

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA O LIJEKU

### 1. NAZIV LIJEKA

Tritazide 2.5 mg/12.5 mg tablete

Tritazide 5 mg/25 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Tritazide 2.5 mg/12.5 mg tablete

Svaka tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidrohloriazida.

Tritazide 5 mg/25 mg tablete

Svaka tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjeti sekciju 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

Tablete 2,5 mg/12,5 mg

Bijele do skoro bijele ovalne tablete sa diobenom crtom i utisnutom oznakom "HNV i logom kompanije" sa obje strane. Tableta se može razdijeliti na dvije jednake polovice.

Tablete 5 mg/25 mg

Bijele do skoro bijele ovalne tablete sa diobenom crtom, sa utisnutom oznakom HNW i logom kompanije sa obje strane. Tableta se može razdijeliti na dvije jednake polovice.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Tretman hipertenzije.

Ova fiksna kombinacija indicirana je u pacijenata čiji se krvni pritisak adekvatno ne kontrolira monoterapijom ramiprila ili hidrohloriazida.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Preporučuje se Tritazide uzeti jednom dnevno, svaki dan u isto vrijeme, obično ujutro.

Tritazide se može uzeti prije, za vrijeme ili nakon obroka, zato što hrana ne utiče na njegovu bioraspoloživost (vidjeti sekciju 5.2).

Tritazide tablete treba progutati cijele, sa nešto tekućine. Tablete se ne smiju žvakati ili drobiti.

##### *Odrasli*

Dozu je potrebno individualizirati u skladu sa profilom pacijenta (vidjeti sekciju 4.4) i kontrolom krvnog pritiska. Primjena fiksne kombinacije ramiprila i hidrohloriazida obično se preporučuje nakon što je izvršena titracija doze sa jednom od pojedinačnih komponenti.

Primjenu Tritazide-a treba započeti sa najnižom raspoloživom dozom. Ako je neophodno doza se može povećavati dok se ne postigne ciljani krvni pritisak; maksimalno dozvoljena dnevna doza je 10 mg ramiprila i 25 mg hidrohloriazida.

##### *Posebne populacije*

##### *Pacijenti liječeni diureticima*

Preporučuje se oprez u pacijenata koji se istovremeno liječe sa diureticima s obzirom da se nakon početka liječenja može pojaviti hipotenzija. Prije početka liječenja Tritazide-om treba razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid liječenja diureticima.

Ukoliko prekid liječenja nije moguć, preporučuje se da se liječenje započne s najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Nakon toga, preporučuje se promjena na inicijalnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila/12,5 mg hidrohlorotiazida.

#### *Pacijenti sa renalnim poremećajem*

Tritazide je kontraindiciran u ozbiljnih renalnih poremećaja zbog hidrohlorotiazida (klirens kreatinina < 30 ml/min) (vidjeti sekciju 4.3).

U pacijenata sa narušenom renalnom funkcijom može biti potrebno smanjiti dozu Tritazide-a. Pacijenti s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju se liječiti samo sa najmanjim dozama fiksne kombinacije ramiprila i hidrohlorotiazida nakon monoterapije ramiprilom. Najveća dozvoljena dnevna doza iznosi 5 mg ramiprila i 25 mg hidrohlorotiazida.

#### *Pacijenti sa hepatičnim poremećajem*

U pacijenata sa blagim do umjerenim hepatičnim poremećajem, liječenje sa Tritazide-om treba započeti samo uz strogi medicinski nadzor, a najveće dozvoljene dnevne doze iznose 2.5 mg ramiprila i 12.5 mg hidrohlorotiazida.

Tritazide je kontraindiciran u ozbiljnom hepatičnom poremećaju (vidjeti sekciju 4.3).

#### *Starije osobe*

Početna doza bi trebala biti niža i postepeno titrirana zato što postoji viša mogućnost od neželjenih efekata posebno u veoma starih i slabašnih pacijenata.

#### *Pedijatrijska populacija*

Tritazide se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata ispod 18 godina zbog nedovoljno raspoloživih podataka o sigurnosti i efikasnosti.

#### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na neki drugi ACE inhibitor (Angitenzin Konvertirajući Enzim), hidrohlorotiazid, neki drugi tiazidni diuretik, sulfonamide ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u sekciji 6.1
- Historija angioedema (hereditarni, idiopatski ili angioedem uzrokovan prethodnom primjenom ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II)
- Istovremena upotreba sa sakubitril/valsartan terapijom (vidjeti sekcije 4.4. i 4.5.)
- Vantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt sa negativno nabijenim površinama (vidjeti sekciju 4.5)
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jedinom funkcionalnom bubregu (vidjeti sekciju 4.4 i 4.6)
- Drugi i treći trimestar trudnoće (vidjeti sekciju 4.4 i 4.6)
- Dojenje (vidjeti sekciju 4.6)
- Ozbiljan poremećaj renalne funkcije sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min u pacijenata koji nisu na dijalizi
- Klinički značajan poremećaj elektrolita koji se može pogoršati nakon uzimanja Tritazide-a (vidjeti sekciju 4.4)
- Ozbiljni poremećaj funkcije jetre
- Hepatična encefalopatija
- Istovremena primjena sa lijekovima koji sadrže aliskiren je kontraindicirana u pacijenata sa diabetes mellitus-om ili poremećajem bubrežne funkcije (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (vidjeti sekciju 4.5 i 5.1).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza**

## Posebne populacije

- *Trudnoća:* Tokom trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril, niti antagonistima receptora angiotenzina II (AllRA). Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđeni profil sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima/antagonistima receptora angiotenzina II te treba, ako je prikladno, započeti sa alternativnom terapijom (vidjeti sekciju 4.3 i 4.6).
- *Pacijenti sa posebnim rizikom od hipotenzije*

