

## 1. IME ZDRAVILA

Tenzopril HCT 30 mg/12,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 28,7 mg zofenopрила v obliki 30 mg kalcijevega zofenoprilata in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko-obložena tableta vsebuje 56,20 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Pastelno rdeče, okrogle, na obeh straneh rahlo izbočene 9 mm tablete, z razdelilno zarezo na eni strani. Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravljenje blage do zmerne esencialne hipertenzije.

Ta kombinacija fiksnih odmerkov je indicirana pri bolnikih, pri katerih krvni tlak ni ustrezno uravnan samo z zofenoprilom.

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

##### *Odrasli*

Uporaba fiksne kombinacije je priporočljiva šele po titriranju odmerkov posamezne učinkovine (tj. zofenopрила in hidroklorotiazida).

Če je klinično primerno se lahko razmisli o neposrednem prehodu z monoterapije na fiksno kombinacijo.

##### *Bolniki brez pomanjkanja telesne tekočine ali soli*

Običajen učinkovit odmerek je ena tableta enkrat na dan.

##### *Bolniki s sumom na izgubo telesne tekočine ali soli*

Uporaba zdravila Tenzopril HCT ni priporočljiva.

##### *Starejši (stari 65 let ali več)*

Pri starejših bolnikih z normalnim očistkom kreatinina prilagajanje odmerka ni potrebno.

Uporaba zdravila Tenzopril HCT pri starejših bolnikih z zmanjšanim očistkom kreatinina (manj kot 45 ml/min (0,75 ml/s)) ni priporočljiva.

Očistek kreatinina se lahko ocenjuje na osnovi vrednosti serumskega kreatinina po Cockcroft-Gault formuli:

$$\text{očistek (ml/min) kreatinina} = \frac{[(140 - \text{starost}) * \text{masa (kg)}]}{72 * \text{serumski kreatinin (mg/dl)}}$$

Gornja metoda velja za izračun očistka kreatinina pri moških. Pri ženskah je treba dobljeno vrednost pomnožiti z 0,85.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost ali učinkovitost uporabe zdravila Tenzopril HCT pri otrocih in mladostnikih pod 18 let nista bili dokazani.

Uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

#### *Okvara ledvic in dializa*

Pri bolnikih s hipertenzijo, z blago okvaro (očistek kreatinina > 45 ml/min) lahko uporabimo enak odmerek zdravila Tenzopril HCT kot pri odmerjanju enkrat na dan za bolnike z normalnim ledvičnim delovanjem.

Pri bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 45 ml/min) uporaba zdravila ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravilo Tenzopril HCT kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih s hipertenzijo, ki so vzdrževani z dializo, uporaba zdravila Tenzopril HCT ni priporočljiva.

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s hipertenzijo, z blago do zmerno jetrno okvaro, kjer je dosežen odmerek samega zofenopriila 30 mg, je priporočljiv enak režim odmerjanja kot za bolnike z normalnim jetrnim delovanjem.

Pri bolnikih s hipertenzijo, s hudo jetrno okvaro je zdravljenje z zdravilom Tenzopril HCT kontraindicirano.

#### Način uporabe

Zdravilo Tenzopril HCT je treba jemati enkrat na dan, s hrano ali brez nje.

Za lažje požiranje tablet se lahko tableta razdeli na dva dela in se v predpisanem času za odmerek zaužije najprej en in takoj zatem drug del tablete.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Preobčutljivost na zofenopril ali kateri koli drug zaviralec ACE.
- Preobčutljivost na hidroklorotiazid ali druge sulfonamidne učinkovine.
- Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pojav angionevrotičnega edema v povezavi z zdravljenjem z zaviralci ACE v anamnezi.
- Sočasno jemanje sakubitril/valsartana. Zdravilo Tenzopril HCT ne sme biti uvedeno prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitril/valsartana (glejte tudi poglavje 4.4 in 4.5).
- Dedni/idiopatski angionevrotični edem.
- Huda okvara jeter.
- Huda okvara ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min).
- Obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali enostranska stenoza ledvične arterije – v primeru, da ima bolnik eno samo ledvico.
- Sočasno jemanje zdravila Tenzopril HCT in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirano pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **ZOFENOPRIL**

##### **Hipotenzija:**

Tako kot drugi zaviralci ACE in diuretiki, lahko tudi zdravilo Tenzopril HCT povzroči občuten padeč krvnega tlaka, še zlasti po prvem odmerku. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov le redko prihaja do pojava simptomatske hipotenzije.

Verjetnost tega pojava je večja pri bolnikih s pomanjkanjem soli in tekočin, npr. zaradi zdravljenja z diuretiki, omejevanja soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja ali pri bolnikih s hudo od renina odvisno hipertenzijo (glejte poglavje 4.5 in poglavje 4.8).

Pri bolnikih s popuščanjem srca, s spremljajočo insuficienco ledvic ali brez nje, so opisali simptomatsko hipotenzijo. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih, ki imajo hudo obliko srčnega popuščanja in zaradi tega prejemajo velike odmerke diuretikov zanke, imajo hiponatriemijo ali funkcionalno okvaro ledvic.

Zdravljenje pri bolnikih s povečanim tveganjem za pojav simptomatske hipotenzije se mora uvesti pod skrbnim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici, z majhnimi odmerki in previdnim odmerjanjem. Če je možno, se mora ob začetku zdravljenja z zdravilom Tenzopril HCT z uporabo diuretikov začasno prekiniti.

Podobni ukrepi veljajo za bolnike z angino pectoris ali cerebrovaskularno boleznijo, pri katerih lahko čezmeren padec krvnega tlaka povzroči miokardni infarkt ali cerebrovaskularen dogodek.

V primeru hipotenzije je treba bolnika poleči in mu dati intravensko infuzijo fiziološke raztopine, če je potrebno. Pojav hipotenzije po začetnem odmerku ne izključuje nadaljnjega skrbnega prilagajanja odmerka posameznih učinkovin zdravila po doseženem učinkovitem obvladanju stanja.

**Bolniki z renovaskularno hipertenzijo:**

Uporaba zaviralcev ACE pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo arterije edine delujoče ledvice poveča tveganje za hudo hipotenzijo in insuficienco ledvic. Uporaba diuretikov pri zdravljenju lahko še prispeva k tveganju. Poslabšanje delovanja ledvic se lahko pojavi ob zgolj blagi spremembi nivoja kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z enostransko stenozo ledvične arterije. Pri teh bolnikih je treba zdravljenje uvesti ob skrbnem zdravniškem nadzoru z majhnimi odmerki, previdnem prilagajanju odmerka in spremljanju delovanja ledvic.

