclorotiazide**

Le reazioni avverse riportate con l'uso di una monoterapia a base di idroclorotiazide includono le seguenti:

#### *Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)*

Cancro cutaneo non melanoma (carcinoma basocellulare e carcinoma a cellule squamose) (Frequenza “non nota”).

#### *Patologie del sistema emolinfopoietico*

Leucopenia, neutropenia/agranulocitosi, trombocitopenia, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo.

#### *Disturbi del sistema immunitario*

Reazioni anafilattiche.

#### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Anoressia, disidratazione, gotta, diabete mellito, alcalosi metabolica, iperuricemia, squilibrio elettrolitico (incluso iponatriemia, ipokaliemia, ipomagnesiemia, ipocloremia, ipercalcemia), iperglicemia, iperamilasiemia.

#### *Disturbi psichiatrici*

Apatia, stato confusionale, depressione, nervosismo, agitazione, disturbi del sonno.

#### *Patologie del sistema nervoso*

Convulsioni, diminuzione del livello di coscienza, coma, cefalea, capogiro, parestesia, paresi.

#### *Patologie dell'occhio*

Xantopsia, visione offuscata, miopia (aggravata), miopia acuta, glaucoma acuto secondario ad angolo chiuso, diminuzione della lacrimazione, effusione coroidale (frequenza non nota).

*Patologie dell'orecchio e del labirinto*  
Vertigini.

*Patologie cardiache*  
Aritmia cardiaca, palpitazioni.

*Patologie vascolari*  
Ipotensione ortostatica, trombosi, embolismo, shock.

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*  
Polmonite, malattia polmonare interstiziale, edema polmonare.  
Sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS) (vedere paragrafo 4.4) (frequenza molto rara).

*Patologie gastrointestinali*  
Secchezza delle fauci, nausea, vomito, disturbi di stomaco, diarrea, costipazione, dolori addominali, ileo paralitico, flatulenza, scialoadenite, pancreatite.

*Patologie epatobiliari*  
Ittero colestatico, colecistite.

*Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*  
Prurito, porpora, orticaria, reazioni di fotosensibilità, rash, lupus eritematoso cutaneo, vasculite necrotizzante, necrolisi epidermica tossica.

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*  
Spasmi muscolari, mialgia.

*Patologie renali e urinarie*  
Disfunzioni renali, insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, glicosuria.

*Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*  
Disfunzione erettile.

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*  
Astenia, febbre, affaticamento, sete.

*Esami diagnostici*  
Alterazioni nell'elettrocardiogramma, aumento della colesterolemia e aumento della trigliceridemia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC, correlata alla dose cumulativa assunta (vedere anche i paragrafi 4.4. e 5.1).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

Sintomi tipici del sovradosaggio sono ipotensione grave, shock, stupore, bradicardia, disturbi elettrolitici e insufficienza renale.

Il trattamento è sintomatico e di supporto.

In caso di assunzione eccessiva, il paziente deve essere tenuto sotto stretta osservazione, preferibilmente in un reparto di terapia intensiva.

Si devono controllare frequentemente gli elettroliti sierici e la creatinina.

Le misure terapeutiche dipendono dalla natura e dalla gravità della sintomatologia.

Se l'ingestione è avvenuta di recente, possono essere attuati provvedimenti volti a prevenire l'assorbimento, quali lavanda gastrica e somministrazione di agenti adsorbenti e di solfato di sodio.

Se si manifesta ipotensione, il paziente deve essere messo in posizione di sicurezza ed è da valutare se sia opportuno utilizzare con cautela dei plasma expanders e/o somministrare angiotensina II.

La bradicardia o le reazioni vagali consistenti devono essere trattate mediante somministrazione di atropina. Può essere preso in considerazione l'applicazione di un pacemaker.

Gli ACE-inibitori possono essere eliminati dal circolo ematico mediante emodialisi.

Si deve evitare l'uso di membrane di poliacrilonitrile ad alto flusso. Il sovradosaggio con idroclorotiazide si associa a deplezione elettrolitica (ipokaliemia, ipocloremia) e a disidratazione conseguenti ad una eccessiva diuresi.