- *Pacijenti sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom*

U pacijenata sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteron sistemom postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog pritiska i poremećaja bubrežne funkcije zbog ACE inhibicije, posebno pri prvoj primjeni ACE inhibitora ili istovremenoj primjeni diuretika ili pri prvom povećanju doze. Značajnu aktivaciju sistema renin-angiotenzin-aldosteron, prilikom čega je potreban medicinski nadzor uključujući kontrolu krvnog pritiska, treba očekivati na primjer kod:

- pacijenata sa ozbiljnom hipertenzijom
- pacijenata sa dekompenzovanom bolesti srca
- pacijenata sa hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu komoru prilikom ulaska i izlaska (npr. stenozna aortalnog ili mitralnog zalistka),
- pacijenata sa unilateralnom stenozom renalne aorte sa drugim funkcionalnim bubregom
- pacijenata u kojih postoji ili se može razviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući pacijente liječene diureticima)
- pacijenata sa cirozom jetre i/ili ascitesom
- pacijenata podvrgnutih opsežnom hirurškom zahvatu ili tokom anestezije sa agensima koji izazivaju hipotenziju.

Uopšteno se preporučuje popraviti dehidraciju, hipovolemiju ili nedostatak soli prije započinjanja tretmana (u pacijenata sa zatajenjem srca, međutim, takvo korektivno djelovanje mora biti pažljivo odvažano naspram opasnosti od volumnog preopterećenja).

- *Pacijenti sa rizikom od srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*  
Početna faza tretmana zahtjeva posebni medicinski nadzor.

- *Primarni hiperaldosterizam*

Kombinacija ramiprila i hidrohloriazida ne predstavlja terapiju izbora u primarnom hiperaldosterizmu. Ako se ramipril i hidrohloriazid primjene u pacijenata sa primarnim hiperaldosteronom, potreban je pažljiv nadzor nivoa kalija u plazmi.

- *Starije osobe*

Vidjeti sekciju 4.2

- *Pacijenti sa oboljenjem jetre*

Poremećaj elektrolita vezan za diuretsku terapiju uključujući hidrohloriazid mogu uzrokovati encefalopatiju u pacijenata sa oboljenjem jetre.

## Hirurški zahvat

Preporučuje se liječenje sa inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima poput ramiprila prekinuti, ako je moguće, dan prije hirurškog zahvata.

## Praćenje bubrežne funkcije

Potrebno je procijeniti renalnu funkciju prije i tokom liječenja i prilagoditi doziranje posebno u početnim sedmicama liječenja. Posebno pažljivo praćenje je potrebno u pacijenata sa renalnom slabošću (vidjeti sekciju 4.2.). Postoji rizik od oštećenja bubrežne funkcije, pogotovo u pacijenata sa kongestivnim zatajenjem srca ili nakon transplantacije bubrega ili s renovaskularnom bolešću uključujući pacijente s hemodinamički relevantnom unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

## Oštećenje bubrežne funkcije

U pacijenata sa bolešću bubrega, tiazidi mogu precipitirati uremiju. Kumulativni efekti aktivne supstance mogu se razviti u pacijenata sa poremećenom renalnom funkcijom. Ako postane evidentno progresivno oštećenje bubrega, na što ukazuje povećanje nivoa neproteinskog nitrogena, potrebno je pažljivo ponovo procijeniti terapiju, a pritom uzeti u obzir i potencijalno prekidanje diuretske terapije (vidjeti sekciju 4.3).

#### Elektrolitski poremećaj

Kao kod svih pacijenata koji se liječe diureticima, potrebna je periodična provjera serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući hidrohlorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj tekućine ili elektrolita (hipokalijemija, hiponatrijemija i hipohloremijska alkalozna). Iako se hipokalijemija može razviti tokom primjene tiazidnih diuretika, istovremena terapija s ramiprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalijemiju. Rizik od hipokalijemije najveći je u pacijenata s cirozom jetre, u pacijenata s ubrzanom diurezom, u pacijenata koji ne primaju odgovarajuće količine elektrolita te u pacijenata koji istovremeno primaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (vidjeti sekciju 4.5). Prvo mjerenje nivoa kalija u plazmi treba sprovesti tokom prve sedmice nakon početka liječenja. Ako se otkrije nizak nivo kalija, potrebno je izvršiti korekciju. Može se javiti dilucijska hiponatrijemija. Smanjenje nivoa natrija može u početku biti asimptomatsko te je, stoga, neophodna redovna provjera. Provjeru treba češće provoditi u starijih pacijenata i pacijenata sa cirozom jetre. Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezijemijom.

#### Praćenje elektrolita: Hiperkalijemija

Hiperkalijemija je zapažena u nekih pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući Tritazide. Među pacijente s rizikom od razvoja hiperkalijemije ubrajaju se oni s oštećenjem funkcije bubrega, pacijenti u dobi > od 70 godina, pacijenti s nekontroliranim diabetesom, te oni koji koriste kalijeve soli, kalij štedeće diuretike i druge aktivne supstance koje povećavaju nivo kalija u plazmi te pacijenti sa stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. Ako se istovremena primjena gore navedenih supstanci smatra odgovarajućom, preporučuje se redovni nadzor nivoa kalija u serumu (vidjeti sekciju 4.5).

#### Praćenje elektrolita: Hiponatrijemija

Sindrom Neodgovarajućeg Izlučivanja Antidiuretskog Hormona (SIADH) i kasnija hiponatrijemija opaženi su u nekih pacijenata liječenih ramiprilom. Preporučuje se redovno praćenje nivoa natrija u serumu u starijih osoba i pacijenata sa rizikom od hiponatrijemije.

#### Hepatična Encefalopatija

Poremećaj elektrolita uzrokovan diuretskom terapijom, uključujući hidrohlorotiazid, može uzrokovati hepatičnu encefalopatiju u pacijenata sa oboljenjem jetre. U slučaju pojave hepatične encefalopatije liječenje treba odmah prekinuti.

#### Hiperkalcijemija

Hidrohlorotiazid stimulira reapsorpciju kalcija u bubrezima i može uzrokovati hiperkalcijemiju. Može interferirati sa testom funkcije paratiroidne žlijezde.

