

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

TENZOPRIL 7,5 mg filmsko obložene tablete  
TENZOPRIL 30 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta zdravila TENZOPRIL 7,5 mg vsebuje 7,2 mg zofenopрила v obliki 7,5 mg kalcijevega zofenoprilata.

Ena filmsko obložena tableta zdravila TENZOPRIL 30 mg vsebuje 28,7 mg zofenopрила v obliki 30 mg kalcijevega zofenoprilata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta zdravila TENZOPRIL 7,5 mg vsebuje 17,35 mg laktoze monohidrat.

Ena filmsko obložena tableta zdravila TENZOPRIL 30 mg vsebuje 69,4 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

TENZOPRIL 7,5 mg:

Bele, okrogle, filmsko obložene tablete z izbočeno zgornjo ploskvijo

TENZOPRIL 30 mg:

Bele, podolgovate, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1. Terapevtske indikacije

##### *Hipertenzija*

Zdravilo TENZOPRIL je indicirano za zdravljenje blage do zmerne arterijske hipertenzije.

##### *Akutni srčni infarkt*

Zdravilo TENZOPRIL je indicirano za zdravljenje, ki se začne v prvih 24 urah po akutnem srčnem infarktu z ali brez znakov in simptomov srčnega popuščanja pri bolnikih s stabilnim krvnim obtokom, ki ne prejemajo trombolitikov.

#### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

##### *Odrasli*

##### **Hipertenzija**

Potrebo po prilagajanju odmerka določamo z merjenjem krvnega tlaka neposredno pred aplikacijo naslednjega odmerka. Odmerek je treba večati v 4-tedenskih intervalih.

### *Bolniki brez izgube volumna tekočine in soli*

Zdravljenje je treba začeti s 15 mg enkrat dnevno in odmerek večati do doseženega optimalnega obvladovanja krvnega tlaka.

Običajni učinkoviti odmerek znaša 30 mg enkrat dnevno.

Maksimalni odmerek znaša 60 mg dnevno naenkrat ali v dveh deljenih odmerkih.

V primeru neustreznega odziva se lahko dodajo drugi antihipertenzivi, kot npr. diuretiki (glejte poglavja 4.3, 4.4, 4.5 in 5.1).

### *Bolniki s sumom na izgubo volumna tekočine in soli*

Pri visoko rizičnih bolnikih lahko pride do padca krvnega tlaka po prvem odmerku (glejte poglavje 4.4). Uvedba terapije z zaviralci ACE zahteva korekcijo soli in/ali primanjkljaja v volumnu ter prekinitev obstoječega zdravljenja 2-3 dni pred pričetkom zaviranja ACE z začetnim odmerkom 15 mg dnevno. Če to ni mogoče, naj začetni odmerek znaša 7,5 mg dnevno.

Bolnike z visokim tveganjem za pojav akutne hipotenzije je treba skrbno spremljati (po možnosti v bolnišnici), vse dokler se ne pojavi maksimalni učinek po aplikaciji prvega odmerka, oziroma kadar koli se odmerek zaviralca ACE in/ali diuretika poveča. To velja tudi za bolnike z angino pectoris oz. cerebrovaskularnim obolenjem, pri katerih bi lahko zaradi pretiranega padca krvnega tlaka prišlo do srčnega infarkta ali možganske kapi.

### *Okvara ledvic in dializa*

Pri bolnikih s hipertenzijo in blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 45 ml/min (0,75 ml/s)) sta višina odmerka in režim dajanja zdravila TENZOPRIL (1x dnevno) enaka kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Bolniki z zmerno do hudo okvaro (očistek kreatinina < 45 ml/min (0,75 ml/s)) morajo dobivati polovico terapevtskega odmerka zdravila TENZOPRIL; režim odmerjanja enkrat dnevno ostaja nespremenjen.

Začetni odmerek in režim odmerjanja zdravila TENZOPRIL pri bolnikih s hipertenzijo na dializi mora znašati četrtno odmerka, ki ga prejemajo bolniki z normalno delujočimi ledvicami.

Nedavne klinične raziskave so potrdile visoko pojavnost anafilaksi podobnih reakcij pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE ob dializi z visoko pretočnimi membranami oz. med aferezo LDL (glejte poglavje 4.4 »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

### *Starejši (nad 65 let)*

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

Priporočljivo je, da starejši bolniki z zmanjšanim očistkom kreatinina (< 45 ml/min (0,75 ml/s)) dobijo polovico običajnega dnevnega odmerka.

Očistek kreatinina se lahko ocenjuje na osnovi serumskega kreatinina po naslednji formuli:

$$\text{očistek kreatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{starost}) \times \text{teža (kg)}}{\text{serumski kr. (mg/dl)} \times 72}$$

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

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih s hipertenzijo in blago do zmerno okvaro jeter znaša začetni odmerek zdravila TENZOPRIL polovico odmerka, ki velja za bolnike z normalnim delovanjem jeter.

Pri bolnikih s hipertenzijo in hudo okvaro jeter je uporaba zdravila TENZOPRIL kontraindicirana.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila TENZOPRIL pri otrocih in mladostnikih starih manj kot 18 let nista bili dokazani. Zato se to zdravilo pri otrocih ne sme uporabljati.

