

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Blocar Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete  
Blocar Plus 5 mg/25 mg tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Blocar Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete

Jedna tableta sadrži 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

#### Blocar Plus 5 mg/25 mg tablete

Jedna tableta sadrži 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

#### **Pomoćne tvari s poznatim učinkom:**

Jedna Blocar Plus 2,5 mg/12,5 mg tableta sadrži 25 mg laktoza hidrata.  
Jedna Blocar Plus 5 mg/25 mg tableta sadrži 50 mg laktoza hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Blocar Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete

Bijele tablete u obliku kapsula, dužine 8,1 mm, s urezom s obje strane. Na jednoj strani su utisnute oznake „2.5“ i „12.5“.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Blocar Plus 5 mg/25 mg tablete

Bijele tablete u obliku kapsula, dužine 10,1 mm, s urezom s obje strane. Na jednoj strani su utisnute oznake „5“ i „25“.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### Liječenje hipertenzije

Ova fiksna kombinacija indicirana je za odrasle bolesnike kojima se krvni tlak ne može primjereno kontrolirati uzimanjem samo ramiprila ili hidroklorotiazida.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Odrasli*

Dozu treba odrediti individualno prema profilu bolesnika (vidjeti dio 4.4) i kontroli krvnog tlaka. Primjena fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida obično se preporučuje nakon titiranja doze s jednom od pojedinačnih komponenti.

Primjenu Blocar Plus-a je potrebno započeti s najnižom dostupnom dozom. Ako je neophodno, doza se može progresivno povećavati do postizanja ciljanog krvnog tlaka. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 10 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

### Posebne populacije

#### *Bolesnici liječeni diureticima*

U bolesnika koji se istodobno liječe diureticima preporučuje se oprez, s obzirom da se nakon početka liječenja može javiti hipotenzija. Prije početka liječenja Blocar Plus-om treba razmotriti smanjenje doze diuretika ili prekid liječenja diureticima.

Ukoliko prekid liječenja nije moguć, preporuka je da se liječenje započne s najmanjom mogućom dozom ramiprila (1,25 mg dnevno) u slobodnoj kombinaciji. Nakon toga, preporučuje se prijelaz na početnu dnevnu dozu ne veću od 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega*

Zbog hidroklorotiazida u Blocar Plus tabletama, primjena je kontraindicirana u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) (vidjeti dio 4.3).

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjiti dozu Blocar Plus-a. Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 60 ml/min smiju se, nakon monoterapije ramiprilom, liječiti samo najnižim dozama fiksne kombinacije ramiprila i hidroklorotiazida. Najveća dopuštena dnevna doza iznosi 5 mg ramiprila i 25 mg hidroklorotiazida.

#### *Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre*

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, liječenje Blocar Plus-om može se započeti samo uz strogi medicinski nadzor, a najveće dopuštene dnevne doze su 2,5 mg ramiprila i 12,5 mg hidroklorotiazida.

Blocar Plus je kontraindiciran u bolesnika s teško oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.3).

#### *Starije osobe*

Početna doza treba biti manja, a naknadna titracija doze treba biti postupnija zbog veće vjerojatnosti nuspojave, posebno u vrlo starih i slabih bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Ne preporučuje se primjena Blocar Plus-a u djece i adolescenata mlađih od 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti primjene i djelotvornosti.

### Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Blocar Plus uzima se jednom dnevno u isto vrijeme dana, obično ujutro.

Blocar Plus se može uzeti prije, tijekom ili nakon obroka budući da unos hrane ne utječe na njegovu bioraspoloživost (vidjeti dio 5.2).