**Bolniki z insuficienco ledvic:**

V času trajanja zdravljenja je treba glede na stanje skrbno spremljati delovanje ledvic. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, so poročali o odpovedi ledvic, ki se je pojavila predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali predhodno obstoječo boleznijo ledvic, vključno s stenozo ledvične arterije. Pri nekaterih bolnikih, brez očitne predhodno obstoječe bolezni ledvic, je predvsem pri sočasnem zdravljenju z diuretikom, prišlo do povečanja koncentracij sečnine in kreatinina v krvi. V takih primerih je potrebno zmanjšati odmerek posameznih učinkovin. V prvih tednih zdravljenja je priporočljivo skrbno spremljati delovanje ledvic.

**Bolniki na dializi:**

Pri bolnikih na dializi, ki se izvaja s pomočjo visoko pretočnih poliakrilonitrilnih membran (npr. AN 69), in ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja verjetnost pojava anafilaktičnih reakcij, kot so oteklina obraza, vročinski oblivi, hipotenzija in dispneja, v prvih nekaj minutah po uvedbi hemodialize. Zato je priporočljiva uporaba druge vrste dializne membrane ali drugega antihipertenzivnega zdravila.

Varnost in učinkovitost zofenopрила pri bolnikih z miokardnim infarktom, ki so na hemodializi, nista bili dokazani. Zato se tega zdravila pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

**Bolniki na LDL aferezi:**

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE in se zdravijo z LDL aferezo z dekstran sulfatom, se lahko pojavi podobna anafilaktična reakcija kot pri tistih, ki so podvrženi hemodializi z visoko pretočnimi membranami (glejte zgoraj). Pri teh bolnikih je priporočljivo uporabiti zdravilo iz kakšne druge skupine antihipertenzivov.

**Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo ali po pikih insektov:**

V redkih primerih so bolniki, ki so prejeli zaviralce ACE med desenzibilizacijo (npr. na strup kožekrilcev) ali po pikih insektov, imeli življenjsko nevarno anafilaktično reakcijo. Pri istih bolnikih so te reakcije preprečili z začasno ukinitvijo zaviralca ACE, vendar se je reakcija ponovno pojavila po

nenamerni ponovni uporabi zdravila. Zato je pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE med postopki desenzibilizacije, potrebna previdnost.

#### Presaditev ledvice:

Z jemanjem zdravila Tenzopril HCT pri bolnikih z nedavno presajeno ledvico ni izkušenj. Uporaba tega zdravila se pri teh bolnikih ne priporoča.

#### Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim aldosteronizmom se običajno ne odzivajo na antihipertenzivna zdravila, katerih delovanje temelji na zaviranju renin-angiotenzinskega sistema. Uporaba zofenopрила zato ni priporočljiva.

#### Preobčutljivost/Angioedem:

Pri bolnikih, zdravljenih z ACE zaviralci, se angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glasilk in/ali grla najpogosteje lahko pojavi v prvih tednih zdravljenja. Vendar lahko v redkih primerih nastane resen angioedem šele po daljšem času zdravljenja z zaviralcem encima angiotenzinske konvertaze. Zdravljenje z zaviralcem ACE moramo nemudoma prekiniti in ga zamenjati z zdravilom, ki sodi v drug razred antihipertenzivnih zdravil.

Angioedem, ki zajame jezik, glasilke ali grlo, je lahko smrten. Nemudoma je potrebno začeti z zdravljenjem, ki zajema takojšnje subkutano dajanje raztopine adrenalina v razredčenju 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) ali počasno intravensko dajanje raztopine adrenalina 1 mg/ml (ki mora biti raztopljen po navodilih). Ni pa nujno, da je zdravljenje omejeno samo na ta dva primera. Potrebno je skrbno spremljanje EKG in krvnega tlaka. Bolnika je potrebno hospitalizirati in opazovati vsaj 12 do 24 ur ter ga odpustiti šele potem, ko simptomi popolnoma izginejo.

Tudi v primerih, ko je oteklina omejena le na jezik, brez zapore dihalnih poti, bo morda potrebno opazovanje bolnika, saj lahko zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ni zadostno.

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze povzročajo pri bolnikih črne rase večjo stopnjo pojava angioedema kot pri bolnikih ostalih ras.

Pri bolnikih z anamnezo angioedema, ki ni posledica zdravljenja z zaviralci ACE, je lahko povečano tveganje za nastanek angioedema med jemanjem zaviralca ACE (glejte poglavje 4.3 Kontraindikacije). Sočasno jemanje ACE zaviralcev in sakubitril/valsartana je kontraindicirano zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenje s sakubitril/valsartanom ne sme biti uvedeno prej kot 36 ur po zadnjem odmerku zdravila Tenzopril HCT. Zdravljenje z zdravilom Tenzopril HCT ne sme biti uvedeno prej kot 36 ur po zadnjem odmerku sakubitril/valsartana (glejte tudi poglavje 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba ACE zaviralcev z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ali vildagliptinom lahko vodi v povečano tveganje za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z ali brez motenj dihanja) (glejte poglavje 4.5). Pri začetnem zdravljenju z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) ali vildagliptinom je potrebna previdnost, če bolniki že jemljejo ACE zaviralce.

#### Kašelj:

Med jemanjem zaviralcev ACE se lahko pojavi suh, neproduktiven kašelj, ki po prekinitvi zdravljenja preneha.

Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati možnost, da je kašelj posledica zdravljenja z zaviralci ACE.

#### Odpoved jeter:

Redko so zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolnikom, ki prejemajo zaviralce ACE in se jim pojavi zlatenica ali izrazito zvišanje vrednosti jetrnih encimov, je treba zaviralce ACE ukiniti in jih ustrezno obravnavati naprej.

#### Serumski kalij:

Pri zdravljenju z zaviralci ACE lahko zaradi zaviranja sproščanja aldosterona pride do hiperkaliemije. Ta pojav običajno ni znoten pri bolnikih z normalno ledvično funkcijo. Vendar pa se hiperkaliemija lahko pojavi pri bolnikih z ledvično insuficienco in/ali bolnikih, ki jemljejo kalijeve dodatke (vključno

z nadomestki soli s kalijem), diuretike, ki varčujejo s kalijem, heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol znan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol in še posebej antagonist aldosterona ali zaviralce angiotenzin receptorjev.

Pri bolnikih, ki že prejemajo ACE zaviralce je potrebno previdno uporabljati diuretike, ki varčujejo s kalijem in antagonist angiotenzinskih receptorjev ter redno spremljati vrednosti kalija v serumu in ledvično funkcijo (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena, poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1). Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Operacija/anestezija:

Zaviralci ACE lahko pri bolnikih med operacijo oz. v času trajanja anestezije povzročijo padec krvnega tlaka ali celo hipotenzivni šok, saj lahko blokirajo sekundarno nastajanje angiotenzina II po kompenzacijskem sproščanju renina. Če se uporabi zaviralcev ACE ne da izogniti, je treba skrbno nadzorovati intravaskularni in plazemski volumen tekočine.

Zoženje aortne ali mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija:

Zaviralce ACE je potrebno previdno dajati bolnikom, ki imajo stenozo mitralne zaklopke in obstrukcijo iztoka iz levega ventrikla, ter se jim izogniti v primerih kardiogenega šoka in hemodinamsko pomembne obstrukcije.

