

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1 IME ZDRAVILA

Tritazide 2,5 mg/12,5 mg tablete

Tritazide 5 mg/25 mg tablete

## 2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Ena tableta vsebuje 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3 FARMACEVTSKA OBLIKA

2,5 mg/12,5 mg tableta

Bela do skoraj bela tableta podolgovate oblike velikosti 8 x 4,4 mm z razdelilno zarezo in vrezano oznako HNV in logotipom podjetja na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

5 mg/25 mg tableta

Bela do skoraj bela tableta podolgovate oblike velikosti 10 x 5,6 mm z razdelilno zarezo in vrezano oznako HNW in logotipom podjetja na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

## 4 KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hipertenzije.

Ta kombinacija fiksnih odmerkov je indicirana pri bolnikih, ki krvnega tlaka nimajo ustrezno urejenega samo z ramiprilom ali samo s hidroklorotiazidom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

*Zdravilo Tritazide je priporočljivo jemati enkrat na dan, vsak dan ob istem času, po navadi zjutraj.*

Zdravilo Tritazide je mogoče vzeti pred obroki, med njimi ali po njih, ker uživanje hrane ne vpliva na biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Tritazide je treba zaužiti s tekočino. Zdravila se ne sme zgristi ali zdrobiti.

#### *Odrasli*

Odmerek je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na njegove značilnosti (glejte poglavje 4.4) in urejenost krvnega tlaka. Uporaba fiksne kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida je po navadi priporočljiva po titriranju odmerjanja z eno od posameznih sestavin.

Zdravljenje z zdravilom Tritazide je treba začeti z najmanjšim odmerkom, ki je na voljo. Če je treba, je mogoče odmerek postopoma povečevati, da se doseže ciljni krvni tlak; največji dovoljeni odmerek je 10 mg ramiprila in 25 hidroklorotiazida na dan.

## *Posebne populacije*

### *Bolniki, ki dobivajo diuretike*

Bolnikom, ki sočasno dobivajo diuretike, se lahko po uvedbi tega zdravila pojavi hipotenzija, zato je potrebna previdnost. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Tritazide je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka diuretika ali prenehanju njegove uporabe.

Če prekinitvev ni mogoča, je zdravljenje priporočljivo začeti z najmanjšim možnim odmerkom ramiprila (1,25 mg na dan) v prosti kombinaciji. Nato je priporočljivo zamenjavo izvesti z začetnim dnevnim odmerkom, ki ni večji od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidroklorotiazida.

### *Bolniki z okvaro ledvic*

Zdravilo Tritazide je zaradi hidroklorotiazida kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic lahko potrebujejo manjše odmerke zdravila Tritazide. Bolniki z očistkom kreatinina med 30 in 60 ml/min smejo dobiti le najmanjši odmerek kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida, in sicer po uporabi samega ramiprila. Največji dovoljeni odmerek je 5 mg ramiprila in 25 mg hidroklorotiazida na dan.

### *Bolniki z okvaro jeter*

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter je treba zdravljenje z zdravilom Tritazide uvesti pod natančnim zdravniškim nadzorom; največji dnevni odmerek za takšne bolnike je 2,5 mg ramiprila in 12,5 mg hidroklorotiazida.

Zdravilo Tritazide je kontraindicirano v primeru hude okvare jeter (glejte poglavje 4.3).

### *Starejši*

Začetni odmerek mora biti manjši, nadaljnja titracija pa bolj postopna, ker obstaja večja možnost neželenih učinkov, zlasti pri zelo starih in slabotnih bolnikih.

### *Pediatrična populacija*

Zdravilo Tritazide ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih do 18. leta starosti, ker o njegovi varnosti in učinkovitosti v tej skupini ni dovolj podatkov.

## Način uporabe

Peroralna uporaba.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali kateri koli zaviralec ACE (angiotenzinske konvertaze), hidroklorotiazid, druge tiazidne diuretike, sulfonamide ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Anamneza angioedema (hereditarnega, idiopatičnega ali angioedema zaradi zaviralcev ACE ali AIIRA v preteklosti).
- Sočasna uporaba s sakubitrilom/valsartanom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Zunajtelesna zdravljenja, ki povzročijo stik krvi z negativno nabitimi površinami (glejte poglavje 4.5).
- Pomembna obojestranska stenoza ledvičnih arterij ali stenoza ledvične arterije edine delujoče ledvice.
- 2. in 3. trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- Dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Huda okvara delovanja ledvic z očistkom kreatinina pod 30 ml/min pri nedializiranih bolnikih.
- Klinično pomembne elektrolitske motnje, ki se lahko poslabšajo po zdravljenju z zdravilom Tritazide (glejte poglavje 4.4).
- Hudo okvarjeno delovanje jeter.
- Hepatična encefalopatija.