I segni ed i sintomi di sovradosaggio più comuni sono nausea e sonnolenza.

L'ipokaliemia può determinare spasmi muscolari e/o accentuare aritmie cardiache associate all'uso concomitante di glicosidi digitalici o di alcuni farmaci antiaritmici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: ACE-inibitori e diuretici, codice ATC: C09BA15.

#### Meccanismo d'azione

##### *Compresse di zofenopril e idroclorotiazide in combinazione*

ZOFENOPRIL e IDROCLOROTIAZIDE EG è una combinazione a dose fissa contenente zofenopril, un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e idroclorotiazide, un diuretico tiazidico.

Le due componenti hanno modi di azione complementari ed esercitano un effetto antipertensivo additivo.

#### **ZOFENOPRIL**

Zofenopril è un ACE-inibitore sulfidrilico che agisce bloccando l'enzima che catalizza la conversione dell'angiotensina I nel peptide vasocostrittore angiotensina II, e quindi porta ad un abbassamento dell'attività vasopressoria e ad una riduzione della secrezione di aldosterone.

Quest'ultima diminuzione può determinare un incremento della concentrazione di potassio sierico, insieme a perdita di sodio e di liquidi.

La riduzione del feedback negativo dell'angiotensina II sulla secrezione della renina porta ad un aumento dell'attività della renina plasmatica. Il meccanismo con il quale zofenopril riduce la pressione arteriosa è ritenuto essere principalmente la soppressione del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

L'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è identico alla chininasi II, un enzima che degrada la bradichinina, un potente peptide vasodilatatore che sembra avere un ruolo nell'effetto terapeutico degli ACE inibitori.

#### **IDROCLOROTIAZIDE**

Idroclorotiazide è un agente diuretico e antipertensivo.

Agisce sul meccanismo del riassorbimento degli elettroliti a livello del tubulo renale distale.

Idroclorotiazide aumenta l'escrezione di sodio e cloruro in quantità approssimativamente equivalenti.

La natriuresi può essere accompagnata dalla perdita di potassio e bicarbonato.

Presumibilmente tramite il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone, la co-somministrazione di zofenopril tende a controbilanciare la perdita di potassio associata a questi diuretici.

Con idroclorotiazide, la diuresi comincia entro 2 ore, raggiunge il picco in circa 4 ore e dura per 6-12 ore circa.

## Efficacia e sicurezza clinica

### **ZOFENOPRIL**

Due grandi studi randomizzati e controllati (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) e VA Nephron-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) hanno esaminato l'uso della combinazione di un ACE-inibitore con un antagonista del recettore dell'angiotensina II.

ONTARGET è stato uno studio condotto in pazienti con anamnesi di patologia cardiovascolare o cerebrovascolare, o diabete mellito tipo 2 associato all'evidenza di danno d'organo. VANEPHRON-D è stato uno studio condotto in pazienti con diabete mellito tipo 2 e nefropatia diabetica.

Questi studi non hanno dimostrato alcun significativo effetto benefico sugli esiti e sulla mortalità renale e/o cardiovascolare, mentre è stato osservato un aumento del rischio di iperpotassiemia, danno renale acuto e/o ipotensione rispetto alla monoterapia.

Questi risultati sono pertinenti anche per gli altri ACE-inibitori e per gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, date le loro simili proprietà farmacodinamiche.

Gli ACE-inibitori e gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II non devono quindi essere usati contemporaneamente in pazienti con nefropatia diabetica.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) è stato uno studio volto a verificare il vantaggio di aggiungere aliskiren ad una terapia standard di un ACE-inibitore o un antagonista del recettore dell'angiotensina II in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia renale cronica, malattia cardiovascolare, o entrambe. Lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un aumentato rischio di eventi avversi. Morte cardiovascolare e ictus sono stati entrambi numericamente più frequenti nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo e gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi di interesse (iperpotassiemia, ipotensione e disfunzione renale) sono stati riportati più frequentemente nel gruppo aliskiren rispetto al gruppo placebo.