#### Angioedem

Angioedem je zabilježen u pacijenata liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti sekciju 4.8). Rizik od angiodema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog oštećenja) može biti povećan kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lijekove koji mogu uzrokovati angioedem kao što su mTOR (ciljna molekula rapamicina kod sisavaca, eng. *mammalian target of rapamycin*) inhibitore (npr. temzirolimus, everolimus, sirolimus), vildagliptin ili neprilizin (NEP) inhibitori (kao što je racekadotril). Kombinacija ramiprila sa sakubitrilom/valsartanom kontraindicirana je zbog povećanog rizika od angioedema (vidjeti sekcije 4.3 i 4.5).

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena Tritazida. Hitno liječenje potrebno je započeti što prije. Pacijenta treba nadzirati barem 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem je zabilježen u pacijenata tretiranih sa ACE inhibitorima uključujući Tritazide (vidjeti sekciju 4.8). Ovi pacijenti imali su abdominalne bolove (sa ili bez mučnine ili povraćanja). Simptomi intestinalnog angioedema su se povukli nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

#### Anafilaktičke reakcije tokom desenzibilizacije

Vjerovatnoća i ozbiljnost anafilaktičkih i anifilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije Tritazide-om prije desenzibilizacije.

#### *Akutna respiratorna toksičnost*

Vrlo rijetki teži slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) prijavljeni su nakon uzimanja hidrohlorotiazida. Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidrohlorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje stanja pluća i hipotenziju. Ako se sumnja na dijagnozu ARDS-a, treba prekinuti liječenje Tritazidom i primijeniti odgovarajući tretman. Hidrohlorotiazid se ne smije davati pacijentima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidrohlorotiazida.

#### Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se kontrola broja bijelih krvnih ćelija kako bi se na vrijeme otkrila moguća leukopenija. Češća se kontrola preporučuje na početku liječenja te u pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega, u pacijenata koji istovremeno imaju kolagenu bolest (npr. lupus erythematosus ili sklerodermija) i u svih pacijenata koji uzimaju druge lijekove koji mogu uticati na promjenu krvne slike (vidjeti sekciju 4.5 i 4.8).

#### Efuzija žilnice, akutna miopija i glaukom uskog ugla

Hidrohlorotiazid, sulfonamid, može izazvati idiosinkratsku reakciju, rezultirajući efuzijom žilnice uz ispad vidnog polja akutnom prolaznom miopijom i akutnim glaukomom uskog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i tipično se javljaju u roku nekoliko sati do sedmica od početka uzimanja lijeka. Neliječeni glaukom uskog ugla može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja hidrohlorotiazida što je brže moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili hirurško liječenje u slučaju da intraokularni pritisak ostaje nekontrolisan. Rizični faktori za razvoj glaukoma uskog ugla mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u anamnezi.

#### Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju pojavu angioedema u crnih pacijenata nego u pacijenata drugih rasa. Kao i kod ostalih ACE inhibitora, moguće je da će ramipril biti manje djelotvoran u crnih pacijenata nego u pacijenata drugih rasa, što je možda uzrokovano većom prevalencom hipertenzije s niskim nivoom renina u populaciji crnaca s hipertenzijom.

#### Atlete

Hidrohlorotiazid može izazvati pozitivne rezultate u anti-doping testu.

#### Metabolički i endokrini efekti

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. U dijabetičnih pacijenata potrebno je prilagođavati dozu inzulina ili oralnih hipoglikemičnih agenasa. Latentni diabetes melitus može se manifestirati tokom terapije tiazidima.

Diuretska terapija tiazidima povezana je sa povećanjem nivoa holesterola i triglicerida. U nekih pacijenata koji primaju terapiju tiazidima može se pojaviti hiperurikemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

#### Kašalj

Kašalj je zabilježen sa primjenom ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i nestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

#### Ostalo

Mogu se pojaviti reakcije osjetljivosti u pacijenata sa ili bez historije alergija ili bronhijalne astme. Zabilježena je mogućnost pogoršanja ili aktivacije sistemskog lupus eritematozusa.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primjena ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjenja bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega).

Zbog toga se ne preporučuje dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema kroz istovremenu primjenu ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena (vidjeti sekciju 4.5 i 5.1).

Ako se istovremena primjena smatra apsolutno neophodnom, onda se radi pod budnim okom specijaliste ljekara i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

U pacijenata sa dijabetičkom nefopatijom se ne smiju konkomitantno primjenjivati ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II.

#### Nemelanomski rak kože

Povećan rizik od nemelanomskog raka kože (eng. Non-melanoma skin cancer, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (BCC) i karcinom skvamoznih stanica (SCC)] pri izloženosti povećanim kumulativnim dozama hidroklorotiazida (HCTZ) uočen je u dvije epidemiološke studije zasnovane na Danskom registru karcinoma i Nacionalnom Registru za propisivanje.

Fotosenzibilizirajuće djelovanje HCTZ može biti mogući mehanizam natanka NMSC-a.

Pacijente koji uzimaju HCTZ treba obavijestiti o riziku od NMSC-a i savetovati im da redovno pregledaju kožu radi novih lezija, te da odmah prijave sve sumnjive lezije na koži. Moguće preventivne mjere, kao što su ograničeno izlaganje sunčevim zrakama i UV zrakama i, u slučaju izlaganja, treba upozoriti pacijente kako bi se smanjio rizik nastanka raka kože. Sumnjive lezije na koži treba odmah ispitati potencijalno uključujući histološke preglede biopsija. Može biti potrebno pažljivo razmatranje upotrebe HCTZ kod bolesnika koji su prethodno imali karcinom kože NMSC (vidjeti i sekciju 4.8).