- Sočasna uporaba zdravila Tritazide in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana 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

##### Posebne populacije

- *Nosečnost*: Med nosečnostjo se ne sme uvesti zaviralcev ACE, kakršen je ramipril, ali antagonistov receptorjev angiotenzina II (AIIRA). Če nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA ni nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Zdravljenje z zaviralci ACE/AIIRA je treba prekiniti takoj po ugotovitvi nosečnosti in uvesti drugo zdravljenje, če je primerno (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
- *Bolniki s posebnim tveganjem za hipotenzijo*

##### *- Bolniki z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron*

Pri bolnikih z močno aktiviranim sistemom renin-angiotenzin-aldosteron obstaja tveganje akutnega, izrazitega padca krvnega tlaka in poslabšanja delovanja ledvic zaradi zavrtja ACE, zlasti če je zaviralec ACE ali sočasni diuretik uporabljen prvič ali prvič v večjem odmerku.

Pomembno aktivacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron je treba pričakovati npr. pri bolniki s:

- hudo hipertenzijo
- dekompenziranim kongestivnim srčnim popuščanjem
- hemodinamsko pomembno motnjo vtoka v levi prekat ali iztoka iz njega (npr. stenozo aortne ali mitralne zaklopke)
- z enostransko stenozo ledvične arterije in drugo funkcionalno ledvico
- s pomanjkanjem soli ali možnostjo za pomanjkanje soli (vključno z bolniki, ki dobivajo diuretike)
- cirozo jeter in/ali ascitesom
- velikimi operacijami ali med anestezijo z anestetiki, ki povzročijo hipotenzijo.

Praviloma je treba pred začetkom zdravljenja odpraviti dehidracijo, hipovolemijo ali pomanjkanje soli (vendar je treba pri bolnikih s srčnim popuščanjem ukrepe za odpravo teh motenj pazljivo pretehtati v primerjavi s tveganjem za volumsko preobremenitev).

##### *- Bolniki s tveganjem za ishemijo srca ali možganov v primeru akutne hipotenzije*

Med uvodnim obdobjem zdravljenja je potreben poseben zdravniški nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizem*

Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni zdravilo izbire za primarni hiperaldosteronizem. Če je kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida uporabljena pri bolniku s primarnim hiperaldosteronizmom, je treba natančno kontrolirati koncentracijo kalija v plazmi.

- *Starejši*

Glejte poglavje 4.2

- *Bolniki z boleznijo jeter*

Pri bolnikih z boleznijo jeter lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo.

##### Operacije

Če je mogoče, je treba zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze, kakršen je ramipril, prekiniti en dan pred operacijo.

##### Kontroliranje delovanja ledvic

Pred zdravljenjem in med njim je treba spremljati delovanje ledvic in odmerek ustrezno prilagoditi, zlasti v prvih tednih zdravljenja. Bolniki z okvaro ledvic potrebujejo posebej natančno spremljanje

(glejte poglavje 4.2). Obstaja tveganje za okvaro delovanja ledvic, zlasti pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ali po presaditvi ledvice ali z renovaskularno boleznijo, vključno z bolniki, ki imajo hemodinamsko pomembno enostransko stenozo ledvične arterije.

#### Okvara ledvic

Pri bolnikih z boleznijo ledvic lahko tiazidi sprožijo uremijo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic se lahko pojavijo kumulativni učinki zdravilne učinkovine. Če se pojavi napredujoča okvara ledvic (ki se kaže z naraščanjem nebeljakovinskega dušika), je treba zdravljenje znova natančno pretehtati. V poštev pride prenehanje zdravljenja z diuretikom (glejte poglavje 4.3).

#### Neravnovesje elektrolitov

V ustreznih presledkih je treba občasno kontrolirati elektrolite v serumu, tako kot pri vseh bolnikih, ki dobivajo diuretike. Tiazidi, vključno s hidroklorotiazidom, lahko povzročijo neravnovesje tekočine ali elektrolitov (hipokaliemijo, hiponatriemijo in hipokloremično alkalozo). Med uporabo tiazidnih diuretikov se sicer lahko pojavi hipokaliemija, vendar lahko sočasno zdravljenje z ramiprilom 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 tistih, ki sočasno dobivajo kortikosteroide ali ACTH (glejte poglavje 4.5). Prvo meritev koncentracije kalija v plazmi je treba opraviti prvi teden po začetku zdravljenja. Če se izkaže, da je koncentracija kalija nizka, jo je treba korigirati.

Pojavi se lahko dilucijska hiponatriemija. Zmanjšanje koncentracije natrija je lahko uvodoma asimptomatsko, zato so nujne redne kontrole. Kontrole morajo biti pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo.

Tiazidi povečajo izločanje magnezija v urin; posledica je lahko hipomagneziemija.

#### Spremljanje elektrolitov: Hiperkaliemija

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Tritazide, so zabeležili hiperkaliemijo. Med bolniki, ki jih ogroža hiperkaliemija, so tisti z insuficienco ledvic, starejši bolniki (> 70 let), bolniki z neurejeno sladkorno boleznijo, uporabniki kalijevih soli, diuretikov, ki ohranjajo kalij, in drugih zdravil, ki zvišujejo kalij v plazmi, in bolniki z motnjami, kakršne so npr. dehidracija, akutno srčno popuščanje, metabolična acidoza. Če presodite, da je sočasna uporaba naštetih zdravil primerna, so priporočljive redne kontrole kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

#### Spremljanje elektrolitov: Hiponatriemija

Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH, Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone) in poznejšo hiponatriemijo so opazili pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z ramiprilom. Priporočljivo je redno spremljanje vrednosti natrija v serumu pri starejših in drugih bolnikih s tveganjem za hiponatriemijo.