Nevtropenija/agranulocitoza:

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji/agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji.

Zdi se, da je tveganje za pojav nevtropenije sorazmerno z odmerkom in vrsto zaviralca ACE ter odvisno od bolnikovega kliničnega stanja. Redko jo opažamo pri bolnikih brez drugih dejavnikov tveganja, lahko pa se pojavi pri bolnikih s kakršno koli stopnjo okvare ledvic, zlasti še, pri bolnikih s kolagensko boleznijo žil, npr. sistemskim eritematoznim lupusom, sklerodermo in če se zdravijo z imunosupresorji, alopurinolom ali prokainamidom, ali imajo kombinacijo naštetih dejavnikov tveganja. Pri nekaterih od teh bolnikov so se razvile hude okužbe, ki v nekaj primerih niso bile odzivne na intenzivno zdravljenje z antibiotiki.

Če tovrstni bolniki jemljejo zofenopril, je priporočljivo kontrolirati belo in diferencialno krvno sliko pred zdravljenjem, na vsaka dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja z zofenoprilom in nato periodično. Bolnikom je potrebno pojasniti, da morajo med zdravljenjem o katerem koli znaku okužbe obvestiti zdravnika (npr. vneto grlo ali zvišana telesna temperatura), ko mora biti narejena diferencialna bela krvna slika. Zdravljenje z zofenoprilom in drugimi zdravili, ki jih bolnik jemlje sočasno (glejte poglavje 4.5), je potrebno v primeru ugotovitve ali suma na nevtropenijo prekiniti (manj kot 1000/mm<sup>3</sup> nevtrofilcev). Stanje je reverzibilno po prenehanju uporabe zaviralca ACE.

Psoriaza:

Pri bolnikih s psoriazijo je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev ACE.

Proteinurija:

Proteinurija se lahko pojavi zlasti pri bolnikih s predhodno obstoječo okvaro v delovanju ledvic ali pri sorazmerno velikih odmerkih zaviralcev ACE. Pri bolnikih s predhodno ledvično boleznijo je potrebno, pred zdravljenjem in nato periodično, ocenjevati prisotnost proteinov v urinu (s testnimi lističi prvega jutranjega urina).

Diabetični bolniki:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so predhodno dobivali peroralne antidiabetike ali inzulin, je treba v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE natančno spremljati raven glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

Litij:

Sočasna uporaba litija z zdravilom Tenzopril HCT običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Etnične razlike:

Tako kot drugi zaviralci encima angiotenzinske konvertaze, je lahko zofenopril manj učinkovit pri zniževanju krvnega tlaka pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Zaviralci encima angiotenzinske konvertaze povzročajo večjo stopnjo pojava angioedema pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih ras.

Nosečnost:

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme uvesti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na drugo antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z drugim zdravljenjem (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

## HIDROKLOROTIAZID

Okvara ledvic:

Pri bolnikih z boleznijo ledvic lahko tiazidi povečajo azotemijo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki te učinkovine. Če se pojavijo znaki napredujoče okvare ledvic, ki se kaže s porastom nebeljakovinskega dušika, je treba zdravljenje ponovno skrbno oceniti in presoditi o prekinitvi zdravljenja z diuretiki.

Okvara jeter:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali progresivno boleznijo jeter je treba tiazide uporabljati previdno, kajti že majhne spremembe ravnovesja tekočine in elektrolitov lahko sprožijo jetrno komo.

Presnovni in endokrini učinki:

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Morda bo potrebno prilagoditi odmerke inzulina ali peroralnih antidiabetikov (glejte poglavje 4.5). Prikrita sladkorna bolezen se lahko izrazi med zdravljenjem s tiazidi.

Zdravljenje s tiazidnimi diuretiki je povezano z zvišanjem ravni holesterola in trigliceridov. Pri določenih bolnikih, ki jemljejo tiazide, se lahko pojavita hiperurikemija in/ali protin.

Neravnovesje elektrolitov:

V ustreznih presledkih je potrebno redno preverjati ravni elektrolitov v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z diuretiki.

Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočin ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Opozorilni znaki neravnovesja tekočin ali elektrolitov so suhost ust, žeja, šibkost, letargija, zaspanost, nemir, mišične bolečine ali krči, mišična utrujenost, hipotenzija, oligurija, tahikardija in prebavne motnje, kot sta navzea ali bruhanje.

Čeprav se med uporabo tiazidnih diuretikov lahko pojavi hipokaliemija, sočasno zdravljenje z zofenoprilom lahko zmanjša z diuretiki izzvano hipokaliemijo. Tveganje za hipokaliemijo je največje pri bolnikih s cirozo jeter, bolnikih, ki se jim pojavi hitra diureza, bolnikih, ki ne uživajo dovolj elektrolitov, in pri tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5).

Pri edematoznih bolnikih se lahko v vročem vremenu pojavi dilucijska hiponatriemija. Pomanjkanje klorida je praviloma blago in ponavadi ne zahteva zdravljenja.

Tiazidi lahko zmanjšajo izločanje kalcija v urin, kar lahko povzroči občasno in rahlo zvišanje ravni kalcija v serumu, ne da bi imel bolnik kakšne znane motnje presnove kalcija. Izrazita hiperkalcemija je lahko znak prikritega hiperparatiroidizma. Pred preiskavo delovanja obščitnice je treba uporabo tiazidov prekiniti.

Ugotovljeno je, da tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagneziemija.

Eritematozni lupus:

Pri uporabi tiazidov je opisana možnost poslabšanja ali aktiviranja sistemskega eritematoznega lupusa.

Nemelanomski kožni rak

Dve epidemiološki študiji, izvedeni na podlagi podatkov registra raka za Dansko, sta pokazali, da zaradi izpostavljenosti povečanemu kumulativnemu odmerku hidroklorotiazida obstaja povečano tveganje za razvoj nemelanomskega kožnega raka (bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma). Učinki hidroklorotiazida, ki povzročajo občutljivost na svetlobo, bi lahko delovali kot potencialni mehanizem za nemelanomski kožni rak.

Bolniki, ki se zdravijo s hidroklorotiazidom, morajo biti obveščeni o tveganju za razvoj nemelanomskega kožnega raka, in treba jim je svetovati, naj si redno pregledujejo kožo in naj takoj obvestijo zdravnika, če najdejo kakršne koli na novo nastale sumljive kožne spremembe. Možna preventivna ukrepa za zmanjševanje tveganja za nastanek kožnega raka, ki naj se svetujeta bolnikom, sta zmanjšanje izpostavljenosti sončni svetlobi in UV-žarkom ter uporaba ustrezne zaščite v primeru izpostavljenosti. Sumljive kožne spremembe je treba čim prej pregledati, po možnosti naj se opravi tudi histološki pregled biopsij. Poleg tega bi bilo morda treba ponovno premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem:

Sulfonamid ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo akutno poslabšanje ostrine vida ali bolečino v očeh in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljen akutni glavkom zaprtega zakotja lahko povzroči trajno izgubo vida. Osnovno zdravljenje predstavlja čim hitrejšo prenehanje uporabe hidroklorotiazida. Če se intraokularni tlak ne uravna, je treba razmisliti o takojšnjem zdravljenju z zdravili ali kirurškem zdravljenju. Med dejavniki tveganja za razvoj akutnega glavkoma zaprtega zakotja je lahko anamneza alergije na sulfonamide ali penicilin.