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i ostali oblici interakcija**

Klinička ispitivanja su pokazala da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS) kroz istovremenu primjenu ACE inhibitora, blokatora receptora angiotenzina II ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih efekata kao što su hipotenzija, hiperkalijemija, te smanjenja bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u odnosu na primjenu individualnog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti sekcije 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Kontraindicirane kombinacije

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartanom je kontraindicirana jer dovodi do povećanog rizika od angioedema (vidjeti sekcije 4.3 i 4.4). Liječenje s ramiprilom ne smije se započinjati dok ne prođe 36 sati nakon uzimanja zadnje doze sakubitril/valsartan. Sakubitril/valsartan se ne smije davati dok ne prođe 36 sati nakon posljednje doze Tritazida.

Zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija, kontraindicirani su vantjelesni postupci liječenja, tokom kojih krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama, kao što su hemodijaliza ili hemofiltracija s određenim visokoprotocnim membranama (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće sa dekstran-sulfatom (vidjeti sekciju 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizatorske membrane ili druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

#### Mjere opreza za primjenu

*Soli kalija, heparin, kalij štedeci diuretici i druge aktivne supstance koje povećavaju plazmatski kalij (uključujući antagoniste Angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin):* Može se javiti hiperkalijemija, tako da se zahtjeva praćenje serumskog kalija.

*Antihipertenzivni agensi (npr. diuretici) i ostale supstance koje mogu sniziti krvni pritisak (npr. nitrati, triciklični antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin):* potenciraju rizik od hipotenzije koji je predvidiv (za diuretike vidjeti sekciju 4.2).

*Vazopresorni simpatomimetici i ostale supstance (epinefrin) mogu smanjiti antihipertenzivni efekat ramiprila: Preporučuje se praćenje krvnog pritiska.* Također, efekat vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidrohlorotiazidom.

*Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i druge supstance koje mogu mijenjati broj krvnih ćelija:* povećavajući vjerovatnoću od hematoloških reakcija (vidjeti sekciju 4.4).

*Soli litija:* ekskrecija litija može se smanjiti pod uticajem ACE inhibitora, te može doći do povećanja toksičnosti litija. Mora se pratiti nivo litija. Istovremena primjena tiazidnih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija i povećati već povećani rizik od toksiciteta litija uzrokovanog primjenom ACE inhibitorima. Kombinacija ramiprila i hidrohlorotiazida sa litijem se ne preporučuje.

*Antidijabetični agensi uključujući inzulin:* mogu se pojaviti hipoglikemijske reakcije. Hidrohlorotiazid može smanjiti efekte antidijabetičnih lijekova. Posebno pažljivo praćenje glukoze u krvi se preporučuje u početnoj fazi istovremene primjene.

*Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi i acetilsalicilna kiselina:* može se očekivati smanjenje antihipertenzivnog efekta Tritazidea. Konkomitantna primjena ACE inhibitora i NSAIL-a može dovesti do povećanja rizika od pogoršanja renalne funkcije i porasta kalemije.

*Oralni antikoagulansi:* antikoagulantni efekat može biti smanjen pod uticajem istovremene primjene hidrohlorotiazida.

*Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velika količina sladića (likviricije), laksansa (u slučaju produžene primjene) i ostali kaliuretični ili agensi koji snižavaju kalij u plazmi:* povećani rizik od hipokalijemije.

*Preparati digitalisa, aktivne supstance koje produžavaju QT interval i antiaritmici:* njihov proaritmični toksicitet može biti povećan ili njihov antiaritmijski efekat smanjen u slučaju elektolitnog disbalansa (npr hipokalijemija, hipomagnezijemija)

*Metildopa:* moguća hemoliza.

*Holestiramin ili drugi enteralno primijenjeni jonoizmjenjivači:* smanjena apsorpcija hidrohlorotiazida. Sulfonamidski diuretici trebaju se uzimati najmanje jedan sat prije ili 4-6 sati nakon tih lijekova.

*Mišićni relaksansi tipa kurare:* moguć pojačani i produženi efekat miorelaksansa.

*Soli kalcija i lijekovi koji povisuju kalcij u plazmi:* u slučaju konkomitantne primjene hidrohlorotiazida, anticipira se porast koncentracije kalcija u serumu; čak se preporučuje pažljivo praćenje serumskog kalcija.

*Karbamazepini:* rizik od hiponatremije povezan sa dodatnim efektom hidrohlorotiazida.

*Kontrasna sredstva koja sadrže jod:* u slučaju dehidracije izazvane diuretikom uključujući hidrohlorotiazid, povećava se rizik od akutog renalnog poremećaja, posebno kada se primjene značajne doze kontrasnog sredstva koje sadrži jod.

*Penicilin:* hidrohlorotiazid se izlučuje u distalnim tubulima i snižava izlučivanje penicilina.

*Kinin:* hidrohlorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

*Heparin:* moguć porast koncentracije kalija u serumu.

*mTOR inhibitori ili vildagliptin:* povećana incidencija angioedema primijećena je u pacijenata koji se istovremeno liječe mTOR inhibitorima (npr. temzirolimus, everolimus, sirolimus) ili vildagliptinom. Potreban je oprez pri započinjanju terapije (vidjeti sekciju 4.4).

Nepirilizin (NEP) inhibitori Prijavljen je povećani rizik od angioedema pri istovremenoj primjeni ACE inhibitora i NEP inhibitora kao što je racekadotril (vidjeti sekciju 4.4).

Sakubitril/valsartan

Istovremena primjena ACE inhibitora sa sakubitril/valsartan-om je kontraindicirana jer to povećava rizik od angioedema.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Tritazide se ne preporučuje za vrijeme prvog trimestra trudnoće (vidjeti sekciju 4.4) i kontraindiciran je za vrijeme drugog i trećeg trimestra trudnoće (vidjeti sekciju 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka ACE inhibitora tokom prvog trimestra nisu dovoljni za donošenje zaključaka; ne može se, međutim, isključiti mali porast rizika. Osim ako se nastavak terapije antagonistima receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, pacijentice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, s potvrđenim profilom sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorima te treba, ako je uputno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima / antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA) tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće uzrokuje fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti sekciju 5.3. „Neklinički podaci o sigurnosti primjene“).

Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog trimestra trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (također vidjeti sekcije 4.3. i 4.4.).