#### Hepatična encefalopatija

Pri bolnikih z boleznijo jeter lahko elektrolitske motnje zaradi zdravljenja z diuretiki, vključno s hidroklorotiazidom, povzročijo hepatično encefalopatijo. V primeru hepatične encefalopatije je treba zdravljenje takoj prekiniti.

#### Hiperkalciemija

Hidroklorotiazid stimulira reabsorpcijo kalcija v ledvicah in lahko povzroči hiperkalciemijo. Zmoti lahko preiskave delovanja obščitnic.

#### Angioedem

Med zdravljenjem z zaviralci ACE, vključno z ramiprilom, je bil opisan angioedem (glejte poglavje 4.8). Tveganje za angioedem (npr. otekanje zračnih poti ali jezika, z oteženim dihanjem ali brez) se lahko poveča pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo angioedem, kot so zaviralci mTOR (tarča rapamicina pri sesalcih) (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin ali zaviralci neprilizina (NEP) (kot npr. racekadotril). Kombinacija ramiprila s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za nastanek angioedema (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

V primeru angioedema je treba nehati uporabljati zdravilo Tritazide. Nemudoma je treba uvesti nujno zdravljenje. Bolnika je treba opazovati vsaj 12 do 24 ur in ga odpustiti šele po popolnem izginotju simptomov.

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci ACE, vključno z zdravilom Tritazide, je bil opisan intestinalni angioedem (glejte poglavje 4.8). Ti bolniki so imeli bolečine v trebuhu (z navzeo in bruhanjem ali brez njiju). Simptomi intestinalnega angioedema so izginili po prenehanju uporabe zaviralca ACE.

#### Anafilaktične reakcije med desenzibilizacijo

Med zavrtjem ACE se verjetnost in izrazitost anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcij na strupe žuželk in druge alergene povečata. Pred desenzibilizacijo pride v poštev prehodno prenehanje uporabe zdravila Tritazide.

#### 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 Tritazide ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

Hidroklorotiazid se ne sme dajati bolnikom, pri katerih se je po zaužitju hidroklorotiazida že pojavil sindrom akutne dihalne stiske.

#### Nevtropenija/agranulocitoza

Redko so zabeležili nevtropenijo/agranulocitozo, opisana je bila tudi depresija kostnega mozga. Priporočljivo je kontrolirati belo krvno sliko, da bi odkrili morebitno levkopenijo. Pogostejše kontrole so priporočljive v uvodnem obdobju zdravljenja, pa tudi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic, sočasno kolagensko boleznijo (npr. eritematoznim lupusom ali sklerodermo) ter pri vseh bolnikih, zdravljenih z zdravili, ki lahko spremenijo krvno sliko (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

#### Odstop žilnice, akutna miopija in glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamid hidroklorotiazid lahko povzroči preobčutljivostno reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Med simptomi so nenadno nastalo poslabšanje ostrine vida ali bolečina v očesu; praviloma se pojavijo v nekaj urah do nekaj tednih po uvedbi zdravila. Nezdravljen akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko povzroči trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je prenehanje uporabe hidroklorotiazida, čim je mogoče. Če ostane očesni tlak neobvladan, pride v poštev takojšnje konzervativno ali kirurško zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem je lahko anamneza alergije na sulfonamid ali penicilin.

#### Etnične razlike

Zaviralci ACE angioedem pogosteje povzročijo pri bolnikih-črncih kot nečrncih.

Tako kot drugi zaviralci ACE lahko tudi ramipril manj učinkovito zniža krvni tlak pri bolnikih-črncih kot nečrncih, morda zaradi večje prevalence hipertenzije z majhno koncentracijo renina pri črni hipertenzivni populaciji.

#### Športniki

Hidroklorotiazid lahko povzroči pozitiven rezultat analize na protidopinškem testu.

#### Presnovni in endokrini učinki

Zdravljenje s tiazidi lahko poslabša toleranco za glukozo. Pri sladkornih bolnikih utegne biti potrebna prilagoditev odmerkov insulina ali peroralnih antidiabetikov. Prikrita sladkorna bolezen lahko postane med zdravljenjem s tiazidi očitna.

Med zdravljenjem s tiazidnimi diuretiki je opisano zvišanje koncentracije holesterola in trigliceridov. Pri določenih bolnikih, ki dobivajo tiazide, se lahko pojavi hiperurikemija ali se razvije protin.

### Kašelj

Med uporabo zaviralcev ACE je opisan kašelj. Značilno je, da je ta kašelj neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi terapije. V diferencialni diagnostiki kašlja je treba upoštevati kašelj zaradi zaviralca ACE.

### Drugo

Preobčutljivostne reakcije se lahko pojavijo tako pri bolnikih z anamnezo alergije ali bronhialne astme kot pri bolnikih brez takšne anamneze. Opisano je možno poslabšanje ali aktiviranje sistemskega eritematoznega lupusa.