Blocar Plus je potrebno progutati s tekućinom. Tablete se ne smiju drobiti ili žvakati.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari, bilo koji drugi ACE (engl. *Angiotensin Converting Enzyme*) inhibitor, druge tiazidske diuretike, sulfonamide, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Angioedem u povijesti bolesti (nasljedni, idiopatski ili povezan s prethodnim uzimanjem ACE inhibitora ili antagonista receptora angiotenzina II).
- Izvantjelesni postupci koji dovode do kontakta krvi s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5).
- Značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u bolesnika s jednim funkcionalnim bubregom.
- Drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dio 4.4 i 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Teško oštećenje funkcije bubrega s klirensom kreatinina  $<30$  ml/min u bolesnika koji nisu na dijalizi.
- Klinički značajni poremećaji elektrolita, koji se mogu pogoršati nakon uzimanja Blocar Plus-a (vidjeti dio 4.4).
- Teško oštećenje funkcije jetre.
- Hepatička encefalopatija.
- Istodobna primjena Blocar plus-a s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).
- Istodobna primjena sa sakubitrilom/valsartanom. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti i dijelove 4.4 i 4.5).

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Posebne populacije

- *Trudnoća*

Tijekom trudnoće ne bi trebalo započinjati terapiju ACE inhibitorima kao što je ramipril, niti antagonistima receptora angiotenzina II (AIIRA). Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorom/antagonistom receptora angiotenzina II ne smatra neophodnim, bolesnice koje planiraju trudnoću trebaju prijeći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima potvrđeni profil sigurnosti primjene u trudnoći. Ako se utvrdi trudnoća, treba odmah prekinuti liječenje ACE inhibitorom/antagonistom receptora angiotenzina II te, ukoliko je prikladno, započeti s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

- *Bolesnici s posebnim rizikom od hipotenzije*

- *Bolesnici sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom*

U bolesnika sa snažno aktiviranim renin-angiotenzin-aldosteronskim sustavom postoji rizik od akutnog izraženog pada krvnog tlaka i poremećaja bubrežne funkcije zbog ACE inhibicije, posebice pri prvoj primjeni ACE inhibitora ili istodobnoj primjeni diuretika ili pri prvom povećanju doze. Značajnu aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, prilikom čega je potreban medicinski nadzor uključujući kontrolu krvnog tlaka, treba očekivati primjerice:

- u bolesnika s teškom hipertenzijom,
- u bolesnika s dekompenziranim kongestivnim zatajenjem srca,
- u bolesnika s hemodinamički značajnim poremećajima protoka krvi kroz lijevu klijetku prilikom ulaska i izlaska (npr. stenoza aortalnog ili mitralnog zaliska),
- u bolesnika s unilateralnom stenozom bubrežne arterije u drugom funkcionalnom bubregu,
- u bolesnika u kojih postoji ili se može pojaviti nedostatak tekućine ili soli (uključujući bolesnike prethodno liječene diureticima),
- u bolesnika s cirozom jetre i/ili ascitesom,

- u bolesnika koji su podvrgnuti većem operativnom zahvatu ili tijekom anestezije s lijekovima koji uzrokuju hipotenziju.

Općenito se preporučuje korigirati dehidraciju, hipovolemiju ili manjak soli prije početka liječenja (u bolesnika sa srčanim zatajenjem, međutim, takve korektivne mjere moraju se pažljivo odvagati naspram opasnosti od volumnog preopterećenja).

- *Bolesnici s rizikom od nastanka srčane ili cerebralne ishemije u slučaju akutne hipotenzije*  
Početna faza liječenja zahtijeva poseban medicinski nadzor.

- *Primarni hiperaldosteronizam*

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida ne predstavlja terapiju izbora za primarni hiperaldosteronizam. Ako se ramipril i hidroklorotiazid koriste u bolesnika s primarnim hiperaldosteronizmom, potrebno je pažljivo praćenje razine kalija u plazmi.

- *Stariji*

Vidjeti dio 4.2.

- *Bolesnici s bolešću jetre*

Poremećaji elektrolita zbog terapije diuretikom, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatsku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre.

#### Kirurški zahvat

Preporučuje se prekinuti liječenje ACE inhibitorima, kao što je ramipril, ako je moguće, jedan dan prije operacije.