Hidrohlortiazid može, u slučaju dugotrajnog izlaganja tokom trećeg trimestra trudnoće, prouzrokovati fetoplacentalnu ishemiju te postoji rizik od zaostatka u rastu. Osim toga, u slučaju izlaganja lijeku blizu termina poroda, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi. Hidrohlortiazid može uzrokovati smanjenje volumena plazme, kao i uteroplacentalnog protoka krvi.

### Dojenje

Tritazide je kontraindiciran tokom dojenja.

Ramipril i hidrohlortiazid se izlučuju u majčino mlijeko, u količinama koje će vjerojatno imati učinka na dojenče, ako su dojjama propisane terapijske doze ramiprila i hidrohlortiazida. Podaci o upotrebi ramiprila tokom dojenja su nedovoljni, te se preporučuje koristiti alternativnu terapiju s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tokom dojenja, posebno ako se doji novorođenče ili nedonošče. Hidrohlortiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Primjena tiazida tokom dojenja povezana je sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije u majki dojilja. Mogu se pojaviti preosjetljivost na aktivne supstance derivate sulfonamida, hipokalijemija te bilirubinska encefalopatija. Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija dojenčadi na obje aktivne supstance, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

## 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

Neki neželjeni efekti (npr. simptomi sniženja krvnog pritiska poput vrtoglavice) mogu oslabiti pacijentovu sposobnost koncentracije i reagiranja, te stoga, predstavljaju rizik u situacijama gdje su te sposobnosti bitne (npr. sposobnost upravljanja vozilima i mašinama).

To se najčešće može dogoditi na početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova. Nakon uzimanja prve doze te kod svakog naknadnog povećanja doze ne preporučuje se voziti ili upravljati mašinama tokom par sati.

## 4.8 Neželjeni efekti

### Sažetak sigurnosnog profila

Profil sigurnosti ramiprila i hidrohlortiazida uključuje neželjene reakcije koje se pojavljuju u vidu hipotenzije i/ili gubitka tečnosti povećanjem diureze. Ramipril kao aktivna supstanca može uzrokovati dugotrajni suhi kašalj, dok hidrohlortiazid može uzrokovati pogoršanje metabolizma glukoze, lipida i urične kiseline. Dvije aktivne supstance imaju inverzni učinak na nivo kalija u plazmi. Ozbiljni neželjeni efekti uključuju angioedem ili anafilaktičke reakcije, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija se definira na sljedeći način:  
 vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1,000$  do  $\leq 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10,000$  do  $\leq 1/1,000$ ), vrlo rijetko ( $\leq 1/10,000$ ) i nepoznate (ne mogu se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjeni efekti se predstavljaju u slijedu smanjenja ozbiljnosti.

	Česti	Manje česti	Veoma rijetki	Nepoznati
<u>Neoplazme benigne, maligne i nespecificirane (uključujući ciste i polipe)</u>				Nemelanomski karcinom kože * (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica) * Ne-melanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, uočena je kumulativna zavisna doza između HCTZ i NMSC (vidjeti I sekcije 4.4 i 5.1).
<u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u>		Snižava se broj bijelih krvnih stanica, snižen broj crvenih krvnih stanica, snižen hemoglobin, hemolitička anemija, snižen broj trombocita		Depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokonzentracija u kontekstu gubitka tečnosti
<u>Poremećaji imunog sistema</u>				Anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktoidne reakcije na hidrohloriazid, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela
<u>Endokrini poremećaji</u>				Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)
<u>Poremećaji metabolizma i prehrane</u>	Neadekvatna kontrola diabetes melitusa, snižena tolerancija glukoze, povećanje glukoze u krvi, povećanje urične kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećanje holesterola i/ili triglicerida u krvi	Anoreksija, smanjen apetit  Smanjenje kalija u krvi, žeđ povezana sa hidrohloriazidom	Povećanje kalija u krvi povezano sa ramiprilom	Smanjenje nivoa natrija u krvi  Glikozurija, metabolička alkalozna, hipohloremija, hipomagnezemija, hiperkalcemija, dehidracija povezani sa hidrohloriazidom

	povezano sa hidrohlorotiazidom			
<i><u>Psijatrijski poremećaji</u></i>		Depresivno raspoloženje, anksioznost, nervoza, nemir, poremećaj spavanja, uključujući somnolenciju		Stanje zbunjenosti, poremećaj koncentracije
<i><u>Poremećaji krvi i limfnog sistema</u></i>		Snižava se broj bijelih krvnih stanica, snižen broj crvenih krvnih stanica, snižen hemoglobin, hemolitička anemija, snižen broj trombocita		Depresija koštane srži, neutropenija uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokoncentracija u kontekstu gubitka tečnosti
<i><u>Poremećaji nervnog sistema</u></i>	Glavobolja, vrtoglavica	Vrtoglavica, parestezija, tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, odsustvo osjećaja ukusa, poremećaj čula okusa		Centralna ishemija uključujući ishemični udar i prolazni ishemični udar, poremećaj psihomotornih vještina, parosmija-izopačenost čula mirisa
<i><u>Poremećaji oka</u></i>		Poremećaj vida uključujući zamućenje vida, konjuktivitis		Ksantopsija, smanjeno suženje povezano sa hidrohlorotiazidom; efuzija žilnice, sekundarni akutni glaukom uskog ugla i/ili akutna miopija uzrokovani hidrohlorotiazidom
<i><u>Poremećaji uha i labirinta</u></i>		Zujanje u ušima		Poremećaj sluha
<i><u>Srčani poremećaji</u></i>		Ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris ili infarkt miokarda, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		Infarkt miokarda
<i><u>Vaskularni poremećaji</u></i>		Hipotenzija, smanjenje ortostatskog krvnog pritiska, sinkopa, valunzi		Tromboza u kontekstu ozbiljnog gubitka tečnosti, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaud-ov fenomen, vaskulitis