### **Akutni srčni infarkt**

#### *Odrasli*

Zdravljenje z zdravilom TENZOPRIL je treba začeti v 24 urah po pojavu simptomov akutnega srčnega infarkta in nadaljevati še 6 tednov.

Odmerjanje je naslednje:

1. in 2. dan: 7,5 mg vsakih 12 ur
3. in 4. dan: 15 mg vsakih 12 ur
- od 5. dne naprej: 30 mg vsakih 12 ur

Če v začetku zdravljenja ali v prvih treh dneh po srčnem infarktu pride do pretiranega padca krvnega tlaka ( $\leq 120$  mmHg), nadaljnje zviševanje odmerka ni dovoljeno. Ob pojavu hipotenzije ( $\leq 100$  mmHg) se lahko zdravljenje nadaljuje z odmerkom, ki ga je bolnik do tedaj že dobro prenašal. V primeru pojava hude hipotenzije (sistolni krvni tlak  $< 90$  mmHg ob dveh zaporednih meritvah v razmaku najmanj ene ure) je treba zdravljenje z zdravilom TENZOPRIL ukiniti.

Po 6 tednih zdravljenja je treba bolnikovo stanje ponovno oceniti, pri bolnikih brez znakov odpovedi levega ventrikla ali srčnega popuščanja pa zdravljenje prekiniti. Ob prisotnosti navedenih znakov pa se lahko zdravljenje nadaljuje dolgoročno.

Bolniki lahko po potrebi prejemajo tudi standardno zdravljenje z nitrati, aspirinom ali beta-blokatorji.

#### *Starejši bolniki:*

Pri bolnikih s srčnim infarktom starejših od 75 let je potrebna previdnost pri uporabi zdravila TENZOPRIL.

#### *Okvara ledvic in dializa*

Učinkovitost in varnost zdravila TENZOPRIL pri bolnikih s srčnim infarktom in okvaro ledvic, oziroma tistih, ki se zdravijo z dializo, še ni dovolj raziskana. Zato se pri teh bolnikih TENZOPRIL ne sme uporabljati.

#### *Okvara jeter*

Učinkovitost in varnost zdravila TENZOPRIL pri bolnikih s srčnim infarktom in okvarjenim delovanjem jeter še ni dovolj raziskana. Zato se pri teh bolnikih to zdravilo ne sme uporabljati.

#### Način uporabe

Zdravilo TENZOPRIL se lahko jemlje pred oz. med jedjo ali po jedi. Odmerjanje mora biti prilagojeno terapevtskemu odzivu bolnika.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na kalcijev zofenoprilat ali katero koli drugo snov iz skupine zaviralcev ACE ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Pojav angionevrotskega edema v povezavi z uporabo zaviralcev ACE v preteklosti.
- Sočasna uporaba s kombinacijo sakubitril/valsartan. Zdravilo Tenzopril se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.4 in 4.5).
- Dedni/idiopatski angionevrotski edem.
- Huda okvara jeter.
- Drugo in tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Pri ženskah v rodnem obdobju, če niso zaščitene z učinkovito kontracepcijo.

- Obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali enostranska stenoza ledvične arterije – v primeru, da ima bolnik eno samo ledvico.
- Sočasna uporaba zdravila TENZOPRIL in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

#### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipotenzija:

Tako kot pri drugih zaviralcih ACE lahko tudi zdravilo TENZOPRIL povzroči občuten padec krvnega tlaka, zlasti po prvem odmerku. Pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov le redko prihaja do pojava simptomatske hipotenzije.

Verjetnost tega pojava je večja pri bolnikih z izgubo tekočine in elektrolitov, npr. pri zdravljenju z diuretiki, pri neslanih dietah, dializi, driski ali bruhanju, ali pri bolnikih s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Simptomatsko hipotenzijo največkrat opisujejo pri bolnikih s hudim popuščanjem srca, ki je ali pa tudi ni povezano s posledično okvaro ledvic. Najverjetnejša je pri tistih bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, kar se odraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov Henleyeve zanke, kot tudi pri tistih s hiponatriemijo ali funkcionalno okvaro ledvic. Zdravljenje pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatično hipotenzijo naj poteka pod strogim zdravniškim nadzorom, po možnosti v bolnišnici, odmerki naj bodo nizki in skrbno prilagojeni.

Če je le mogoče, naj se ob uvedbi terapije z zdravilom TENZOPRIL zdravljenje z diuretiki začasno prekine. To velja upoštevati tudi pri bolnikih z angino pectoris ali cerebrovaskularnim obolenjem, pri katerih bi lahko zaradi pretiranega padca krvnega tlaka prišlo do srčnega infarkta ali možganske kapi.

Če pride do hipotenzije, je treba bolnika namestiti tako, da leži na hrbtu. Včasih je potrebno nadomeščanje izgubljenega volumna tekočine z normalno fiziološko raztopino. Pojav znižanega krvnega tlaka po začetnem odmerku ne izključuje nadaljnjega skrbnega prilagajanja odmerka zdravila po doseženem učinkovitem obvladovanju stanja.

Pri nekaterih bolnikih s srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko zdravilo TENZOPRIL dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatična, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom TENZOPRIL.