Akutna toksičnost za dihala

Po uporabi hidroklorotiazida so poročali o zelo redkih hudih primerih akutne respiratorne toksičnosti, vključno s sindromom akutne dihalne stiske (ARDS - acute respiratory distress syndrome). Pljučni edem se običajno razvije v nekaj minutah do urah po zaužitju hidroklorotiazida. Simptomi ob nastopu bolezni vključujejo dispnejo, povišano telesno temperaturo, pljučno poslabšanje in hipotenzijo. Če obstaja sum na ARDS, je treba zdravilo Tenzopril HCT ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

Preizkus za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil:

Hidroklorotiazid v tem zdravilu lahko povzroči pozitiven rezultat analize preizkusa za ugotavljanje prisotnosti nedovoljenih poživil.

Drugo:

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze.

Pri bolnikih, ki so jemali tiazidne diuretike, so poročali o primerih fotosenzitivnosti (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo, da se prekine zdravljenje. Če se ugotovi, da je potrebno ponovno uvesti diuretik, je priporočljivo, da si bolniki izpostavljene predele kože zaščitijo pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

ZOFENOPRIL/HIDROKLOROTIAZIDNA KOMBINACIJA

Poleg opozoril povezanih s posameznimi komponentami je potrebno vedeti:

Nosečnost:

Uporaba zdravila Tenzopril HCT ni priporočljiva med prvim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Bolniki z insuficienco ledvic:

Glede na učinke zofenopрила in hidroklorotiazida pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, zdravila Tenzopril HCT ne smejo prejemati bolniki z zmerno do hudo ledvično insuficienco (očistek kreatinina < 45 ml/min).

Tveganje za hipokaliemijo:

Kombinirana uporaba zaviralca ACE in tiazidnega diuretika ne izključuje možnosti za hipokaliemijo.

Potrebno je redno spremljanje koncentracije kalija v krvi.

Galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze, malabsorbcija glukoze/galaktoze:

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

##### ZOFENOPRIL

*Zdravila, ki povišujejo tveganje za angioedem*

Sočasno jemanje ACE zaviralcev in sakubitril/valsartana je kontraindicirano, saj povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavje 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli s kalijem ali druga zdravila, ki zvišujejo kalij v serumu*

Kljub temu, da kalij v serumu ponavadi ostane znotraj normalnih meja, se lahko pojavi hiperkaliemija pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z zofenoprilom. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko značilno zvišajo ravni kalija v serumu. Potrebna je previdnost tudi pri jemanju zdravila Tenzopril HCT sočasno z drugimi zdravili, ki zvišujejo vrednosti kalija v serumu kot je trimetoprim ali kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je znano, da trimetoprim varčuje s kalijem kot amilorid. Zato kombinacija zdravila Tenzopril HCT z zgoraj navedenimi zdravili ni priporočljiva. Če je indicirana sočasna uporaba, jih je treba uporabljati previdno in pogosto preverjati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.4).

*Zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II ali aliskiren*

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena, povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.1).

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

*Diuretiki (tiazidni diuretiki in diuretiki zanke)*

Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi terapije z zofenoprilom povzroči pomanjkanje volumna in tveganje za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Hipotenzivne učinke je mogoče zmanjšati s prenehanjem uporabe diuretika, večjim uživanjem tekočine ali soli ali z uporabo majhnih začetnih odmerkov zofenopрила.

*Anestetiki*

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek določenih anestetičnih zdravil.

*Narkotiki/triciklični antidepressivi/antipsihotiki/barbiturati*

Lahko pride do posturalne hipotenzije.



*Drugi antihipertenzivi (npr. antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa, zaviralci kalcijevih kanalčkov)*

Lahko pride do okrepljenega oziroma stopnjevanega hipotenzivnega učinka. Pri sočasni uporabi z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji je potrebna previdnost.

*Cimetidin*

Lahko poveča tveganje za pojav hipotenzivnega učinka.

*Ciklosporin*

Med sočasno uporabo ACE zaviralcev in ciklosporina lahko pride do hiperkaliemije.

Priporoča se spremljanje vrednosti kalija v serumu.

*Heparin*

Med sočasno uporabo ACE zaviralcev s heparinom lahko pride do hiperkaliemije.

Priporoča se spremljanje vrednosti kalija v serumu.

*Alopurinol, prokainamid, sistemski kortikosteroidi, citostatiki ali imunosupresivna zdravila*

Sočasna uporaba z zaviralci ACE poveča tveganje za preobčutljivostne reakcije. Podatki drugih zaviralcev ACE nakazujejo povečano tveganje za levkopenijo pri sočasni uporabi.

*Antidiabetična zdravila*

Zaviralci ACE lahko pri diabetikih redko povečajo učinek inzulina in peroralnih antidiabetičnih zdravil, kot je sulfonilurea, na zmanjševanje koncentracije glukoze v krvi. V takih primerih bo morda potrebno zmanjšanje odmerka antidiabetičnih zdravil med sočasnim zdravljenjem z zaviralci ACE.

*Hemodializa z visoko pretočnimi membranami*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE je povečano tveganje za anafilaktoidne reakcije.

*Simpatomimetiki*

Lahko zmanjšajo antihipertenzivne učinke zaviralcev ACE, zato je treba bolnike skrbno spremljati, da se potrdi, da je želen učinek dosežen.

*Antacidi*

Zmanjšajo biološko uporabnost zaviralcev ACE.

*Hrana*

Lahko zmanjša hitrost, ne pa obsega absorpcije zofenopрила.

*Zlato*

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, so bile po uporabi injekcij z zlatom (na primer natrijev avrotiomalat) pogosteje opisane nitritoidne reakcije (simptomi vazodilatacije vključujejo zardevanje, navzeo, omotico in hipotenzijo, ki je lahko zelo huda).

## Dodatne informacije

*CYP encimi*

Na voljo ni direktnih kliničnih podatkov o interakcijah zofenopрила in drugih učinkovin, ki se presnavljajo preko CYP encimov. *In vitro* presnovne študije z zofenoprilom so pokazale, da ni potencialnih interakcij z učinkovinami, ki se presnavljajo preko CYP encimov.

## **HIDROKLOROTIAZID**

Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

*Holestiraminske in holestipolne smole*

Absorpcija hidroklorotiazida je poslabšana v prisotnosti smol, ki so anionski izmenjevalci. Tako holestiraminske kot holestipolne smole v enkratnem odmerku vežejo hidroklorotiazid in zmanjšajo njegovo absorpcijo iz prebavnega trakta, in sicer holestiraminske smole za do 85%, holestipolne pa za do 43%.