#### Kontrola funkcije bubrega

Funkciju bubrega treba procijeniti prije i tijekom liječenja te prilagoditi dozu, posebno u prvim tjednima liječenja. Posebno pažljivo treba pratiti bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2). Postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, posebno u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, nakon transplantacije bubrega ili u bolesnika s renovaskularnom bolešću, uključujući bolesnike s hemodinamički značajnom jednostranom stenozom bubrežne arterije.

#### Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s bolešću bubrega, tiazidi mogu ubrzati razvoj uremije. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega mogu se razviti kumulativni učinci djelatne tvari. Ako progresivno oštećenje bubrega postane evidentno, na što ukazuje povećanje razine neproteinskog dušika, potrebno je pažljivo ponovno procijeniti terapiju, uzimajući u obzir ukidanje terapije diuretikom (vidjeti dio 4.3).

#### Poremećaj ravnoteže elektrolita

Kao i u svih bolesnika koji se liječe diureticima, potrebna je redovita provjera razine serumskih elektrolita u odgovarajućim intervalima. Tiazidi, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati poremećaj tekućine ili elektrolita (hipokalemiju, hiponatremiju i hipokloremijsku alkalozu). Iako se hipokalemija može razviti tijekom primjene tiazidskih diuretika, istodobna terapija s ramiprilom može smanjiti diureticima uzrokovanu hipokalemiju. Rizik od hipokalemije najveći je u bolesnika s cirozom jetre, u bolesnika s ubrzanom diurezom, u bolesnika koji ne primaju odgovarajuće količine elektrolita te u bolesnika koji istodobno primaju terapiju kortikosteroidima ili ACTH (vidjeti dio 4.5). Prvo mjerenje razine kalija u plazmi treba provesti tijekom prvog tjedna nakon početka liječenja. Ako se otkrije niska razina kalija, potrebno je izvršiti korekciju.

Može se javiti dilucijska hiponatremija. Smanjenje razine natrija može u početku biti asimptomatsko stoga je neophodna redovita provjera. Provjeru treba češće provoditi u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom jetre.

Pokazalo se da tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezija, što može rezultirati hipomagnezijom.



### Kalij u serumu

Hiperkalijemija je opažena u nekih bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril. Među bolesnike s rizikom od razvoja hiperkalijemije ubrajaju se oni s oštećenjem funkcije bubrega, bolesnici stariji od 70 godina, bolesnici s nekontroliranim dijabetesom, ili oni sa stanjima kao što su dehidracija, akutna srčana dekompenzacija i metabolička acidoza. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju otpuštanje aldosterona. Taj učinak obično nije značajan u bolesnika koji imaju normalnu bubrežnu funkciju. Međutim, u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i/ili bolesnika koji uzimaju nadomjeske kalija (uključujući nadomjeske soli), diuretike koji štede kalij, trimetoprim ili kotrimoksazol (poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora, može doći do hiperkalijemije. Diuretike koji štede kalij i blokatore angiotenzinskih receptora potrebno je primjenjivati uz oprez u bolesnika koji se liječe ACE inhibitorima, uz praćenje vrijednosti kalija u serumu i bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.5).

### *Kontrola razine elektrolita: Hiponatrijemija*

U nekih bolesnika liječenih ramiprilom, uočen je sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH), što je rezultiralo hiponatrijemijom. U starijih, kao i drugih bolesnika kod kojih postoji rizik od hiponatremije, preporučuje se redovita provjera razine natrija u serumu.

### Hepatička encefalopatija

Poremećaji elektrolita uzrokovani diuretskom terapijom, uključujući hidroklorotiazid, mogu uzrokovati hepatičku encefalopatiju u bolesnika s bolešću jetre. U slučaju hepatičke encefalopatije odmah treba prekinuti terapiju.