Hipotenzija pri akutnem srčnem infarktu:

Pri bolnikih z akutnim srčnim infarktoma se zdravljenja z zdravilom TENZOPRIL ne sme začeti, če obstaja nevarnost dodatne hude hemodinamične depresije po zdravljenju z vazodilatatorji. To so bolniki s sistolnim krvnim tlakom  $< 100 \text{ mmHg}$  ali kardiogenim šokom. Pri bolnikih z akutnim srčnim infarktoma lahko zdravljenje z zdravilom TENZOPRIL povzroči hudo hipotenzijo. V primeru trdovratne hipotenzije (sistolni krvni tlak  $< 90 \text{ mmHg}$  več kot eno uro) je treba zdravljenje z zdravilom TENZOPRIL ukiniti. Pri bolnikih s hudo okvaro srca po akutnem srčnem infarktu se sme TENZOPRIL uporabljati le v primeru, če je bolnik hemodinamsko stabilen.

Bolniki s srčnim infarktoma in okvarjenim delovanjem jeter:

Učinkovitost in varnost zdravila TENZOPRIL pri bolnikih s srčnim infarktoma in okvaro jeter še ni dovolj raziskana. Zato se pri teh bolnikih to zdravilo ne sme uporabljati.

Starejši:

Pri bolnikih s srčnim infarktoma starejših od 75 let je potrebna previdnost pri uporabi zdravila TENZOPRIL.

Bolniki z renovaskularno hipertenzijo:

Pri bolnikih z renovaskularno hipertenzijo in predobstoječim obojestranskim zoženjem ledvičnih arterij ali enostranskim zoženjem ledvične arterije pri solitarni ledvici zdravljenje z zaviralci ACE povečuje tveganje za nastanek hude hipotenzije in zmanjšane zmogljivosti ledvic. K temu lahko

dodatno prispeva tudi zdravljenje z diuretiki. Do odpovedi ledvic lahko pride ob blagi spremembi stopnje kreatinina v serumu celo pri bolnikih z enostransko zožitvijo ledvične arterije. Če je to nujno potrebno, naj zdravljenje z zdravilom TENZOPRIL pri teh bolnikih poteka v bolnišnici, pod strogim zdravniškim nadzorom, odmerki pa naj bodo nizki in skrbno prilagojeni. Ob uvedbi terapije z zdravilom TENZOPRIL je treba zdravljenje z diuretiki začasno prekiniti, delovanje ledvic pa v prvih tednih terapije skrbno nadzorovati.

**Bolniki s prizadetim delovanjem ledvic:**

Pri bolnikih z zmanjšano ledvično zmogljivostjo je potrebna previdnost pri uporabi zdravila TENZOPRIL, saj je treba odmerke ustrezno zmanjšati. V času trajanja terapije je treba glede na stanje skrbno nadzorovati delovanje ledvic. V povezavi z zaviralci ACE poročajo o primerih odpovedi ledvic, pretežno pri bolnikih s hudo srčno okvaro ali primarnim obolenjem ledvic, vključno z zožitvijo ledvičnih arterij. Pri nekaterih bolnikih brez očitne predobstoječe bolezni ledvic je prišlo do povišanja koncentracij sečnine in kreatinina v krvi, posebej kadar so sočasno prejemali diuretike. V takih primerih je včasih treba zmanjšati odmerek zaviralca ACE in/ali ukiniti uporabo diuretika. V prvih tednih terapije je priporočljivo skrbno nadzorovati delovanje ledvic.

Učinkovitost in varnost zdravila TENZOPRIL pri bolnikih s srčnim infarktom in okvaro ledvic še ni dovolj raziskana. Zato se v primeru okvare ledvic (serumski kreatinin  $\geq 2,1$  mg/dl in proteinurija  $\geq 500$  mg/dan) in srčnega infarkta zdravilo TENZOPRIL ne sme uporabljati.

**Bolniki, ki se zdravijo z dializo:**

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 po obrazu, navali vročine, padec krvnega tlaka in pomanjkanje sape, v prvih nekaj minutah po uvedbi hemodialize. Zato se priporoča uporaba druge vrste membrane ali drugega sredstva za zniževanje krvnega tlaka.

Učinkovitost in varnost zdravila TENZOPRIL pri bolnikih s srčnim infarktom, ki se zdravijo z dializo, še ni dovolj raziskana. Zato se pri teh bolnikih to zdravilo ne sme uporabljati.

**Bolniki z LDL aferezo:**

Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE in so podvrženi LDL aferezi 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 kake druge skupine antihipertenzivov.

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

V redkih primerih so bolniki, ki so prejemali zaviralce ACE med desenzibilizacijo (npr. s strupom kožekrilcev) ali po pikih insektov, imeli življenjsko nevarno anafilaktično reakcijo. Tem reakcijam se izognemo z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako desenzibilizacijo, vendar so se pri nenamerni ponovni izpostavljenosti zdravilu spet pojavile. Zato je potrebna previdnost pri bolnikih, ki se zdravijo z ACE zaviralci in so obenem podvrženi desenzibilizacijskemu postopku.