<u>Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji</u>	Neproductivni nadražajni kašalj, bronhitis	Sinuzitis, dispnea, nazalna kongestija	Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti sekciju 4.4)	Bronhospazam uključujući pogoršanu astmu  Alergijski alveolitis, nekardiogeni pulmonalni edem povezan sa hidrohloriazidom
<u>Gastrointestinalni poremećaji</u>		Upala gastrointestinalnog trakta, poremećaji probave, abdominalna nelagoda, dispepsija, gastritis, mučnina, zatvor  Gingivitis povezan sa hidrohloriazidom	Povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, proljev, bol u gornjem abdomenu, suha usta	Pankreatitis (slučajevi fatalnog ishoda su veoma rijetko zabilježeni sa ACE inhibitorima), povećanje enzima pankreasa, angioedem tankog crijeva  Zapaljenje pljuvačnih žlijezda povezano sa hidrohloriazidom
<u>Hepatobilijarni poremećaji</u>		Holestatski ili citolitički hepatitis (smrtni ishod je rijedak izuzetak), povećanje enzima jetre i/ili konjugovanog bilirubina  Kalkulozni holecistitis povezan sa hidrohloriazidom		Akutna hepatična slabost, holestatska žutica, hepatocelularna oštećenja
<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</u>		Angioedem; veoma rijetko, opstrukcija dišnih puteva koja rezultira angioedemom može imati smrtan ishod, psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebno makulopapularni, pruritus, alopecija		Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson-ov sindrom, multiformni eritem, pemfigus, pogoršana psorijaza, eksfolijativni dermatitis, fotosenzitivna reakcija, oniholiza pemfigoidni ili lihenoidni eksantem ili enantem, urtikaria  Sistemske lupus eritematosus povezan sa hidrohloriazidom

<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Mialgija		Artralgija, mišićni spazam  Mišićna slabost, mišićno-koštana ukočenost, trzavica uzrokovani sa hidrohloriazidom
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</i>		Renalni poremećaj uključujući akutnu renalnu slabost, povećanje izlučivanja urina, povećana urea u krvi, povećan kreatinin u krvi		Pogoršanje preegzistirajuće proteinurije  Intersticijalni nefritis povezan sa hidrohloriazidom
<i>Poremećaj reproduktivnog sistema i dojki</i>		Prolazna erektilna impotencija		Smanjen libido, ginekomastija
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Zamor, malaksalost	Bol u grudima, groznica (pireksija)		

#### Prijavljivanje neželjenih efekata

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

##### Simptomi

Simptomi povezani sa predoziranjem ACE inhibitora mogu uključivati obimnu perifernu vazodilataciju (sa izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, elektrolitski disbalans, renalnu slabost, srčanu aritmiju, poremećaj svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, parezu, paralitički ileus.

U predisponiranih pacijenata (npr. prostatična hiperplazija) predoziranje hidrohloriazidom može izazvati akutnu urinarnu retenciju.

##### Liječenje

Pacijente treba nadzirati i primjeniti simptomatski i suportivni tretman. Sugeriraju se mjere koje uključuju primarnu detoksifikaciju (gastrična lavaža, primjena adsorbensa) i mjere za postizanje hemodinamske stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičnih agonista ili primjenu angiotenzina

II (angiotenzinamid). Ramiprilat, aktivni metabolit ramiprila, se slabo uklanja hemodijalizom iz opšte cirkulacije.

## 5 FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1 Farmakodinamički podaci

Farmakoterapijska grupa: ACE inhibitori i diuretici, ramipril i diuretici, ATC kod C09BA05

#### Mehanizam djelovanja

##### Ramipril

Ramiprilat je aktivni metabolit prolijeka ramiprila, koji inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi: angiotenzin-konvertirajući enzim; kinaza II). U plazmi i tkivu ovaj enzim katalizira konverziju angiotenzina I do aktivne vazokonstriktorne supstance angiotenzina II, te razgradnju aktivnog vazodilatatora bradikininina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikininina vodi do vazodilatacije.

S obzirom da angiotenzin II također stimulira oslobađanje aldosterona, ramiprilat uzrokuje smanjenje izlučivanja aldosterona. Prosječan terapijski odgovor na monoterapiju ACE inhibitorima bio je slabiji u pacijenata crne rase sa hipertenzijom (afrokaripska skupina - populacija hipertenzivnih pacijenata koja uobičajeno ima nisku koncentraciju renina) nego u pacijenata ostalih rasa.

##### Hidrohlortiazid

Hidrohlortiazid je tiazidni diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog efekta tiazidnih diuretika nije u potpunosti razjašnjen. On inhibira reapsorpciju natrija i hlorida u distalnim tubulima. Povećanje renalne ekskrecije ovih jona povezano je sa povećanjem izlučivanja urina (u vezi sa osmotskim vezivanjem vode). Povećava se izlučivanje kalija i magnezija, izlučivanje urične kiseline se smanjuje. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja hidrohlortiazida mogli bi biti: modifikacija balansa natrija, smanjenje ekstracelularne tečnosti i volumena plazme, promjena renalno vaskularnog otpora jednako kao i smanjenje odgovora na norepinefrin i angiotenzin II.

#### Farmakodinamički efekti

##### Ramipril

Primjena ramiprila uzrokuje značajno smanjenje perifernog arterijskog otpora. Općenito, nema velikih promjena u protoku plazme kroz bubrege i brzini glomerularne filtracije. Primjena ramiprila u pacijenata s hipertenzijom uzrokuje smanjenje krvnog pritiska u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzacijskog ubrzanja otkucaja srca.

U većine pacijenata početak antihipertenzivnog djelovanja jednokratne doze postaje očigledan 1 do 2 sata nakon oralne primjene. Vršni učinak jednokratne doze postiže se obično 3 do 6 sati nakon oralne primjene. Antihipertenzivni učinak jednokratne doze obično traje 24 sata.

Maksimalan antihipertenzivni efekat kontinuiranog tretmana sa ramiprilom se postiže nakon 3 do 4 sedmice. Pokazalo se da se, nakon dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine, održava antihipertenzivni efekat.