Sulfonamidni diuretiki morajo biti vzeti vsaj eno uro pred ali štiri do šest ur po jemanju teh zdravil.

*Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B (parenteralni), karbenoksolon, stimulirajoča odvajala*  
Sočasno uporabljen hidroklorotiazid lahko poveča izgubo elektrolitov in povzroči zlasti hipokaliemijo.

#### *Kalcijeve soli*

Zaradi manjšega izločanja kalcija, se lahko med sočasno uporabo s tiazidnimi diuretiki zveča koncentracija kalcija v serumu.

#### *Digitalisovi glikozidi*

S tiazidi povzročena hipokaliemija ali hipomagneziemija lahko vzpodbudi nastanek z digitalisom povzročenih srčnih aritmij.

#### *Zdravila, povezana s torsades de pointes*

Ker obstaja tveganje za hipokaliemijo, je potrebna previdnost med sočasno uporabo hidroklorotiazida z zdravili, povezanimi s *torsades de pointes*, npr. nekaterimi antiaritmiki, nekaterimi antipsihotiki ter drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo *torsades de pointes*.

#### *Presorski amini (npr. adrenalin)*

Učinek presorskih aminov se lahko zmanjša, vendar ne toliko, da bi to oviralo njihovo uporabo s hidroklorotiazidom.

#### *Nedepolarizirajoči relaksanti skeletnih mišic (npr. tubokurarin)*

Kadar uporabljen s hidroklorotiazidom lahko poveča učinek nedepolarizirajočih relaksantov skeletnih mišic.

#### *Amantadin*

Tiazidi lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov povezanih z amantadinom.

#### *Zdravila za zdravljenje protina (probenecid, sulfinpirazon, alopurinol)*

Hidroklorotiazid lahko poveča koncentracijo sečne kisline v serumu, zato je morebiti potrebna prilagoditev odmerka zdravil proti protinu. Lahko, da je potrebno povečanje odmerka probenecida ali sulfinpirazona. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.

#### Dodatne informacije

Vpliv na laboratorijske preiskave: zaradi učinka na metabolizem kalcija, lahko tiazidi ovirajo preiskavo delovanja obščitnice.

#### ZOFENOPRIL/HIDROKLOROTIAZIDNA KOMBINACIJA

Poleg medsebojnega delovanja z drugimi zdravili povezanimi s posameznimi komponentami je potrebno vedeti:

#### Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva

##### *Litij*

Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in stopnjuje že tako zvečano tveganje za toksične učinke litija ob zaviralcih ACE.

Zato uporaba zdravila Tenzopril HCT z litijem ni priporočljiva; če se izkaže, da je kombinacija potrebna, pa je treba natančno spremljati koncentracijo litija v serumu.

##### *Klinična kemija*

Tiazidi lahko zmanjšajo koncentracijo na beljakovine vezanega joda v serumu (PBI - *Protein Bound Iodine*) brez znakov ščitničnih motenj.

#### Sočasna uporaba, ki zahteva previdnost

##### *Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno z acetilsalicilno kislino $\geq 3$ g/dan)*

Uporaba nesteroidnih protivnetnih zdravil lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE in diuretikov. Poleg tega imajo NSAID in zaviralci ACE aditiven učinek na povišanje ravni kalija v serumu, kar ima lahko za posledico poslabšanje delovanja ledvic. Običajno so ti učinki reverzibilni

in se pojavijo predvsem pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Redko se lahko pojavi akutna ledvična odpoved, predvsem pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic, kot so starostniki in dehidrirani bolniki.

#### *Alkohol*

Poveča hipotenziven učinek zaviralca ACE in hidroklorotiazida.

#### *Trimetoprim*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE in tiazidov ter trimetoprima poveča tveganje za hiperkalcemijo.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

##### *Zofenopril in hidroklorotiazid*

Glede na pričakovan učinek individualnih komponent kombiniranega zdravila na nosečnost, zdravilo Tenzopril HCT ni priporočljivo za uporabo pri nosečnicah med prvim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavje 4.4). Zdravilo Tenzopril HCT je kontraindicirano med drugim in tretjim trimesečjem nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Zofenopril*

Uporaba zaviralcev ACE pri nosečnicah med prvim trimesečjem nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na drugo antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti, razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z drugim zdravljenjem.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic. Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

##### *Hidroklorotiazid*

Na voljo so maloštevilne izkušnje s hidroklorotiazidom med nosečnostjo, predvsem v prvem trimesečju. Študije na živalih so nezadostne.

Hidroklorotiazid prehaja skozi placento. Na osnovi farmakološkega mehanizma delovanja lahko njegova uporaba v drugem in v tretjem trimesečju nosečnosti ogrozi fetoplacentarno perfuzijo in pri plodu ali novorojenčku povzroči zlatenico, motnje elektrolitskega ravnovesja in trombocitopenijo.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje edemov v nosečnosti, nosečniške hipertenzije ali preeklampsije zaradi nevarnosti zmanjšanja volumna plazme in pojava placentarne hipoperfuzije, če ni koristnega učinka na potek bolezni.

Hidroklorotiazida ne smemo uporabljati za zdravljenje esencialne hipertenzije pri nosečnicah, razen v redkih primerih, kadar ni možno drugo zdravljenje.

#### Dojenje

Na voljo ni podatkov o uporabi zdravila Tenzopril HCT med dojenjem, zato uporaba zdravila med dojenjem ni priporočljiva. Prednost imajo druga zdravila, katerih varnostni profil za uporabo med dojenjem je ugotovljen; to še posebej velja pri dojenju novorojenčkov ali nedonošenčkov.

### Hidroklortiazid

Hidroklortiazid se v majhnih količinah izloča v materino mleko. Veliki odmerki tiazidov, ki povzročijo močno diurezo, lahko zavrejo nastajanje mleka. Uporaba zdravila Tenzopril HCT med dojenjem ni priporočljiva. Če je zdravilo Tenzopril HCT uporabljeno med dojenjem, je potrebno uporabljati čim manjše odmerke.

#### 4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko včasih pojavijo dremavost, omotičnost ali utrujenost.

#### 4.8. Neželeni učinki

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih, ki so vključevala 597 bolnikov randomiziranih tako, da so prejeli zofenopril s hidroklortiazidom, ni bilo zabeleženih posebnih neželenih učinkov za to kombinacijo. Neželeni učinki so bili omejeni na tiste, ki so bili že prej opisani za kalcijev zofenoprilat ali hidroklortiazid. Incidenca neželenih učinkov ni pokazala medsebojne povezanosti s spolom ali starostjo bolnikov.