**Presaditev ledvic:**

Nimamo izkušenj z uporabo zdravila TENZOPRIL pri bolnikih neposredno po presaditvi ledvice.

**Primarni aldosteronizem:**

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

**Preobčutljivost/angioedem:**

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci ACE, se lahko zlasti v prvih tednih zdravljenja pojavi angioedem obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika, glasilk in/ali grla. V redkih primerih pa se lahko pojavi angioedem v hujši obliki po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralcem ACE. Zdravljenje z zaviralci ACE je treba takoj prekiniti in namesto tega uporabiti sredstvo iz kake druge skupine zdravil.

Angioedem, ki zajame jezik, glasilke ali grlo je lahko usoden za bolnika. Potrebna je takojšnja interventna terapija, ki poleg možnih drugih sredstev vključuje takojšnjo podkožno aplikacijo raztopine adrenalina v koncentraciji 1:1000 (0,3 – 0,5 ml) ali počasno intravenozno aplikacijo 1 mg/ml adrenalina (razredčenega po navodilih) ter skrbno spremljanje EKG in krvnega tlaka. Bolnik mora biti na opazovanju v bolnišnici najmanj 12 do 24 ur in ne sme biti odpuščen, dokler ne izginejo vsi simptomi.

Bolniki utegnejo potrebovati dolgotrajnejše opazovanje tudi v primerih, ko je prisotno le otekanje jezika, brez dihalne stiske, zgodi se namreč lahko, da zdravljenje z antihistaminiki in kortikosteroidi ne zadošča.

Pogostnost angioedema pri prejemnikih zaviralcev ACE je večja med črnci kot med bolniki iz drugih etničnih skupin.

Med zdravljenjem z zaviralcem ACE angioedem morda bolj ogroža bolnike z anamnezo angioedema, nepovezanega z zaviralci ACE (glejte poglavje 4.3).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem. Zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku zdravila Tenzopril. Zdravljenje z zdravilom Tenzopril se ne sme uvesti prej kot 36 ur po zadnjem odmerku kombinacije sakubitril/valsartan (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR - *mammalian Target of Rapamycin*) (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) ali vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanje dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in vildagliptina potrebna previdnost.

**Kašelj:**

Med terapijo z zdravilom TENZOPRIL se lahko pojavi suh, neproduktiven kašelj, ki se po ukinitvi zdravila TENZOPRIL umiri. Pri diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

**Odpoved jeter:**

Redko so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se začne s holestatskim ikterusom ali hepatitisom in napreduje v fulminantno nekrozo jeter in (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Bolniki, ki dobivajo zaviralce ACE in se jim pojavi zlatenica ali izrazito zvišanje jetrnih encimov, morajo ukiniti zaviralec ACE in potrebujejo ustrezno zdravstveno spremljanje.

**Serumski kalij:**

Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znan. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in/ali pri bolnikih, ki jemljejo prehranska dopolnila s kalijem (vključno z nadomestki soli), diuretike, ki varčujejo s kalijem, heparin, trimetoprim ali kotrimoksazol, poznan tudi kot trimetoprim/sulfametoksazol in zlasti antagoniste aldosterona ali antagoniste angiotenzinskih receptorjev, pa se lahko pojavi hiperkaliemija. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste angiotenzinskih receptorjev, uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic (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.

#### Kirurgija/anestezija:

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

#### Stenoza aortne in mitralne zaklopke/hipertrofična kardiomiopatija:

Pri bolnikih s stenozo mitralne zaklopke in z zaporo v iztočnem delu levega prekata je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev ACE.

#### Nevtropenija/agranulocitoza:

Pri bolnikih, ki so dobivali zaviralce ACE, so bile opisane nevtropenija/agranulocitoza, trombocitopenija in anemija. Zdi se, da je tveganje za pojav nevtropenije sorazmerno z odmerkom in vrsto ter je odvisno od bolnikovega kliničnega statusa. Redko jo opazimo pri bolnikih brez komplikacij, lahko pa se pojavi pri bolnikih z določeno stopnjo okvare ledvic, zlasti še, kadar je ta povezana s kolagensko boleznijo žil, npr. sistemski lupus eritematosus, skleroderma in terapija z imunosupresorji, alopurinolom ali prokainamidom, ali imajo kombinacijo teh zapletajočih dejavnikov. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzvale na intenzivno antibiotično terapijo.

Če zofenopril uporabljate pri takšnih bolnikih, je priporočljivo preveriti belo krvno sliko pred zdravljenjem, vsake dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja z zofenoprilom in nato periodično. Med zdravljenjem je potrebno bolnikom naročiti, naj povedo za vsak znak okužbe (npr. vneto grlo, zvišana telesna temperatura), ko je belo krvno sliko potrebno narediti. Zofenopril in druga sočasno vzeta zdravila (glejte poglavje 4.5) je potrebno prekiniti, če pride se odkrije ali sumi na nevtropenijo (število nevtrofilcev manj kot 1000/mm<sup>3</sup>).

Stanje je reverzibilno po prenehanju uporabe zaviralca ACE.

#### Luskavica:

Pri bolnikih z luskavico je potrebna previdnost pri uporabi zaviralcev ACE.