### Hiperkalcijemija

Hidroklorotiazid stimulira reapsorciju kalcija u bubrežima te može uzrokovati hiperkalcijemiju. To može interferirati s testovima za procjenu funkcije paratiroidne žlijezde.

### Preosjetljivost/angioedem

Angioedem je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramipril (vidjeti dio 4.8).

U slučaju pojave angioedema, mora se prekinuti primjena Blocar Plus-a.

Hitno liječenje potrebno je započeti što prije. Bolesnika treba nadzirati barem 12 do 24 sata i otpustiti iz bolnice tek nakon potpunog povlačenja simptoma.

Intestinalni angioedem zabilježen je u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući ramiprilom (vidjeti dio 4.8). Ti bolesnici imali su bolove u trbuhu (s mučninom ili povraćanjem, ili bez njih). Simptomi intestinalnog angioedema povukli su se nakon prestanka uzimanja ACE inhibitora.

Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (npr. oticanja dišnih putova ili jezika, koje može i ne mora biti praćeno poremećajem disanja) (vidjeti dio 4.5). Potreban je oprez kod uvođenja liječenja racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom u bolesnika koji već uzima ACE inhibitor.

### Sakubitril/valsartan

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika od angioedema. Liječenje sakubitrilom/valsartanom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze ramiprila. Liječenje ramiprilom ne smije se započeti prije nego što je prošlo 36 sati od posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

### Anafilaktičke reakcije tijekom desenzibilizacije

Vjerojatnost i ozbiljnost anafilaktičkih i anfilaktoidnih reakcija na otrov insekata i druge alergene su povećani prilikom uzimanja ACE inhibitora. Treba razmotriti privremeni prekid terapije Blocar Plus tabletama prije desenzibilizacije.

### Neutropenija/agranulocitoza

Rijetko su zabilježene neutropenija i agranulocitoza, a također je zabilježena i depresija koštane srži. Preporučuje se kontrola broja bijelih krvnih stanica kako bi se na vrijeme otkrila moguća leukopenija. Češća se kontrola preporučuje na početku liječenja te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, u bolesnika koji istodobno imaju kolagenu bolest (npr. eritematozni lupus ili sklerodermiju) i u svih bolesnika koji uzimaju druge lijekove koji mogu utjecati na promjenu krvne slike (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

### Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutno smanjenje oštine vida i bol u oku i obično se javljaju u roku nekoliko sati do nekoliko tjedana nakon početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Primarno liječenje obuhvaća prekid uzimanja lijeka što je prije moguće. Potrebno je razmotriti hitno medicinsko ili kirurško liječenje u slučaju da intraokularni tlak ostaje nekontroliran. Čimbenici rizika za razvoj akutnog glaukoma uskog kuta mogu uključivati alergiju na sulfonamide ili penicilin u povijesti bolesti.

### Etničke razlike

ACE inhibitori češće uzrokuju pojavu angioedema u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa. Kao i kod ostalih ACE inhibitora, moguće je da će ramipril biti manje učinkovit u bolesnika crne rase nego u bolesnika drugih rasa, što je možda uzrokovano većom prevalencijom hipertenzije s niskom razinom renina u populaciji bolesnika crne rase s hipertenzijom.

### Sportaši

Hidroklorotiazid može uzrokovati pozitivan rezultat na *anti-doping* testiranju.

### Metabolički i endokrini učinci

Terapija tiazidima može narušiti toleranciju glukoze. U bolesnika s dijabetesom može biti potrebna prilagodba doze inzulina ili oralnih hipoglikemijskih lijekova. Latentni dijabetes može se manifestirati tijekom terapije tiazidima.

Također, terapija tiazidima povezana je i s povećanjem razine kolesterola i triglicerida. U nekih bolesnika koji primaju terapiju tiazidima može se pojaviti hiperuricemija ili se može ubrzati razvoj klinički evidentnog gihta.