### 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.

### 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 ponovo premisliti o uporabi hidroklorotiazida pri bolnikih, ki so že preboleli nemelanomskega kožnega raka (glejte tudi poglavje 4.8).

### Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

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 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).

### Kontraindicirane kombinacije

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za nastanek angioedema (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Zdravljenje z ramiprilom se ne sme začeti prej kot 36 ur po zaužitju zadnjega odmerka sakubitrila/valsartana. Zdravljenje s sakubitrilom/valsartanom se ne sme začeti prej kot 36 ur po zaužitju zadnjega odmerka zdravila Tritazide.

Zunajtelesna zdravljenja, med katerimi pride kri v stik z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in

afereza lipoproteina majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba uporabiti drugačno vrsto dializne membrane ali drugo skupino antihipertenzivov.

### Opozorila za uporabo

*Kalijeve soli, heparin, diuretiki, ki ohranjajo kalij, in druga zdravila, ki zvišujejo kalij v plazmi, (vključno z antagonisti angiotenzina II, trimetoprimom in njegova fiksna kombinacija s sulfametoksazolom, takrolimusom, ciklosporinom):* Pojavi se lahko hiperkaliemija, zato je treba natančno kontrolirati kalij v serumu.

*Antihipertenzivna zdravila (npr. diuretiki) in druge snovi, ki lahko znižajo krvni tlak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetiki, akutno pitje alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulosin, terazosin):* Pričakovati je treba večje tveganje hipotenzije (glejte poglavje 4.2 za diuretike).

*Vazopresorski simpatikomimetiki in druge snovi (adrenalin), ki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek ramiprila:* Priporočljivo je nadziranje krvnega tlaka. Poleg tega lahko hidroklorotiazid zmanjša učinek vazopresorskih simpatikomimetikov.

*Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatiki in druge snovi lahko spremenijo krvno sliko.* Večja verjetnost hematoloških reakcij (glejte poglavje 4.4).

*Soli litija:* Zaviralci ACE lahko zmanjšajo izločanje litija, zato se lahko toksični učinki litija povečajo. Koncentracijo litija je treba kontrolirati. Sočasna uporaba tiazidnih diuretikov lahko poveča tveganje za toksične učinke litija in stopnjuje že tako večje tveganje za toksične učinke litija ob zaviralcih ACE. Kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida z litijem zato ni priporočljiva.

*Antidiabetična zdravila, vključno z insulinom:* Pojavi se lahko hipoglikemična reakcija. Hidroklorotiazid lahko oslabi učinek zdravil proti sladkorni bolezni. Zato je v uvodnem obdobju sočasne uporabe priporočljivo posebno natančno kontroliranje glukoze v krvi.

*Nesteroidna protivnetna zdravila in acetilsalicilna kislina:* Pričakovati je mogoče zmanjšanje antihipertenzivnega učinka zdravila Tritazide. Poleg tega lahko sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poveča tveganje poslabšanja delovanja ledvic in zvišanje kalija v krvi.

*Peroralni antikoagulansi:* Antikoagulantni učinek se lahko zaradi sočasne uporabe hidroklorotiazida zmanjša.

*Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velika količina likviricije, odvajala (v primeru dolgotrajne uporabe) ter druga zdravila, ki delujejo kaliuretično ali zmanjšujejo koncentracijo kalija v plazmi:* Večje tveganje hipokaliemije.

*Pripravki digitalisa, zdravilne učinkovine, ki podaljšujejo interval QT, in antiaritmiki:* Proaritmični toksični učinki se lahko v primeru elektrolitskih motenj (npr. hipokaliemije, hipomagneziemije) povečajo ali se zmanjša njihov antiaritmični učinek.

*Metildopa:* možna je hemoliza.

*Holestiramin in drugi enteralno uporabljeni ionski izmenjevalci:* Manjša absorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidne diuretike je treba vzeti vsaj eno uro pred temi zdravili ali od štiri do šest ur po teh zdravilih.

*Mišični relaksanti kurarinske vrste:* možno povečanje in podaljšanje relaksantnega učinka na mišice.

*Kalcijeve soli in zdravila, ki povečujejo koncentracijo kalcija v plazmi:* V primeru sočasne uporabe hidroklorotiazida je treba pričakovati povečanje koncentracija kalcija v serumu, zato je treba kalcij v serumu natančno kontrolirati.

*Karbamazepin:* Tveganje hiponatriemije zaradi aditivnega učinka hidroklorotiazida.

*Kontrastna sredstva, ki vsebujejo jod:* V primeru dehidracije zaradi diuretikov (vključno s hidroklorotiazidom) obstaja večje tveganje akutne okvare ledvic, zlasti med uporabo večje količine kontrastnih sredstev, ki vsebujejo jod.

*Penicilin:* Hidroklorotiazid se izloča v distalnem tubulu in zmanjša izločanje penicilina.

*Kinin :* Hidroklorotiazid zmanjša izločanje kinina.

*Heparin:* Možen je porast koncentracije kalija v serumu.