#### Proteinurija:

Proteinurija se lahko pojavi zlasti pri bolnikih z predobstoječo okvaro v delovanju ledvic ali pri sorazmerno visokih odmerkih zaviralcev ACE. Bolnikom s predhodno ledvično boleznijo se mora pred zdravljenjem narediti ocena prisotnosti proteinov v urinu («dip-stick» test prvega jutranjega urina) in jo nato periodično izvajati.

#### Bolniki s sladkorno boleznijo:

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate v prvih mesecih zdravljenja z zaviralcem ACE spremljati vrednosti glukoze v krvi (glejte poglavje 4.5).

#### Litij:

Kombinacija litija in zofenoprila praviloma ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

#### Etnične razlike:

Kot velja za druge zaviralce angiotenzinske konvertaze lahko zofenopril manj učinkovito zniža krvni tlak pri črnih kot pri bolnikih drugih etničnih skupin.

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri črnih kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

#### Nosečnost:

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost je treba čim prej preiti na alternativno 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 alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pomožne snovi:

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

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

*Zdravila, ki povečajo tveganje za angioedem*

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in vildagliptinom lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Ni priporočljivo pri sočasnem jemanju

*Diuretiki, ki varčujejo s kalijem, prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, ali druga zdravila, ki zvišujejo kalij v serumu*

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zofenoprilom, lahko pojavi hiperkaliemija. Diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), prehranska dopolnila s kalijem ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij, lahko povzročijo znatno povečanje ravni kalija v serumu. Pri sočasni uporabi zdravila Tenzopril z drugimi zdravili, ki povečajo kalij v serumu, kot sta trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), je potrebna previdnost, saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki varčuje s kalijem, podobno kot amilorid. Zato kombinacija zdravila Tenzopril z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

*Zaviralci ACE, antagonistii angiotenzin II receptorjev 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 pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšanega 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).

Previdnostni ukrepi pri sočasnem jemanju

*Diuretiki (tiazidi ali diuretiki Henleyeve zanke)*

Pri bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke diuretikov, lahko ob uvedbi terapije z zofenoprilom pride do izgube tekočine in tveganja za hipotenzijo (glejte poglavje 4.4). Možnost hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša s prenehanjem uporabe diuretika, večjim uživanjem tekočine ali soli ali začetnimi manjšimi odmerki zofenoprila.

*Litij*

Med sočasno uporabo litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem zvišanju koncentracije litija v serumu in povečanju njegovih toksičnih učinkov. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in stopnjuje že tako zvečano tveganje za toksične učinke litija ob zaviralcih ACE. Kombinacija zofenoprila in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva. Če se izkaže, da je sočasna uporaba potrebna, je priporočljivo skrbno kontrolirati koncentracijo litija v serumu.

*Zlato*

Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali zdravljenje z zlatom v parenteralni obliki (na primer natrijev avrotiomalat) in zaviralce ACE, so pogosteje poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vazodilatacije vključujejo vročinske oblike, navzeo, omotico in hipotenzijo, ki je lahko zelo resna).

*Anestetiki*

Zaviralci ACE lahko povečajo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov.



*Narkotiki/triciklični antidepresivi/antipsihotiki/ barbiturati*

Lahko se pojavi ortostatska hipotenzija.

*Drugi antihipertenzivi (npr.  $\beta$ -blokatorji,  $\alpha$ -blokatorji, kalcijevi antagonisti)*

Lahko pride do povečanja hipotenzivnega učinka. Pri sočasnem zdravljenju z nitroglicerinom in preostalimi nitrati ali drugimi vazodilatatorji je potrebna previdnost.

*Cimetidin*

Lahko poveča tveganje za pojav hipotenzivnega učinka.

*Ciklosporin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s ciklosporinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

*Heparin*

Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE s heparinom se lahko pojavi hiperkaliemija. Priporočljivo je spremljanje kalija v serumu.

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

Povečano tveganje za pojav preobčutljivostnih reakcij, če se uporablja sočasno z zaviralci ACE. Sočasna uporaba z drugimi zaviralci ACE lahko poveča tveganje za pojav levkopenije.

*Antidiabetiki*

Redko lahko zaviralci ACE povečajo učinek insulina in peroralnih antidiabetičnih zdravil (kot sulfonilurea) na zniževanje glukoze v krvi sladkornih bolnikov. V teh primerih bo morda potrebno zmanjšati odmerek antidiabetikov med sočasnim zdravljenjem z ACE zaviralci.

*Hemodializa s pomočjo visoko pretočnih membran*

Povečano tveganje za pojav anafilaktičnih reakcij ob sočasni uporabi z zaviralci ACE.

#### Upoštevati ob sočasnem jemanju

*Nesteroidna protivnetna zdravila (vključno ASA  $\geq$  3 g/dan)*

Dajanje nesteroidnih protivnetnih sredstev lahko zmanjša antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Ugotovljeno je tudi bilo, da imajo NSAID-i in zaviralci ACE aditivni učinek na porast kalija v serumu, med tem ko se lahko delovanje ledvic zmanjša. Ti učinki so dejansko reverzibilni in se pojavijo zlasti pri bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic. Redko to vodi v akutno ledvično odpoved, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic kot so starejši in dehidrirani.