Cancro cutaneo non melanoma: sulla base dei dati disponibili provenienti da studi epidemiologici, è stata osservata un'associazione tra HCTZ e NMSC correlata alla dose cumulativa assunta. Uno studio ha incluso una popolazione comprendente 71.533 casi di BCC e 8.629 casi di SCC confrontati rispettivamente con 1.430.833 e 172.462 soggetti nella popolazione di controllo. Un elevato utilizzo di HCTZ (dose cumulativa  $\geq$  50.000 mg) è stato associato a un OR (odds ratio) aggiustato per confondenti pari a 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) per il BCC e pari a 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) per l'SCC. È stata osservata un'evidente relazione tra dose cumulativa assunta e risposta sia per il BCC che per l'SCC. Un altro studio ha dimostrato una possibile associazione tra il cancro delle labbra (SCC) e l'esposizione all'HCTZ: 633 casi di cancro delle labbra confrontati con 63.067 soggetti nella popolazione di controllo, utilizzando una strategia di campionamento dei soggetti a rischio (risk-set sampling). È stata dimostrata una relazione tra la risposta e la dose cumulativa con un OR aggiustato di 2,1 (95% CI: 1,7-2,6), aumentato fino a 3,9 (3,0-4,9) in caso di un utilizzo elevato (~25.000 mg) e fino a 7,7 (5,7-10,5) con la massima dose cumulativa assunta (~100.000 mg) (vedere anche il paragrafo 4.4).

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

La somministrazione concomitante di zofenopril e idroclorotiazide ha scarso o nessun effetto sulla biodisponibilità di entrambe le sostanze attive.

La compressa della combinazione è bioequivalente alla somministrazione contemporanea delle due singole componenti separatamente.

### **ZOFENOPRIL**

Zofenopril è un profarmaco, in quanto l'inibitore attivo è lo zofenoprilato, ovvero la molecola con il gruppo sulfidrilico libero, derivante dalla idrolisi del legame tio-estere.

#### Assorbimento

Zofenopril viene rapidamente e completamente assorbito per via orale e subisce una conversione in zofenoprilato pressoché completa, raggiungendo il picco di livelli ematici dopo 1,5 ore dall'assunzione di una dose orale di zofenopril.

La cinetica di una dose singola risulta lineare in range posologico compreso tra 10 e 80 mg di zofenopril e non si verifica nessun accumulo dopo la somministrazione di 15-60 mg di zofenopril per 3 settimane. La presenza di cibo nel tratto gastrointestinale riduce la velocità ma non la quantità dell'assorbimento e le AUC di zofenoprilato sono pressoché identiche sia a digiuno che non.

#### Distribuzione

Una dose radiomarcata misurata ex-vivo di zofenopril si lega alle proteine plasmatiche per circa l'88% ed il volume di distribuzione allo steady-state è di 96 litri.

#### Biotrasformazione

Otto metaboliti, responsabili del 76% della radioattività urinaria, sono stati identificati nelle urine umane dopo assunzione di una dose radiomarcata di zofenopril. Il principale metabolita è zofenoprilato (22%), il quale viene metabolizzato seguendo varie vie, inclusa la glucuronoconiugazione (17%), la ciclizzazione e glucuronoconiugazione (13%), la coniugazione con cisteina (9%) e la S-metilazione del gruppo tiolico (8%).

#### Eliminazione

Zofenoprilato radiomarcato somministrato per via endovenosa viene eliminato nelle urine (76%) e nelle feci (16%), mentre dopo somministrazione di una dose orale di zofenopril radiomarcato il 69% ed il 26% della radioattività viene trovato rispettivamente nelle urine e nelle feci, indicando una doppia via di eliminazione (reni e fegato). L'emivita di zofenoprilato è 5,5 ore e la clearance totale è 1300 ml/min dopo somministrazione orale di zofenopril.

#### *Farmacocinetica negli anziani*

Negli anziani con funzionalità renale normale non sono necessari aggiustamenti posologici.