Neželeni učinki v preglednici

V spodnji preglednici so navedeni vsi neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi preskušaji in za katere je vsaj malo verjetno, da so povezani z zdravljenjem s kombinacijo zofenopril/hidroklortiazid v odmerku 30 mg/12,5 mg. Razvrščeni so po organskih sistemih in glede na pogostnost pojavljanja uvrščeni v naslednje skupine: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $\leq 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $\leq 1/1.000$ ); zelo redki ( $\leq 1/10.000$ ).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinki	Frekvenca
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba	občasni
	bronhitis	občasni
	faringitis	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperholesterolemija	občasni
	hiperglikemija	občasni
	hiperlipidemija	občasni
	hipokaliemija	občasni
	hiperkaliemija	občasni
	hiperurikemija	občasni
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti
	somnolenca	občasni
	sinkopa	občasni
	hipertonija	občasni
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni
Srčne bolezni	angina pectoris	občasni
	atrijska fibrilacija	občasni

	miokardni infarkt	občasni
	palpitacije	občasni
Žilne bolezni	vročinski oblivi	občasni
	hipotenzija	občasni
	hipertenzija	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
	dispneja	občasni
Bolezni prebavil	navzea	občasni
	dispepsija	občasni
	gastritis	občasni
	gingivitis	občasni
	suha usta	občasni
	bolečine v trebuhu	občasni
Bolezni kože in podkožja	angioedem	občasni
	luskavica	občasni
	akne	občasni
	suha koža	občasni
	pruritus	občasni
	urtikarija	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	občasni
Bolezni sečil	poliurija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	občasni
	gripi podobna bolezen	občasni
	periferni edem	občasni
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni
Preiskave	povišanje vrednosti kreatinina	občasni
	nenormalne vrednosti jetrnih encimov	občasni

#### Dodatne informacije o posameznih komponentah

Neželeni učinki, za katere je znano da se pojavijo pri posameznih komponentah, danih v monoterapiji, se lahko pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Tenzopril HCT:

#### ZOFENOPRIL

Najpogostejši neželeni učinki značilni za zaviralce ACE, ki so se pojavili v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili z zofenoprilom, so bili naslednji:

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinki	Frekvenca
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	glavobol	pogosti

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
Bolezni prebavil	navzea	pogosti
	bruhanje	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni
	angioedem	redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pogosti
	astenija	občasni

Naslednji opaženi neželeni učinki so povezani z zdravljenjem z zaviralci ACE:

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Pri nekaj bolnikih se lahko pojavi agranulocitoza in pancitopenija.

Pri bolnikih s pomanjkanjem encima glukoza-6-fosfat dehidrogenaze so poročali o hemolitični anemiji.

#### *Bolezni endokrinega sistema*

Neznana pogostnost: neustrezna sekrecija antidiuretičnega hormona.

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Zelo redki: hipoglikemija.

#### *Psihiatrične motnje*

Redki: depresija, sprememba razpoloženja, motnje spanja, stanje zmedenosti.

#### *Bolezni živčevja*

Občasni: parestezija, disgevizija, motnje ravnotežja.

#### *Očesne bolezni*

Redki: zamegljen vid.

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Redki: tinitus.

#### *Srčne bolezni*

Posamezni primeri tahikardije, palpitacij, aritmije, angine pectoris, miokardnega infarkta so bili opisani pri zaviralcih ACE v povezavi s hipertenzijo.

#### *Žilne bolezni*

Huda hipotenzija se je pojavila po začetku zdravljenja ali po povečanju odmerka. To se pojavi predvsem pri določenih rizičnih skupinah (glejte poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Vezano na hipotenzijo se pojavijo simptomi kot omotica, občutek šibkosti, okvarjen vid in redko motnje zavesti (sinkopa).

Redko se pojavijo vročinski oblivi.

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Redko so poročali o dispneji, sinuzitisu, rinitisu, glositisu, bronhitisu in bronhospazmu. Pri manjši podskupini bolnikov uporabo zaviralcev ACE povezujejo z nastankom angionevrotičnega edema, ki zajema obraz ter tkiva ustne votline in žrela. V osamljenih primerih je angionevrotični edem, ki je zajel zgornja dihalna, povzročil zaporo dihalnih poti s smrtnim izidom.

#### *Bolezni prebavil*

Občasno se lahko pojavijo bolečine v abdomnu, driska, zaprtje in suha usta.

Posamezni primeri pankreatitisa in ileusa so bili opisani v povezavi z zaviralci ACE.

Zelo redki: angioedem tankega črevesja.

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Posamezni primeri holestatičnega ikterusa in hepatitisa so bili opisani v povezavi z zaviralci ACE.

#### *Bolezni kože in podkožja*

Občasno se lahko pojavijo alergijske in preobčutljivostne reakcije, kot so: srbečica, urtikarija, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, luskavici podobne eflorescence na koži, alopecija.

Te lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, mialigija in artraligija, eozinofilija in/ali povišan titer ANA.

Redko se pojavi hiperhidroza.

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Občasno se lahko pojavi mialgija.

#### *Bolezni sečil*

Lahko se pojavi ledvična insuficienca ali pa se okrepi. Poročali so o akutni ledvični odpovedi (glejte poglavje Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Redko se pojavijo motnje uriniranja.

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

Redki: erektilna disfunkcija.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Zelo redki: periferni edem in bolečina v prsnem košu.

#### *Preiskave*

Zlasti ob prisotni ledvični insuficienci, hudem popuščanju srca ali renovaskularni hipertenziji lahko pride do povišanih vrednosti sečnine in kreatinina v krvi, ki pa se po ukinitvi normalizirajo.

Pri nekaj bolnikih so poročali o znižanih vrednostih hemoglobina, hematokrita, trombocitov in števila belih krvničk.

Poročali so tudi o povišanih vrednosti jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

#### Hidroklorotiazid

Neželeni učinki, ki so bili opisani po uporabi samega hidroklorotiazida so naslednji:

#### *Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)*

Neznana pogostnost: nemelanomski kožni rak (bazalnocelični karcinom in ploščatocelični karcinom)

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

#### *Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Levkopenija, nevtropenija, agranulocitoza, trombocitopenija, aplastična anemija, hemolitična anemija, depresija kostnega mozga.

#### *Bolezni imunskega sistema*

Anafilaktična reakcija.

#### *Presnovne in prehranske motnje*

Anoreksija, dehidracija, protin, sladkorna bolezen, metabolična alkalozna, hiperurikemija, elektrolitsko neravnovesje (vključno s hiponatriemijo, hipokaliemijo, hipomagneziemijo, hipokloremijo, hiperkalcemijo), hiperglikemija, hiperamilazemija.

#### *Psihiatrične motnje*

Apatija, stanje zmedenosti, depresija, živčnost, nemirnost, motnje spanja.

#### *Bolezni živčevja*

Konvulzije, zmanjšana stopnja zavesti, koma, glavobol, omotica, parestezija, pareza.

#### *Očesne bolezni*

Neznana pogostnost: odstop žilnice, akutna miopija in glavkom zaprtega zakotja.  
Ksantopsija, zamegljen vid, miopija (poslabšana), zmanjšano solzenje.

#### *Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Vrtoglavica.

#### *Srčne bolezni*

Srčna aritmija, palpitacije.