*Zaviralci mTOR ali vildagliptin:* Povečano tveganje za angioedem je možno pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, kot so zaviralci mTOR (npr. temsirolimus, everolimus, sirolimus) ali vildagliptin. Previdnost je potrebna na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

*Zaviralci neprilizina (NEP):* Pri sočasni uporabi zaviralcev ACE in zaviralca NEP (neprilizina) kot je racekadotril so poročali o povečanem tveganju za angioedem (glejte poglavje 4.4).

*Sakubitril/valsartan:* Sočasna uporaba zaviralcev ACE s sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana, saj poveča tveganje za angioedem.

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

##### Nosečnost

Zdravilo Tritazide ni priporočljivo v prvem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.4) in je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Epidemiološke ugotovitve o tveganju za teratogene učinke po izpostavljenosti zaviralcem ACE v prvem trimesečju nosečnosti niso dokončne, vendar majhnega povečanja tveganja ni mogoče izključiti. Če nadaljnje zdravljenje z zaviralcem ACE ni povsem nujno, je treba bolnice, ki načrtujejo nosečnost, prevesti na druga antihipertenzivna zdravila, katerih varnostne značilnosti med nosečnostjo so ugotovljene. Če se izkaže, da je bolnica zanosila, je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in uvesti drugo terapijo, če je primerno.

Znano je, da zaviralci ACE/antagonisti receptorjev angiotenzina II (AIIRA) v drugem in tretjem trimesečju pri človeku delujejo toksično na plod (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznena osifikacija lobanje) in novorojenčka (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte tudi poglavje 5.3, "Predklinični podatki o varnosti"). Če od drugega trimesečja nosečnosti naprej pride do izpostavljenosti zaviralcu ACE, je priporočljivo z ultrazvokom preveriti delovanje ledvic in lobanjo. Novorojenčke mater, ki so jemale zaviralce ACE, je treba natančno nadzirati glede hipotenzije, oligurije in hiperkaliemije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Hidroklorotiazid lahko med dolgotrajno izpostavljenostjo v tretjem trimesečju nosečnosti povzroči fetoplacentno ishemijo in tveganje za upočasnitev rasti. Poleg tega so ob izpostavljenosti blizu termina poroda poročali o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčkih. Hidroklorotiazid lahko zmanjša volumen plazme in krvni pretok skozi maternico in placentno.

##### Dojenje

Zdravilo Tritazide je kontraindicirano med obdobjem dojenja.

Ramipril in hidroklorotiazid se v materinem mleku izločata v tolikšni meri, da so med uporabo terapevtskih odmerkov ramiprila in hidroklorotiazida pri doječi ženski verjetni učinki na dojenčka. O uporabi ramiprila med obdobjem dojenja ni dovolj podatkov. Uporabiti je treba druga zdravila, katerih varnostne značilnosti med dojenjem so boljše ugotovljene. To še posebej velja pri dojenju



novorojenčkov ali nedonošenčkov. Hidroklorotiazid se pri človeku izloča v materinem mleku. Uporaba tiazidov pri doječih materah med obdobjem dojenja je bila povezana z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka. Pojavijo se lahko preobčutljivost na zdravilne učinkovine, izpeljane iz sulfonamidov, hipokaliemija in jedrni ikterus. Ker imata lahko obe zdravilni učinkovini resne neželene učinke na dojene otroke, se je treba odločiti, ali naj ženska prekine dojenje ali zdravljenje; pri tem je treba upoštevati pomen tega zdravljenja za mater.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nekateri neželeni učinki (npr. nekateri simptomi znižanega krvnega tlaka, kot sta omotica) lahko oslabijo zmožnost koncentracije in reagiranja in so torej nevarni v okoliščinah, v katerih so te zmožnosti posebej pomembne (npr. pri upravljanju vozil ali strojev).

To se lahko zgodi zlasti na začetku zdravljenja ali po prehodu z drugih zdravil. Več ur po prvem odmerku ali poznejših povečanjih odmerka ni priporočljivo, da bolnik vozi ali upravlja s stroji.

#### 4.8 Neželeni učinki

##### Povzetek varnostnega profila

Kar zadeva varnostne značilnosti, se med uporabo kombinacije ramiprila in hidroklorotiazida pojavljajo neželeni učinki, povezani s hipotenzijo in/ali pomanjkanjem tekočine zaradi večje diureze. Zdravilna učinkovina ramipril lahko povzroči trdovraten suh kašelj, zdravilna učinkovina hidroklorotiazid pa poslabšanje presnove glukoze, lipidov in sečne kisline. Zdravilni učinkovini imata nasprotujoč si učinek na kalij v plazmi. Med resnimi neželenimi učinki so angioedem ali anafilaktična reakcija, okvara ledvic ali jeter, pankreatitis, hude kožne reakcije in nevtropenija/agranulocitoza.