*Antacidi*

Zmanjšujejo biološko uporabnost zaviralcev ACE.

*Simptomimetiki*

Lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Bolniki morajo biti skrbno nadzorovani, da se potrdi dosežen želen učinek.

*Hrana*

Lahko zmanjša hitrost ne pa tudi obsega absorpcije kalcijevega zofenoprilata.

#### Dodatne informacije

Ni na razpolago neposrednih kliničnih podatkov o medsebojnem delovanju zofenoprilata z drugimi zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo CYP encimov. Vendar pa raziskave presnove zofenoprilata in vitro niso dokazale morebitnih interakcij z zdravili, ki se presnavljajo s pomočjo CYP encimov.

#### 4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju 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 alternativno 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 alternativno zdravljenje.

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).

##### Dojenje

Ker informacije glede uporabe zdravila TENZOPRIL med dojenjem niso na voljo, zdravilo TENZOPRIL med dojenjem ni priporočljivo. Prednost imajo alternativna antihipertenzivna zdravljenja z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

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

Ni podatkov o raziskavah, ki bi ugotovljale vpliv zdravila TENZOPRIL na sposobnost vožnje. Pri vožnji ali upravljanju strojev je treba upoštevati, da se lahko včasih pojavijo zaspanost, vrtoglavica in utrujenost.

#### 4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki v tabeli

V spodnji tabeli so navedeni vsi neželeni učinki, ki so jih zabeležili v klinični praksi ob zdravljenju bolnikov z zdravilom TENZOPRIL.

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  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); zelo redki ( $< 1/10,000$ ).

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinki	Pogostnost
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

V povezavi z uporabo zaviralcev ACE so opazili še naslednje neželene učinke.

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Pri nekaj bolnikih se je pojavila agranulocitoza in pancitopenija.

Poročajo o pojavu hemolitične anemije pri bolnikih s pomanjkanjem glukoze-6-fosfatne dehidrogenaze.

### **Presnovne in prehranske motnje**

Zelo redko hipoglikemija.

### **Psihiatrične motnje**

Redko se pojavljajo depresija, spremembe razpoloženja, motnje spanca, zmedenost.

### **Bolezni živčevja**

Občasno se pojavljajo parestezije, disgevizija in motnje ravnovesja.

### **Očesne bolezni**

Redko zamegljen vid.

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

Redko tinitus.

### **Srčne bolezni**

Pri zaviralcih ACE v povezavi s hipotenzijo poročajo o posamičnih primerih tahikardije, palpitacij, aritmij, angine pectoris, srčnega infarkta.

### **Žilne bolezni**

Po uvedbi terapije ali povečanju odmerka se je pojavila huda hipotenzija. Ta se pojavlja zlasti pri določenih rizičnih skupinah (glejte »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«). Lahko se pojavijo simptomi, kot so: vrtoglavica, občutek oslabelosti, motnje vida, redkeje pa motnje zavesti (sinkopa).

Redko se pojavijo vročinski oblivi.

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

Redko so poročali o pojavu oteženega dihanja, sinusitisa, rinitisa, glositisa, bronhitisa in bronhospazma. Pri manjši podskupini bolnikov uporabo zaviralcev ACE povezujejo z nastankom angionevrotskega edema, ki zajema obraz ter tkiva ustne votline in žrela. V posameznih primerih je angionevrotski edem, ki je zajel zgornja dihalna, povzročil usodno zaporo dihalnih poti.

### **Bolezni prebavil**

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

V povezavi z uporabo zaviralcev ACE opisujejo posamezne primere pankreatitisa in ileusa.

Zelo redko se pojavi angioedem tankega črevesa.

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

V povezavi z uporabo zaviralcev ACE opisujejo posamezne primere holestatskega ikterusa in hepatitisa.

### **Bolezni kože in podkožja**

Občasno se lahko pojavijo alergijske in preobčutljivostne reakcije, kot so srbečica, urtikarija, eritem različnih oblik, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, luskavici podobne

eflorescence in alopecija. Te lahko spremljajo vročina, bolečine v mišicah in sklepih, eozinofilija in/ali povišan titer ANA.

Redko se pojavi hiperhidroza.

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

Občasno se lahko pojavijo bolečine v mišicah.

#### **Bolezni sečil**

Lahko pride do pojava ali poslabšanja okvare ledvic. Poročajo o akutni odpovedi ledvic (glejte »Posebna opozorila in previdnostni ukrepi«).

Redko se pojavijo motnje v uriniranju.

#### **Motnje reprodukcije in dojk**

Redko erektilna disfunkcija.

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

Zelo redko se pojavlja periferni edem in bolečine v prsih.

#### **Preiskave**

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

Pri nekaterih bolnikih poročajo o znižanih vrednostih hemoglobina, hematokrita, trombocitov in števila belih krvničk.

Poročajo tudi o povečanih vrednostih jetrnih encimov in bilirubina v serumu.

#### 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**

Znaki prevelikega odmerjanja so: huda hipotenzija, šok, stupor, bradikardija, elektrolitske motnje in odpoved ledvic.