#### *Žilne bolezni*

Ortostatska hipotenzija, tromboza, embolizem, šok.

#### *Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Pljučnica, intersticijska pljučna bolezen, pljučni edem.

Zelo redka pogostnost: sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4).

#### *Bolezni prebavil*

Suha usta, navzea, bruhanje, nelagodje v želodcu, driska, konstipacija, bolečine v abdomnu, paralitični ileus, flatulenca, sialoadenitis, pankreatitis.

#### *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Holestatski ikterus, holecistitis.

#### *Bolezni kože in podkožja*

Srbečica, purpura, urtikarija, fotosenzitivne reakcije, izpuščaj, eritematozni kožni lupus, nekrotizirajoči vaskulitis, toksična epidermalna nekroliza.

#### *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva*

Mišični krči, mialgija.

#### *Bolezni sečil*

Okvara ledvic, akutna odpoved ledvic, intersticijski nefritis, glikozurija.

#### *Motnje reprodukcije in dojk*

Erektilna disfunkcija.

#### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Astenija, pireksija, utrujenost, žeja.

#### *Preiskave*

Sprememba elektrokardiograma, povišanje ravni holesterola v krvi, povišanje ravni trigliceridov v krvi.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

### **4.9. Preveliko odmerjanje**



Simptomi prevelikega odmerjanja so huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, elektrolitske motnje in ledvična odpoved.

Zdravljenje je simptomatsko in podporno. Po zaužitju prevelikega odmerka mora biti bolnik pod skrbnim nadzorom, po možnosti na oddelku za intenzivno nego. Potrebno je pogosto merjenje ravni serumskih elektrolitov in kreatinina. Terapevtski ukrepi so odvisni od narave in resnosti simptomov. Neposredno po zaužitju se lahko podvzamejo ukrepi za preprečitev absorpcije, kot so izpiranje želodca ter dajanje adsorbentov in natrijevega sulfata. Če pride do hipotenzije, je treba bolnika namestiti v položaj kot pri šoku in premisliti o uporabi plazma ekspanderja in/ali za zdravljenje z angiotenzinom II. Pri bradikardiji ali obširnih vagalnih reakcijah je potrebno aplicirati atropin. Premisliti je treba o možnosti uporabe spodbujevalnika srčnega utripa. Zaviralce ACE lahko odstranimo iz krvnega obtoka s pomočjo hemodialize. Izogibati se je treba uporabi visoko pretočnih poliakrilonitrilnih membran.

Preveliko odmerjanje s hidroklorotiazidom je povezano z izgubo elektrolitov (hipokaliemija, hipokloroemija) in dehidracijo s posledično močno diurezo. Najpogostejša znaka in simptoma prevelikega odmerjanja sta navzea in somnolenca. V primeru sočasnega zaužitja digitalisovih glikozidov ali določenih antiaritmikov, se lahko hipokaliemija izrazi kot mišični krč in/ali poudarjena srčna aritmija.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki  
oznaka ATC: C09BA15

#### *Kombinacija zofenopril in hidroklorotiazida*

Zdravilo Tenzopril HCT je zdravilo s fiksnim odmerkom zofenopрила, zaviralca angiotenzinske konvertaze (ACE) in hidroklorotiazida, tiazidnega diuretika. Obe komponenti imata dopolnilen način delovanja in kažeta aditiven antihipertenziven učinek.

Zofenopril je sulfhidrilni zaviralec ACE, ki je sposoben blokirati encim, ki katalizira pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktorski peptid angiotenzin II, kar privede do zmanjšanja vazopresorne aktivnosti in do zmanjšanja izločanja aldosterona. To omenjeno zmanjšanje vodi v povečanje koncentracije kalija v serumu, sočasno z izgubo natrija in tekočine. Prenehanje negativnega povratnega učinka angiotenzina II na izločanje renina ima za posledico povečano aktivnost plazemskega renina. Učinek preko katerega zofenopril znižuje krvni tlak gre pripisati predvsem zaviranju renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema. ACE ima enak učinek kot kininaza II, encim, ki razgrajuje bradikinin, ki je močan vazodilatatorski peptid, za katerega kaže, da igra pomembno vlogo v terapevtskem učinku zaviralcev ACE.

Hidroklorotiazid je diuretik in antihipertenzivna učinkovina. Hidroklorotiazid vpliva na mehanizme reabsorpcije elektrolitov v distalnih ledvičnih tubulih, s čimer poveča izločanje natrija in klorida v primerljivih količinah. Natriurezo lahko spremlja nekaj izgube kalija in hidrogenkarbonata. Sklepa se, da je predvsem preko zaviranja renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema, sočasno uporabljen zofenopril ovira izgubo kalija, do katerega pride zaradi teh diuretikov. S hidroklorotiazidom se diuretični učinek začne po približno 2 urah. Diuretični učinek doseže vrh po 4 urah in se ohrani od 6 do 12 ur.

Drugi podatki:

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonisti receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo.

Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojem. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Prav tako je bilo število neželenih učinkov in resnih pomembnih neželenih učinkov (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) v skupini, ki je prejela aliskiren, večje kot v skupini, ki je prejela placebo.

Nemelanomski kožni rak: Na podlagi obstoječih podatkov epidemioloških študij so ugotovili, da obstaja razmerje med kumulativnim odmerkom hidroklorotiazida in nemelanomskim kožnim rakom. Ena od študij je vključevala 71.533 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 8.629 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom, ki so jih primerjali s kontrolnim vzorcem 1.430.833 bolnikov z bazalnoceličnim karcinomom in 172.462 bolnikov s ploščatoceličnim karcinomom. Veliki odmerki hidroklorotiazida (kumulativno  $\geq 50.000$  mg) so bili povezani s prilagojenim razmerjem obetov (OR) 1,29 (95-odstotni IZ: 1,23–1,35) za bazalnocelični karcinom in 3,98 (95-odstotni IZ: 3,68–4,31) za ploščatocelični karcinom. Pokazalo se je jasno razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom nanj, tako pri bazalnoceličnem karcinomu kot pri ploščatoceličnem karcinomu. Druga študija je pokazala možno povezavo med rakom ustnice (ploščatoceličnim karcinomom) in izpostavljenostjo hidroklorotiazidu. S pomočjo strategije vzorčenja iz tveganih populacij so primerjali 633 primerov raka ustnice s kontrolno populacijo 63.067 bolnikov. Razmerje med kumulativnim odmerkom in odzivom so dokazali s tem, da se je prilagojeni OR z 2,1 (95-odstotni IZ: 1,7–2,6), zvišal na 3,9 (3,0–4,9) pri velikih odmerkih ( $\sim 25.000$  mg) in celo na 7,7 (5,7–10,5) pri največjih kumulativnih odmerkih ( $\sim 100.000$  mg) (glejte tudi poglavje 4.4).

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

Sočasna uporaba zofenopрила in hidroklorotiazida ima majhen ali nikakršen učinek na biološko uporabnost ene in druge učinkovine. Kombinacijska tableta je bioekvivalentna sočasni uporabi posameznih učinkovin.