##### Tabelarni prikaz neželenih učinkov

Neželeni učinki so opredeljeni po naslednjem dogovoru: 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 ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Zelo redki	Ni znano
<u><i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i></u>				Nemelanomski kožni rak* (bazalnocelični karcinom in plaščatocelični 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).
<u><i>Bolezni krvi in limfatičnega</i></u>		zmanjšanje števila levkocitov,		odpoved kostnega mozga,

<u>sistema</u>		zmanjšanje števila eritrocitov, znižanje hemoglobina, hemolitična anemija, zmanjšanje števila trombocitov		nevtropenija, vključno z agranulocitozo, pancitopenija, eozinofilija hemokoncentracija zaradi pomanjkanja tekočine
<u>Bolezni imunskega sistema</u>				anafilaktične ali anafilaktoidne reakcije na ramipril ali anafilaktična reakcija na hidroklorotiazid, zvišanje protijedrnih protiteles
<u>Bolezni endokrinega sistema</u>				sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	neustrezna urejenost sladkorne bolezni, zmanjšanje tolerance za glukozo, zvišanje glukoze v krvi, zvišanje sečne kisline v krvi, poslabšanje protina, zvišanje holesterola in/ali trigliceridov v krvi zaradi hidroklorotiazida	anoreksija, zmanjšanje teka  znižanje kalija v krvi, žeja zaradi hidroklorotiazida	zvišanje kalija v krvi zaradi ramiprila	znižanje natrija v krvi  glikozurija, metabolična alkalozna, hipokloremija, hipomagneziemija, hiperkalciemija, dehidracija zaradi hidroklorotiazida
<u>Psihiatrične motnje</u>		depresivno razpoloženje, apatija, anksioznost, živčnost, motnje spanja, vključno z zaspanostjo		stanje zmedenosti, nemir, motnje pozornosti
<u>Bolezni živčevja</u>	glavobol, omotica	vrtočlavica, parestezije, tremor, motnja ravnotežja, pekoč občutek, dizgevizija, agevizija		cerebralna ishemija, vključno z ishemično možgansko kapjo in tranzitorno ishemično atako, okvara psihomotoričnih sposobnosti, parozmija
<u>Očesne bolezni</u>		motnja vida,		ksantopsija, manjše

		vklučno z zamegljenim vidom, konjunktivitis		solzenje zaradi hidroklorotiazida, odstop žilnice, sekundarni akutni glavkom z zaprtim zakotjem in/ali akutna miopija zaradi hidroklorotiazida
<u>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</u>		tinitus		okvara sluha
<u>Srčne bolezni</u>		ishemija miokarda, vključno z angino pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edemi		miokardni infarkt
<u>Žilne bolezni</u>		hipotenzija, ortostatska hipotenzija, sinkopa, zardevanje		tromboza ob hudem pomanjkanju tekočine, žilna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov pojav, vaskulitis
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	neproductiven dražec kašelj, bronhitis	sinuzitis, dispneja, zamašenost nosu	sindrom akutne dihalne stiske (ARDS) (glejte poglavje 4.4)	bronhospazem, vključno s poslabšanjem astme, alergijski alveolitis, nekardiogeni pljučni edem zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni prebavil</u>		vnetje prebavil, prebavne motnje, nelagodje v trebuhu, dispepsija, gastritis, navzea, zaprtje  gingivitis zaradi hidroklorotiazida	bruhanje, aftozni stomatitis, glositis, driska, bolečine v zgornjem delu trebuha, suha usta	pankreatitis (zelo izjemoma so bili ob zaviralcih ACE opisani primeri s smrtnim izidom), zvišanje pankreatičnih encimov, angioedem tankega črevesa  sialoadenitis zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>		holestatski ali citolitični hepatitis (izjemoma s smrtnim izidom), zvišanje jetrnih encimov in/ali konjugiranega bilirubina		akutna odpoved jeter, holestatska zlatenica, okvara jetrnih celic

		kalkulozni holecistitis zaradi hidroklorotiazida		
<u>Bolezni kože in podkožja</u>		angioedem: zelo izjemoma se lahko zožitev dihal zaradi angioedema konča s smrtjo, psoriaziformni dermatitis, hiperhidroza, izpuščaj, zlasti makulo-papulozen, srbenje, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, poslabšanje psoriaze, eksfoliativni dermatitis, fotosenzibilnostna reakcija, oniholiza, pemfigoiden ali lihenoiden eksantem ali enantem, urtikarija  Sistemske eritematozni lupus zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</u>		mialgija		artralgija, spazmi mišic  šibkost mišic, mišično-skeletalna togost, tetanija zaradi hidroklorotiazida
<u>Bolezni sečil</u>		okvara ledvic, vključno z akutno odpovedjo ledvic, večje izločanje urina, zvišanje sečnine v krvi, zvišanje kreatinina v krvi		poslabšanje obstoječe proteinurije  intersticijski nefritis zaradi hidroklorotiazida
<u>Motnje reprodukcije in dojk</u>		Prehodna erektilna disfunkcija		manjši libido, ginekomastija
<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	utrujenost, astenija	bolečina v prsih, pireksija		

#### 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  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

##### Simptomi

Med simptomi prevelikega odmerjanja zaviralcev ACE so lahko čezmerna periferna vazodilatacija (z izrazito hipotenzijo, šokom), bradikardija, elektrolitske motnje, odpoved ledvic, motnje srčnega ritma, okvare zavesti, vključno s komo, cerebralne konvulzije, pareze in paralitični ileus. Pri predisponiranih bolnikih (npr. tistih s hiperplazijo prostate) lahko preveliko odmerjanje hidroklorotiazida izzove akuten zastoj urina.