### Kašalj

Tijekom primjene ACE inhibitora zabilježeni su slučajevi pojave kašlja. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, trajan i prestaje nakon prekida terapije. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba razmotriti u diferencijalnoj dijagnozi kašlja.

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

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

### Nemelanomski rak kože

Povećani rizik od nemelanomskog raka kože (engl. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [karcinom bazalnih stanica (engl. *basal cell carcinoma*, BCC) i karcinom skvamoznih stanica (engl. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidroklorotiazidu (HCTZ) zabilježen je u



dvjema epidemiološkim studijama na temelju danskog Nacionalnog registra za rak. Fotosenzibilizirajući učinci hidroklorotiazida mogli bi predstavljati mogući mehanizam za NMSC. Bolesnike koji uzimaju hidroklorotiazid potrebno je informirati o riziku od NMSC-a i savjetovati da redovito provjeravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije te da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Bolesnicima je potrebno savjetovati moguće preventivne mjere kao što je ograničena izloženost sunčevoj svjetlosti i UV zrakama i, u slučaju izloženosti, odgovarajuća zaštita, radi minimiziranja rizika od raka kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobivenog biopsijom. Također, u bolesnika koji su prethodno imali NMSC može biti potrebno razmotriti opravdanost primjene hidroklorotiazida (vidjeti također dio 4.8).

#### Akutna respiratorna toksičnost

Nakon uzimanja hidroklorotiazida zabilježeni su vrlo rijetki teški slučajevi akutne respiratorne toksičnosti, uključujući akutni respiratorni distress sindrom (ARDS). Plućni edem obično se razvija u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon unosa hidroklorotiazida. Na početku simptomi uključuju dispneju, vrućicu, pogoršanje plućne funkcije i hipotenziju. Ako se sumnja na ARDS, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Blocar Plus i primijeniti odgovarajuće liječenje. Hidroklorotiazid se ne smije davati bolesnicima koji su prethodno imali ARDS nakon unosa hidroklorotiazida

#### Ostalo

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti u bolesnika s alergijom ili bronhijalnom astmom u povijesti bolesti, ili bez njih.

Zabilježena je mogućnost pogoršanja ili aktivacije sistemskog eritematoznog lupusa.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

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

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

#### Kontraindicirane kombinacije

Zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija, kontraindicirani su izvantjelesni postupci liječenja, tijekom 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 s dekstran-sulfatom (vidjeti dio 4.3). Ako je takvo liječenje potrebno, treba razmotriti upotrebu drugog tipa dijalizatorske membrane ili druge vrste antihipertenzivnog lijeka.

#### Lijekovi koji povećavaju rizik od angioedema

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana jer povećava rizik od angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Istodobna primjena ACE inhibitora s racekadotrilom, mTOR inhibitorima (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) i vildagliptinom može povećati rizik od angioedema (vidjeti dio 4.4).

#### Kombinacije kod kojih je potreban poseban oprez



*Kalijeve soli, heparin, diuretici koji štede kalij i ostale djelatne tvari koje povećavaju koncentraciju kalija u plazmi (uključujući antagoniste angiotenzina II, trimetoprim, takrolimus, ciklosporin):*  
može se javiti hiperkalijemija te je, stoga, potrebno pažljivo praćenje razine kalija u serumu.

*Antihipertenzivi (npr. diuretici) i druge tvari koje snižavaju krvni tlak (npr. nitrati, triciklički antidepresivi, anestetici, akutni unos alkohola, baklofen, alfuzosin, doksazosin, prazosin, tamsulozin, terazosin):*  
može se očekivati pojačani rizik od hipotenzije (za diuretike vidjeti dio 4.2).

*Vazopresorni simpatomimetici i druge tvari (epinefrin) koje mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ramiprila :*  
preporučuje se kontrola krvnog tlaka. Osim toga, učinak vazopresornih simpatomimetika može biti oslabljen hidroklorotiazidom.