### ZOFENOPRIL

Zofenopril je predzdravilo, saj je aktiven zaviralec prosta sulfhidrilna spojina, zofenoprilat, ki nastane po tio-esterski hidrolizi.

#### Absorpcija:

Zofenopril se po peroralni poti hitro in popolno absorbira in se skoraj v celoti pretvori v zofenoprilat, ki doseže največjo koncentracijo v krvi po 1,5 h po peroralnem odmerku zofenopрила. Kinetika enkratnega odmerka je v odmernem razponu od 10-80 mg zofenopрила linearna, po 3-tedenski uporabi 15-60 mg zofenopрила ne pride do kopičenja. Prisotnost hrane v prebavnem traktu zmanjša hitrost ne pa tudi obsega absorpcije, tako sta AUC zofenoprilata na tešče in na poln želodec skoraj enaka.

#### Porazdelitev:

Približno 88% radioaktivnosti v obtoku, izmerjene *ex-vivo* po aplikaciji radioaktivno označenega odmerka zofenopriila je vezanega na beljakovine v plazmi. Volumen porazdelitve v ravnovesnem stanju je 96 litrov.

#### Biotransformacija:

V človeškem urinu so po aplikaciji odmerka z radioaktivnim markerjem označenega zofenopriila razpoznali 8 presnovkov, kar znaša 76% celotne radioaktivnosti v urinu. Glavni presnovek je zofenoprilat (22%), ki se nato presnovi po več poteh, vključno z glukuronidno konjugacijo (17%), ciklizacijo in glukuronidno konjugacijo (13%), cisteinsko konjugacijo (9%) in S-metilacijo tiolne skupine (8%).

#### Izločanje:

Radioaktivno označeni zofenoprilat se po intravenski uporabi izloči v urinu (76%) in blatu (16%), medtem ko se po peroralnem odmerku radioaktivno označenega zofenopriila, 69% in 26% radioaktivnosti pojavi v urinu oz. blatu, kar kaže na dvojno pot izločanja (ledvice in jetra). Razpolovni čas izločanja zofenoprilata je 5,5 h, celotni očistek iz telesa po peroralni uporabi zofenopriila pa znaša 1300 ml/min.

#### Farmakokinetika pri posebni populaciji

##### Farmakokinetika pri starejših bolnikih

Pri starejših bolnikih ni potrebno nikakršno prilagajanje odmerka, kadar je delovanje ledvic normalno.

##### *Farmakokinetika pri disfunkciji ledvic*

Na osnovi primerjave ključnih farmakokinetičnih parametrov zofenoprilata izmerjenih po peroralni uporabi radioaktivno označenega zofenopriila, se pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 45 ml/min in < 90 ml/min) zofenoprilat izloči iz telesa z enako hitrostjo kot pri zdravih osebah (očistek kreatinina > 90 ml/min).

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (7-44 ml/min) je hitrost izločanja zmanjšana na približno 50% normalne.

Pri bolnikih s končnim stadijem ledvične bolezni, ki se zdravijo s hemodializo in peritonealno dializo, je hitrost izločanja zmanjšana na 25% normalne.

##### *Farmakokinetika pri disfunkciji jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno disfunkcijo jeter, ki so prejeli enkratne odmerke radioaktivno označenega zofenopriila, so bile vrednosti zofenoprilata  $C_{max}$  in  $t_{max}$  podobne tistim pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Vendar pa so bile vrednosti AUC pri bolnikih s cirozo približno dvakrat višje kot tiste, ki so jih izmerili pri zdravih osebah, kar kaže na to, da mora znašati začetni odmerek zofenopriila pri bolnikih z blago do zmerno disfunkcijo jeter, polovico odmerka, ki velja za bolnike z normalnim delovanjem jeter.

Na voljo ni farmakokinetičnih podatkov za zofenoprilat in zofenoprilat pri bolnikih s hudo disfunkcijo jeter, zato je zofenoprilat pri teh bolnikih kontraindiciran.

## HIDROKLOROTIAZID

#### Absorpcija:

Po peroralni uporabi se hidroklorotiazid dobro absorbira (65 do 75%). Plazemska koncentracija je linearno odvisna od odmerka. Absorpcija hidroklorotiazida je odvisna od časa prenosa v črevesju in se poveča, ko je čas prenosa v črevesju upočasnen, na primer, ko se ga vzame skupaj s hrano. Po 24-urnem spremljanju plazemskih vrednosti, so opazili, da se plazemski razpolovni čas giblje med 5,6 in 14,8 ur. Največja koncentracija v plazmi je dosežena v 1 do 5 urah po odmerku.

#### Porazdelitev:

Tiazidi se obširno porazdelijo po telesnih tekočinah in znatno (92%) vežejo na plazemske proteine, predvsem albumin, na katerega se najmočneje vežejo substituirane molekule. To se kaže v manjšem ledvičnem očistku glede na prejšnjo (nesubstituirano) spojino in v daljšem času delovanja. Med koncentracijo hidroklorotiazida v plazmi in stopnjo zmanjšanja krvnega tlaka povezave niso dokazali.

Izločanje:

Hidroklorotiazid se v glavnem izloči skozi ledvice. Večina tiazidov se izloči v urin v nespremenjeni obliki in prav tako se v nespremenjeni obliki v 3-6 urah po peroralnem odmerku v urin izloči preko 95% hidroklorotiazida. Pri bolnikih z boleznijo ledvic se poveča plazemska koncentracija hidroklorotiazida in podaljša razpolovni čas izločanja. Hidroklorotiazid prehaja placento, vendar ne prehaja krvno-možganske pregrade.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij akutne toksičnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka pri fiksni kombinaciji zofenopril/hidroklorotiazid.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja, ki so bile opravljene pri podganah in kuncih, so pokazale, da zofenopril in hidroklorotiazid nista teratogena. Vendar je kombinacija pri brejih podganah in samicah kuncev opazno povečala toksičnost za mater, ki je bila inducirana z zofenoprilom samim.

Študije kancerogenosti niso bile izvedene za kombinacijo zofenopril/hidroklorotiazid.

Študije kancerogenosti zofenopriila pri miših in podganah niso dokazale kancerogenosti.

Predklinični podatki hidroklorotiazida na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza (E460)
- laktoza monohidrat
- koruzni škrob
- hipromeloza (E464)
- silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
- magnezijev stearat

Filmska obloga:

Opadry Pink 02B24436 sestavlja:

- hipromeloza (E464)
- titanov dioksid (E171)
- makrogol 400
- rdeč železov oksid (E172)

makrogol 6000

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

#### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

S PVDC obloženi PVC/aluminijski pretisni omoti.  
14, 28, 30, 56, 50, 90 ali 100 filmsko obloženih tablet na pakiranje.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/13/01513/001-007

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14.08.2013  
Datum zadnjega podaljšanja: 23.3.2018

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

3. 12. 2021