##### Ukrepanje

Bolnika je treba natančno nadzirati; zdravljenje mora biti simptomatsko in podporno. Med priporočljivimi ukrepi so primarna detoksifikacija (izpiranje želodca, uporaba adsorbensov) in ukrepi za obnovitev hemodinamske stabilnosti, vključno z uporabo adrenergičnih agonistov alfa 1 ali angiotenzina II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, se s hemodializo slabo odstrani iz splošnega obtoka.

## **5 FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci angiotenzinske konvertaze in diuretiki, ramipril in diuretiki.  
Oznaka ATC: C09BA05

#### Mehanizem delovanja

##### Ramipril

Ramiprilat, aktivni presnovek ramiprila, zavira encim dipeptidilkarboksipeptidazo I (sinonima: angiotenzinska konvertaza, kininaza II). Ta encim v plazmi in tkivih katalizira pretvorbo angiotenzina I v aktivno vazokonstriksijsko snov angiotenzin II ter razgradnjo vazodilatatorja bradikinina. Zmanjšano nastajanje angiotenzina II in zavrtje razgradnje bradikinina povzročita vazodilatacijo.

Ker angiotenzin II stimulira tudi sproščanje aldosterona, ramiprilat zmanjša sproščanje aldosterona. Povprečni odziv na monoterapijo z zaviralci ACE je bil manjši pri črnih (osebah afro-karibskega porekla) hipertenzivnih bolnikih (po navadi nizkoreninska hipertenzivna populacija) kot pri bolnikih nečrncih.

##### Hidroklorotiazid

Hidroklorotiazid je tiaziden diuretik. Mehanizem antihipertenzivnega delovanja tiazidnih diuretikov ni povsem znan. Inhibira reabsorpcijo natrija in klorida v distalnih tubulih. Povečano ledvično izločanje teh ionov spremlja povečano izločanje urina (zaradi osmotske vezave vode). Izločanje kalija in magnezija se poveča, izločanje sečne kisline pa se zmanjša. Možni mehanizmi antihipertenzivnega delovanja hidroklorotiazida bi lahko bili: spremenjeno ravnovesje natrija, zmanjšanje volumna zunajcelične vode in plazme, spremembe žilne upornosti v ledvicah ali zmanjšan odziv na noradrenalin in angiotenzin II.

## Farmakodinamični učinki

### Ramipril

Uporaba ramiprila izrazito zmanjša periferni arterijski upor. Praviloma ni klinično pomembnih sprememb ledvičnega pretoka plazme in hitrosti glomerularne filtracije. Uporaba ramiprila pri bolnikih s hipertenzijo zniža krvni tlak v leže in stoje, brez kompenzacijskega povečanja srčne frekvenca.

Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka se pri večini bolnikov pojavi približno 1 do 2 uri po peroralni uporabi. Največji učinek posamičnega odmerka je po navadi dosežen v 3 do 6 urah po peroralni uporabi. Antihipertenzivni učinek posamičnega odmerka po navadi traja 24 ur.

Največji antihipertenzivni učinek trajnega zdravljenja z ramiprilom je praviloma opazen po 3 do 4 tednih. Ugotovljeno je, da se antihipertenzivni učinek ohrani med dolgotrajnim zdravljenjem, ki traja 2 leti.

Nenadna prekinitev ramiprila ne povzroči hitrega in čezmernega preobratnega zvišanja krvnega tlaka.

### Hidroklorotiazid

S hidroklorotiazidom se začetek diureze pojavi po 2 urah, učinek je največji po približno 4 urah, delovanje pa traja približno 6 do 12 ur.

Začetek antihipertenzivnega delovanja se pojavi po 3 do 4 dneh in lahko traja do en teden po prekinitvi zdravljenja.

Učinek na znižanje krvnega tlaka spremlja rahlo povečanje filtracijske frakcije, ledvične žilne upornosti in aktivnosti renina v plazmi.

## Klinična učinkovitost in varnost

### Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida

V kliničnih preskušanjih je kombinacija znižala krvni tlak bolj kot vsako od obeh zdravil posamezno. Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazid do neke mere odpravlja izgubljanje kalija, ki spremlja tiazidne diuretike – verjetno zaradi blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika povzroči sinergističen učinek in tudi zmanjša tveganje hipokaliemije, ki jo povzroči diuretik sam.

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

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom 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 opažali 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. Tudi resni interesantni neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši 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

### Ramipril

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi se ramipril hitro absorbira iz prebavil: največjo koncentracijo v plazmi doseže v eni uri. Na podlagi pojavljanja v urinu je delež absorpcije vsaj 56 %. Prisotnost hrane v prebavilih nanj ne vpliva bistveno. Biološka uporabnost aktivnega presnovka ramiprilata je po peroralni uporabi 2,5 mg in 5 mg ramiprila 45 %.