Po zaužitju prevelikega odmerka mora biti bolnik pod skrbnim nadzorom, po možnosti na oddelku za intenzivno nego. Potrebno je pogosto merjenje serumskih elektrolitov in kreatinina. Terapevtski ukrepi so odvisni od narave in stopnje izraženosti 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 se morda odločiti za uporabo plazma ekspanderja in/ali zdravljenje z angiotenzinom II. Pri bradikardiji ali razširjenih vagalnih reakcijah je potrebno aplicirati atropin. Pomisliti je treba tudi na možnost uporabe vzpodbujevalnika srčnega utripa. Zaviralce ACE lahko odstranimo iz krvnega obtoka s pomočjo hemodialize. Izigibati se je treba uporabi visoko pretočnih poliakrilonitrilnih membran.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci angiotenzinske konvertaze, enokomponentna zdravila.  
oznaka ATC: C09AA15.

Ugodni učinek zdravila TENZOPRIL pri hipertenziji in akutnem srčnem infarktu gre pripisati predvsem zaviranju renin-angiotenzin aldosteronskega sistema. Zavrtje ACE (Ki argininske soli zofenoprilata v kunčjih pljučih je 0,4 nM) zniža angiotenzin II v plazmi, kar zmanjša vazopresorno delovanje in zmanjša izločanja aldosterona. Čeprav je navedeno zmanjšanje majhno, lahko pride do manjšega porasta koncentracij kalija v serumu obenem z izgubo natrija in tekočine. Prenehanje negativnega povratnega učinka angiotenzina II na izločanje renina ima za posledico povečano aktivnost plazemskega renina. Aktivnost plazemske ACE je zavrtja za 53,4% ali 74,4% v 24 urah po uporabi enkratnega odmerka 30 mg oziroma 60 mg kalcijevega zofenoprilata.

Inhibicija ACE povzroči povečano aktivnost lokalnega in sistemskega kalikrein-kininskega sistema, ki preko aktivacije prostaglandinskega sistema doprinese k periferni vazodilataciji. Možno je, da opisan mehanizem povzroči hipotenzivni učinek kalcijevega zofenoprilata in določene neželene učinke.

Pri bolnikih s hipertenzijo uporaba zdravila Tenzopril povzroči približno enak padec krvnega tlaka, merjenega v stoječem in ležečem položaju, brez povečanja srčne frekvence. Povprečen žilni upor se po jemanju zdravila Tenzopril lahko zmanjša.

Pri nekaterih bolnikih je za doseg optimalnega znižanja krvnega tlaka potrebno večtedensko zdravljenje. Med dolgotrajno terapijo se ohranjajo antihipertenzivni učinki. Ob nenadni ukinitvi terapije ni bilo opaziti hitrega porasta krvnega tlaka. Zaenkrat ni podatkov o vplivu zdravila TENZOPRIL na obolevnost in umrljivost bolnikov s hipertenzijo.

Čeprav je bil antihipertenzivni učinek ugotovljen pri vseh v raziskavo vključenih rasah, je za temnopolte bolnike s hipertenzijo (običajno je to populacija z nizkimi vrednostmi renina) v primerjavi z ne-temnopoltnimi bolniki značilen manjši povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE. Ob dodajanju diuretika ta razlika izgine.

Klinični učinek uporabe zdravila TENZOPRIL kmalu po srčnem infarktu je lahko povezan s številnimi dejavniki, npr. z zmanjšanjem angiotenzina II v plazmi (kar omeji preoblikovanje prekata, ki lahko pri bolnikih z infarktom neugodno vpliva na prognozo quoad vitam) in povečanjem plazemskih/tkivnih koncentracij vazodilatacijskih snovi (prostaglandinsko-kininski sistem).

V s placebom nadzorovano klinično raziskavo je bilo vključenih 1.556 bolnikov z infarktom sprednjega dela miokarda, ki niso prejeli trombolitične terapije. Zdravljenje se je začelo v 24 urah (po infarktu) in se je nadaljevalo skozi 6 tednov. Incidenca primarne kombinirane končne točke (hudega srčnega popuščanja in/ali smrt v 6 tednih) je bila pri bolnikih zdravljenih z zofenoprilom nižja (zofenopril 7,1%, placebo 10,6%). Po enem letu je bilo preživetje v skupini bolnikov z zdravilom TENZOPRIL boljše.

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistami 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 opazili 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 obojim. 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.

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

Kalcijev zofenoprilat je predzdravilo; aktivni zaviralec je namreč spojina s prosto sulfhidrilno skupino, zofenoprilat, ki nastane s tio-estrsko hidrolizo.

### Absorpcija:

Zofenopril se po peroralni poti hitro in popolno absorbira in se skoraj v celoti konvertira v zofenoprilat, ki doseže najvišje koncentracije v krvi 1,5 h po peroralni aplikaciji odmerka zdravila TENZOPRIL. Kinetika posamičnega odmerka je v odmernem razponu od 10-80 mg kalcijevega zofenoprilata linearna in po 3-tedenski uporabi od 15-60 mg kalcijevega zofenoprilata se ne pojavi kopičenje. Prisotnost hrane v prebavnem traktu zmanjša hitrost ne pa tudi obsega absorpcije in AUC zofenoprilata so na tešče in na poln želodec skoraj enake.