Nagli prekid primjene ramiprila ne izaziva brzi i obiman ponovni rast krvnog pritiska.

##### Hidrohlortiazid

Uz hidrohlortiazid, početak diureze javlja se unutar 2 sata, vršno djelovanje postiže se nakon 4 sata, a djelovanje traje otprilike 6 do 12 sati. Antihipertenzivni učinak započinje nakon 3 do 4 dana i može trajati do sedmicu dana nakon prekida liječenja.

Efekat na snižavanje krvnog pritiska povezan je s blagim povećanjem filtracijske frakcije, renalnog vaskularnog otpora i aktivnosti renina u plazmi.

#### Klinička efikasnost i sigurnost primjene

##### Istovremena primjena ramiprila-hidrohlortiazida

U kliničkim ispitivanjima, kombinacija dovodi do višeg sniženja krvnog pritiska nego kada se obje aktivne supstance primjene u monoterapiji. Vjerovatno kroz blokadu sistema renin-angiotenzin-aldosteron, istovremena primjena ramiprila i hidrohlortiazida poništava učinak na gubitak kalija koji je

povezan s ovim diureticima. Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom ima sinergistički učinak te također smanjuje rizik od hipokalijemije koji izazivaju ti diuretici korišteni pojedinačno.

#### Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Dvije obimne randomizirane, kontrolisane studije (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) su ispitivale primjenu kombinacije jednog ACE inhibitora i blokatora receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bila studija koja se sprovodila na pacijentima koji su imali kardiovaskularnu ili cerebrovaskularnu bolest u anamnezi, ili diabetes mellitus tip 2 uz evidentno oštećenje organa. VA NEPHRON-D je bila studija koja se sprovodila na pacijentima sa diabetes mellitusom tip 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ove studije su pokazale da nije došlo do značajnog korisnog efekta na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok je istovremeno primijećeno povećanje rizika od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u odnosu na monoterapiju. Obzirom na njihove slične farmakodinamičke karakteristike, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

Zbog toga se se ACE-inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne trebaju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bila studija osmišljena da ispita koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE-inhibitorom ili blokatorom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa šećernom bolešću tip 2 i hroničnim oboljenjem bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili sa oboje. Studija je prekinuta rano zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrt zbog kardiovaskularnih uzroka i moždani udar su bili češći u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od interesa (hiperkalijemija, hipotenzija i narušena funkcija bubrega) su bili češći u u grupi koja je primala aliskiren nego u grupi koja je primala placebo.

#### Nemelanomski karcinom kože:

Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, uočena je kumulativna veza zavisna od doze između HCTZ i NMSC. Jedna studija je uključila populaciju od 71,533 slučajeva karcinoma bazalnih stanica BCC i 8,629 slučajeva karcinoma skvamoznih stanica SCC-a koji su bili uspoređivani sa 1.430.833, odnosno 172.462 kontrolne populacije. Primjena visokih doza HCTZ ( $\geq 50.000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim omjerom izgleda (eng. Odds ratio, OR) od 1.29 (95% interval pouzdanosti, eng. Confidence interval, CI: 1.23-1.35) za BCC i 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) za SCC. Uočena je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora i za BCC i za SCC. Druga studija je pokazala moguću povezanost između karcinoma usne (SCC) i izloženosti HCTZ-u: 633 slučaja karcinoma usne bilo je poređeno sa 63.067 ispitanika iz kontrolne populacije, koristeći strategiju uzorkovanja na osnovu rizika. Dokazana je jasna povezanost između kumulativne doze i odgovora, sa prilagođenim OR 2.1 (95% CI: 1.7-2.6) za visoku dozu ( $\sim 25.000$  mg) i OR 7.7 (5.7-10.5) pri najvećoj kumulativnoj dozi ( $\sim 100.000$  mg) (vidjeti i sekciju 4.4).

## 5.2 Farmakokinetički podaci

### Ramipril

#### Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo absorbira iz gastrointestinalnog trakta: maksimalna plazmatska koncentracija se postiže unutar jednog sata. Bazirano na urinarnom oporavku, obim absorpcije je 56% i hrana nema značajnog uticaja kada je u gastrointestinalnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene od 2.5 mg i 5 mg ramiprila je 45%.

Maksimalna plazmatska koncentracija ramiprilata, glavnog aktivnog metabolita ramiprila, se postiže 2-4 sata nakon primjene ramiprila. Plazmatska koncentracija u steady state-u (u stanju dinamičke ravnoteže) ramiprilata nakon doziranja jedanput na dan sa uobičajenom dozom ramiprila se postiže oko četvrtog dana tretmana.

#### Distribucija

Ramipril se vezuje za serumske proteine oko 73%, ramiprilat oko 56%.

#### Biotransformacija

Ramipril se gotovo u potpunosti metabolizira u ramiprilat te u diketopiperazin ester, diketopiperazinsku kiselinu i glukuronide ramiprila i ramiprilata.

#### Eliminacija

Ekskrecija metabolita je primarno renalna.

Plazmatska koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tokom. Zbog snažnog, zasićujućeg vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluživot ramiprilata iznosio je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i duže za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Primjena jednokratne doze ramiprila nije dovela do prisutnosti ramiprila i njegovih metabolita, u koncentraciji u kojoj bi se mogli otkriti, u majčinom mlijeku. Učinak višekratnih doza, međutim, nije poznat.

Pacijenti sa oslabljenom renalnom funkcijom (vidjeti sekciju 4.2)

Renalna ekskrecija ramiprilata se smanjuje u pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega i klirens ramiprilata je proporcionalno povezan sa kreatinin klirensom. Ovo rezultira rastom plazmatske koncentracije ramiprilata, koji se snižava sporije nego u ispitanika sa normalnom renalnom funkcijom.