Največja koncentracija ramiprilata, edinega aktivnega presnovka ramiprila, v plazmi je dosežena od 2 do 4 ure po zaužitju ramiprila. Po uporabi običajnih odmerkov in odmerjanju enkrat na dan doseže ramiprilat koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi približno četrti dan zdravljenja z ramiprilom.

#### Porazdelitev

Vezava ramiprila na beljakovine v serumu je približno 73 % in ramiprilata približno 56 %.

#### Biotransformacija

Ramipril se skoraj povsem presnovi v ramiprilat ter v diketopiperazinski ester, diketopiperazinsko kislino in glukuronida ramiprila in ramiprilata.

#### Izločanje

Izločanje presnovkov je predvsem skozi ledvice. Koncentracija ramiprilata v plazmi se zmanjšuje v več fazah. Zaradi močne, saturabilne vezave na ACE in počasne disociacije z encima ima ramiprilat podaljšano terminalno eliminacijsko fazo pri zelo majhni koncentraciji v plazmi. Efektivni razpolovni čas koncentracije ramiprilata po večkratni uporabi ramiprila enkrat na dan je pri odmerkih od 5 do 10 mg ramiprila od 13 do 17 ur, pri manjših odmerkih (od 1,25 do 2,5 mg) pa je daljši. Razlika je povezana s saturabilno kapaciteto encima za vezavo ramiprilata. Posamičen peroralen odmerek ramiprila je povzročil nemerljivo koncentracija ramiprila in njegovih presnovkov v materinem mleku. Toda učinek večkratnih odmerkov ni znan.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2).

Ledvično izločanje ramiprilata je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek ramiprilata je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija ramiprilata v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je presnova ramiprila v ramiprilat upočasnjena zaradi manjše aktivnosti jetrnih esteraz in koncentracija ramiprila v plazmi teh bolnikov je povečana. Vendar se največja koncentracija ramiprilata pri teh bolnikih ne razlikuje od tiste pri osebah z normalnim delovanjem jeter.

## Hidroklorotiazid

### Absorpcija

Po peroralni uporabi se približno 70 % hidroklorotiazida absorbira iz prebavil. Največjo koncentracijo v plazmi doseže hidroklorotiazid v 1,5 do 5 urah.

### Porazdelitev

Vezava hidroklorotiazida na beljakovine v plazmi je 40 %.

### Biotransformacija

Presnova hidroklorotiazida v jetrih je zanemarljiva.

### Izločanje

Hidroklorotiazid se skoraj popolnoma (> 95 %) odstrani v nespremenjeni obliki skozi ledvice. V 24 urah se izloči od 50 do 70 % posamičnega peroralnega odmerka. Eliminacijski razpolovni čas je od 5 do 6 ur.

Bolniki z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2)

Ledvično izločanje hidroklorotiazida je zmanjšano pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic in ledvični očistek hidroklorotiazida je sorazmeren očistku kreatinina. Posledica je večja koncentracija hidroklorotiazida v plazmi, ki se zmanjšuje počasneje kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Bolniki z okvaro jeter (glejte poglavje 4.2)

Pri bolnikih s cirozo jeter se farmakokinetika hidroklorotiazida ni bistveno spremenila.

Farmakokinetika hidroklorotiazida ni raziskana pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

### Ramipril in hidroklorotiazid

Sočasna uporaba ramiprila in hidroklorotiazida ne vpliva na njuno biološko uporabnost. Kombinirano zdravilo lahko obravnavamo kot bioekvivalentno zdraviloma, ki vsebujeta posamezni sestavini.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Pri podganah in miših kombinacija ramiprila in hidroklorotiazida ni imela akutnih toksičnih učinkov do 10.000 mg/kg. S študijami uporabe ponavljajočih se odmerkov pri podganah in opicah so odkrili le motnje v ravnovesju elektrolitov.

Študij mutagenosti in kancerogenosti kombinacije obeh učinkovin niso bile izvedene, ker študije posameznih učinkovin niso odkrile tveganja.

Študije vplivov na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so pokazale, da je kombinacija nekoliko bolj toksična kot vsaka sestavina zase, vendar nobena teh študij ni pokazala, da bi imela kombinacija teratogen učinek.

## **6 FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*2,5 mg/12,5 mg tablete*

hipromeloza

predgelirani koruzni škrob

mikrokristalna celuloza

natrijev stearilfumarat.

*5 mg/25 mg tablete*

hipromeloza

predgelirani koruzni škrob

mikrokristalna celuloza



natrijev stearilfumarat.

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

2,5 mg/12,5 mg: pakiranja po 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 60, 98, 99, 100, 300, 320 tablet v PVC/Alu pretisnih omotih

5 mg/25 mg: pakiranja po 10, 14, 18, 20, 28, 30, 45, 50, 56, 98, 99, 100, 300, 320 tablet v PVC/Alu pretisnih omotih

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Sanofi-Aventis Groupe  
54 rue La Boétie  
75008 Paris  
Francija

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

H/02/01571/001-029

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

Datum prve odobritve: 24. 4. 2002

Datum zadnjega podaljšanja: 8. 3. 2017

## **10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

31. 1. 2022