### Porazdelitev:

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

### Biotransformacija:

V človeškem urinu so po aplikaciji odmerka z radioaktivnim markerjem označenega kalcijevega zofenoprilata 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 tiolske skupine (8%). Razpolovna doba izločanja zofenoprilata je 5,5 h, celotni očistek iz telesa po peroralni aplikaciji kalcijevega zofenoprilata pa znaša 1300 ml/min.

### Izločanje:

Radioaktivno označeni zofenoprilat se po intravenozni aplikaciji izloči v urinu (76%) in blatu (16%), medtem ko se po peroralni aplikaciji radioaktivno označenega kalcijevega zofenoprilata 69% in 26% radioaktivnosti pojavi v urinu in blatu, kar kaže na dvojno pot izločanja (ledvice in jetra).

## Farmakokinetika v posebni skupini

### *Farmakokinetika pri starejših:*

Kadar je delovanje ledvic normalno, ni pri starejših bolnikih potrebno nikakršno prilagajanje odmerka.

### *Farmakokinetika pri prizadetem delovanju ledvic:*

Na osnovi primerjave ključnih farmakokinetičnih parametrov zofenoprilata izmerjenih po peroralni aplikaciji radioaktivno označenega kalcijevega zofenoprilata, se pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina > 45 ml/min (0,75 ml/s) in <90 ml/min (1,5 ml/s)) zofenoprilat izloči iz telesa z enako hitrostjo kot pri zdravih osebah (očistek kreatinina > 90 ml/min (1,5 ml/s)).

Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (7-44 ml/min (0,12 – 0,73 ml/s)) je hitrost izločanja omejena na 50% od normalne. To kaže da morajo ti bolniki dobivati polovico običajnega začetnega odmerka zdravila TENZOPRIL.

Pri bolnikih s končnim stadijem obolenja, ki se zdravijo z dializo in peritonealno dializo, je hitrost izločanja zmanjšana na 25% od normalne. To kaže da morajo ti bolniki dobivati četrtino običajnega začetnega odmerka zdravila TENZOPRIL.

### *Farmakokinetika pri prizadetem delovanju jeter:*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter, ki so prejeli en sam odmerek radioaktivno označenega kalcijevega zofenoprilata, so bile vrednosti zofenoprilata C<sub>max</sub> in T<sub>max</sub> 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 zdravila Tenzopril pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter polovico tistega, ki velja za bolnike z normalnim delovanjem jeter.

Ni na razpolago farmakokinetičnih podatkov za zofenopril in zofenoprilat pri bolnikih s hudo okvaro jeter, zato je zofenopril pri teh bolnikih kontraindiciran.

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

V raziskavah toksičnosti z večkratnimi peroralnimi odmerki pri treh vrstah sesalcev je bila večina sopojevov takih, kot jih navajajo običajno v zvezi z zaviralci ACE. Te spremembe so vključevale zmanjšanje števila eritrocitov, povišanje sečninskega dušika v serumu, zmanjšanje srčne mase in hiperplazijo juksta glomerularnih celic, ki so se pojavljale pri odmerkih, ki so bili mnogo večji od maksimalnih priporočenih odmerkov pri človeku. V raziskavah toksičnosti z večkratnimi peroralnimi odmerki pri psih, se je pri visokih odmerkih pojavila za vrsto specifična imunološko pogojena krvna diskrazija.

V enoletni raziskavi toksičnosti z večkratnimi peroralnimi odmerki pri opicah niso opazili značilnih sprememb v aktivnosti encima citokroma P450.

V raziskavah reproduktivne toksičnosti je zofenopril povzročil od odmerka odvisno zaostajanje plodove rasti, kot tudi nefrotoksičnost in zmanjšanje postnatalne viabilnosti v generaciji F1 pri odmerkih 90 mg/kg in 270 mg/kg. Zdravljenje z zofenoprilom med nosečnostjo je pri podganah povzročilo fetalno in razvojno toksičnost pri potomstvu, kot tudi embryo- in fetotoksičnost pri kuncih, vendar le pri odmerkih, ki so bili toksični za mater.

Raziskave genotoksičnosti so pokazale, da zofenopril ni mutagen ali klastogen.

Raziskave kancerogenosti pri miših in podganah niso dokazale karcinogenosti. Povečana incidenca testikularne atrofije, katere klinični pomen pa ni znan, je bila ugotovljena le v raziskavi na miših

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

Jedro:

mikrokristalna celuloza (E 460),  
laktoza monohidrat,  
premreženi natrijev karmelozat (E 468),  
magnezijev stearat (E 470b),  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E 551).

Obloga:

Hipromeloza (E 464),  
titanov dioksid (E171),  
makrogol 400,  
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**

PVDC/PVC/aluminijski pretisni omot:

TENZOPRIL 7,5 mg po 7, 14, 28 filmsko obloženih tablet

TENZOPRIL 30 mg po 7, 14, 28, 90 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Ni posebnih zahtev.

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

Menarini International O.L.S.A.

1, Avenue de la Gare, L-1611 Luksemburg, Luksemburg

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/04/01512/001-007

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

Datum prve odobritve: 09.04.2004

Datum zadnjega podaljšanja: 01.04.2010

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

16. 10. 2019