Pacijenti sa slabošću jetre (vidjeti sekciju 4.2)

U pacijenata sa poremećajem jetrene funkcije, metabolizam ramiprila do ramiprilata je produžen, zbog smanjene aktivnosti jetrene esteraze i nivo ramiprila u plazmi, u onih pacijenata gdje je bio uvećan. Međutim, vršne koncentracije ramiprilata u ovih pacijenata nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

#### Hidrohlortiazid

##### Apsorpcija

Nakon oralne primjene oko 70% hidrohlortiazida se absorbira iz gastrointestinalnog trakta. Maksimalna koncentracija hidrohlortiazida u plazmi postiže se unutar 1.5 do 5 sati.

##### Distribucija

Hidrohlortiazid se vezuje za proteine plazme 40%.

##### Biotransformacija

Hidrohlortiazid se zanemarivo malo metabolizira u jetri.

##### Eliminacija

Hidrohlortiazid se eliminira skoro potpuno putem bubrega (>95%) u nepromijenjenom obliku; 50 do 70% pojedinačne doze se eliminira unutar 24 sata. Eliminacioni poluživot je 5 do 6 sati.

Pacijenti sa renalnim poremećajem (vidjeti sekciju 4.2)

Renalna ekskrecija hidrohlortiazida je smanjena u pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega i renalni klirens hidrohlortiazida je proporcionalno povezan sa klirensom kreatinina. Ovo rezultira rastom koncentracije hidrohlortiazida u plazmi koji se smanjuje mnogo sporije nego u pacijenata s normalnom renalnom funkcijom.

Pacijenti sa poremećajem jetre (vidjeti sekciju 4.2)

U pacijenata sa cirozom jetre farmakokinetika hidrohlortiazida se ne mijenja značajno. Farmakokinetika hidrohlortiazida nije ispitivana u pacijenata sa srčanom slabošću.

#### Ramipril i hidrohlortiazid

Istovremena primjena ramiprila i hidrohlortiazida nema efekta na bioraspoloživost svake pojedine komponente. Lijek koji čini kombinaciju može se razmatrati kao bioekvivalentan lijeku koji sadrži pojedinačne komponente.

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti**

### Ramipril + hidrohloriazid

Kombinacija ramiprila i hidrohloriazida nije pokazala akutnu toksičnost u štakora i miševa u dozama do 10.000 mg/kg. Ispitivanja primjene ponovljenih doza provedena na štakorima i majmunima pokazala su samo poremećaje u ravnoteži elektrolita.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića otkrila su da je kombinacija nešto toksičnija od pojedinih komponenti, ali niti jedna studija nije pokazala teratogena svojstva kombinacije.

Nisu provedene studije mutagenosti i karcinogenosti s kombinacijom aktivnih supstanci.

### Ramipril

Opsežna ispitivanja mutagenosti korištenjem nekoliko testnih sistema nisu pokazala nikakve naznake da ramipril posjeduje mutagena ili genotoksična svojstva.

Dugoročne studije na štakorima i miševima nisu pokazala nikakve naznake bilo kakvog tumorigenog učinka.

Bubrežni tubuli s oksifilnim ćelijama i tubuli s oksifilnom ćelijskom hiperplazijom u štakora smatraju se odgovorom na funkcionalne promjene i morfološke promjene, a ne neoplastičnim ili preneoplastičnim odgovorom.

### Hidrohloriazid

Hidrohloriazid nije bio genotoksičan *in vitro* u Ames-ovom testu mutagenosti na sojevima *Salmonella typhimurium* TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 i TA 1538 i u testu za hromosomske aberacije na ćelijama jajnika kineskog hrčka, ili *in vivo* u testovima koji koriste hromosome zametnih ćelija miša, hromosome koštane srži kineskog hrčka i spolno vezani recesivni gen za letalnu osobinu *Drosophila*. Pozitivni rezultati testa dobiveni su samo u *in vitro* testovima za klastogenost (engl. CHO Sister Chromatid Exchange) i u testovima za mutagenost (engl. Mouse Lymphoma Cell assays), korištenjem koncentracija hidrohloriazida od 43 do 1300 µg/ml, i u testu hromatidnog nerazdvajanja (engl. non-disjunction) na *Aspergillus nidulans* u neodređenoj koncentraciji.

Dvogodišnje studije hranjenja miševa i štakora provedene pod okriljem sjeverno američkog Nacionalnog toksikološkog programa (engl. National Toxicology Program, NTP) nisu otkrile dokaze o kancerogenom potencijalu hidrohloriazida kod ženki miševa (u dozama do približno 600 mg/kg/dan) ili u mužjaka i ženki štakora (u dozama do približno 100 mg/kg/dan). NTP je, međutim, pronašao dvosmislene dokaze o hepatokarcinogenosti kod mužjaka miševa.

## **6 FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

Hidroksipropilmetilceluloza,  
Natrij stearilfumarat,  
Preželatinizirani kukuruzni škrob,  
Mikrokristalna celuloza.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

Lijek se ne smije upotrebljavati nakon isteka roka valjanosti.

### **6.4 Posebne mjere opreza za čuvanje lijeka**

Lijek čuvati na temperaturi do 30°C.

### **6.5 Priroda i sadržaj pakovanja**

PVC/Al folija, kartonska kutija

### **6.6 Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal odložiti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

### **6.7 Režim izdavanja**

Rp - Lijek se izdaje uz lječarski recept

**7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) i NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET u BiH**

**Proizvođač (administrativno sjedište):**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 Avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francuska

**Proizvođač (mjesto proizvodnje):**

Sanofi S.r.l.  
Strada Statale 17 Km 22  
Stabilimento di Scoppito  
I-67019 Scoppito  
Italija

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u BiH:**

Amicus Pharma d.o.o.  
Fra Anđela Zvizdovića 1  
71000 Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

**8. BROJ I DATUM IZDAVANJA/OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U BiH**

Tritazide 2,5 mg/12,5 mg tablete: 04-07.3-2-9015/22 od 23.02.2024.  
Tritazide 5 mg/ 25 mg tablete: 04-07.3-2-9014/22 od 23.02.2024.

**9. DATUM ZADNJE REVIZIJE TEKSTA**

16.07.2024.godine