#### *Farmacocinetica nell'insufficienza renale*

Sulla base del confronto dei principali parametri di farmacocinetica di zofenoprilato misurati dopo somministrazione orale di zofenopril radiomarcato, i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina > 45 e < 90 ml/min) eliminano zofenopril dall'organismo alla stessa velocità dei soggetti normali (clearance della creatinina > 90 ml/min). Nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave (7-44 ml/min), la velocità di eliminazione si riduce di circa il 50% del normale. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale e sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale, la velocità di eliminazione si riduce al 25% del normale.

#### *Farmacocinetica nell'insufficienza epatica*

I valori di  $C_{max}$  e  $T_{max}$  per zofenoprilato nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata dopo dose singola di zofenopril radiomarcato sono gli stessi osservati nei soggetti normali. Tuttavia, i valori di AUC nei pazienti cirrotici risultano circa il doppio di quelli ottenuti per i soggetti normali, ciò indica che la dose iniziale di zofenopril per i pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata deve essere la metà di quella somministrata ai pazienti con funzionalità epatica normale. Non ci sono dati di farmacocinetica per zofenopril e zofenoprilato nei pazienti con disfunzione epatica grave, quindi zofenopril è controindicato in questi pazienti.

## **IDROCLOROTIAZIDE**

#### Assorbimento

Idroclorotiazide dopo somministrazione orale è ben assorbita (65-75%).

Le concentrazioni plasmatiche sono correlate linearmente alla dose somministrata.

L'assorbimento di idroclorotiazide dipende dal tempo di transito intestinale aumenta quando il tempo di transito intestinale è lento, ad esempio quando somministrata insieme al cibo.

Monitorando i livelli plasmatici per almeno 24 ore, si è osservato che l'emivita plasmatica varia da 5,6 a 14,8 ore ed i livelli di picco plasmatico sono stati osservati entro 1-5 ore dopo la somministrazione.

#### Distribuzione

I diuretici tiazidici sono largamente distribuiti nei fluidi corporei e si legano ampiamente (92%) alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina, ed in questo i diuretici tiazidici sostituiti si dimostrano quelli a più alto legame.

Ciò determina una minore clearance renale rispetto ai primi composti ed una durata di azione più prolungata. Non è stata dimostrata alcuna relazione tra i livelli plasmatici di idroclorotiazide ed il grado di riduzione della pressione arteriosa.

#### Eliminazione

Idroclorotiazide viene eliminato principalmente per via renale.

La maggior parte del diuretico tiazidico viene escreta nelle urine immodificata e oltre il 95% di idroclorotiazide si ritrova immutata nelle urine entro 3-6 ore dalla dose orale.

Nei pazienti con patologia renale, le concentrazioni plasmatiche di idroclorotiazide aumentano e l'emivita di eliminazione è prolungata.

Idroclorotiazide attraversa la barriera placentare ma non quella ematoencefalica.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La combinazione fissa zofenopril/idroclorotiazide non ha dimostrato rischi particolari per l'uso umano, sulla base di studi di tossicità acuta, di tossicità da dose ripetuta e di genotossicità.

La tossicità riproduttiva della combinazione è stata studiata in ratti e conigli, e zofenopril ed idroclorotiazide non hanno dimostrato di essere teratogenici.

Tuttavia, in ratti e conigli in stato di gravidanza la combinazione ha aumentato marcatamente la tossicità materna indotta dal solo zofenopril. Studi di carcinogenicità non sono stati condotti con la combinazione zofenopril/idroclorotiazide. Studi di carcinogenicità condotti nei topi e nei ratti con il solo zofenopril non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità.

Dati preclinici di idroclorotiazide non rivelano particolari pericoli per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità e potenziale carcinogenico.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

#### *Rivestimento con film:*

Opadry II Arancio:

Alcool polivinilico

Titanio diossido (E171)

Macrogol 4000

Talco

Giallo tramonto FCF lacca alluminio (E110)

Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

#### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Blister in PVC/PVDC-Al.

Confezioni da 28 compresse rivestite con film.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EG S.p.A., Via Pavia 6, 20136 Milano

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 043863012 – “30 mg/12,5 mg compresse rivestite con film” 28 compresse in blister PVC/PVDC/Al

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 Giugno 2017

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2022