*Alopurinol, imunosupresivi, kortikosteroidi, prokainamid, citostatici i ostale tvari koje mogu utjecati na broj krvnih stanica:*  
povećana je vjerojatnost hematoloških reakcija (vidjeti dio 4.4).

#### *Litijske soli*

ACE inhibitori mogu uzrokovati smanjeno izlučivanje litija te može doći do povećanja njegovih toksičnih učinaka. Razina litija mora se pratiti. Istodobna primjena tiazidskih diuretika može povećati rizik od toksičnosti litija te dodatno povisiti već povećani rizik od toksičnosti litija uzrokovane primjenom ACE inhibitora. Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida s litijem stoga se ne preporučuje.

#### *Antidijabetici, uključujući inzulin:*

mogu se javiti hipoglikemijske reakcije. Hidroklorotiazid može smanjiti učinak antidijabetika. Stoga se preporučuje česta kontrola glukoze u krvi u početnoj fazi istodobne primjene.

#### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. non-steroid antiinflammatory drugs, NSAID) i acetilsalicilatna kiselina:*

može se očekivati umanjeno antihipertenzivno djelovanje ovog lijeka pri istodobnoj primjeni. Također, istodobno liječenje ACE inhibitorima i NSAIL može dovesti do povećanog rizika od narušavanja funkcije bubrega te do porasta kalijemije.

#### *Oralni antikoagulansi*

Antikoagulantni učinak može biti smanjen prilikom istodobne upotrebe hidroklorotiazida.

#### *Kortikosteroidi, ACTH, amfotericin B, karbenoksolon, velike količine sladića, laksativi (u slučaju dugotrajne uporabe) i druge kaliuretske tvari ili tvari koje smanjuju razinu kalija u krvi:*

povećan rizik od nastanka hipokalemije.

#### *Preparati digitalisa, djelatne tvari za koje se zna da produljuju QT interval i antiaritmiци:*

moguća pojačana proaritmijaska toksičnost ili smanjeni antiaritmijски učinak u slučaju poremećaja koncentracije elektrolita (npr. hipokalemije, hipomagnezemije).

#### *Metildopa*

Moguća je pojava hemolize.

#### *Kolestiramin ili drugi enteralno primijenjeni ionski izmjenjivači*

Smanjena je apsorpcija hidroklorotiazida. Sulfonamidski diuretici trebaju se uzimati najmanje jedan sat prije ili 4 – 6 sati nakon tih lijekova.

#### *Mišićni relaksansi tipa kurare*

Moguća je pojačana i produljena učinkovitost mišićnih relaksansa.

#### *Soli kalcija i lijekovi koji povećavaju razinu kalcija u plazmi*

Može se očekivati porast koncentracije serumskog kalcija u slučaju istodobne primjene s hidroklorotiazidom te je, stoga, potrebno pažljivo praćenje kalcija u plazmi.

#### *Karbamazepin*

Postoji rizik od hiponatremije zbog aditivnog učinka s hidroklorotiazidom.

#### *Kontrastna sredstva koja sadrže jod*

U slučaju dehidracije uzrokovane diureticima, uključujući hidroklorotiazid, postoji povećani rizik od akutnog zatajenja bubrega, posebno prilikom primjene većih doza kontrastnog sredstva koje sadrži jod.

#### *Penicilin*

Zbog izlučivanja hidroklorotiazida u distalnim tubulima bubrega, smanjuje se izlučivanje penicilina.

#### *Kinin*

Hidroklorotiazid smanjuje izlučivanje kinina.

#### *Ciklosporin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i ciklosporina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### *Heparin*

Tijekom istodobne primjene ACE inhibitora i heparina može se javiti hiperkalijemija. Preporučuje se praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### *Diuretici koji štede kalij, nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij*

Iako vrijednosti kalija u serumu obično ostaju unutar granica normale, u nekih bolesnika liječenih ramiprilom može se javiti hiperkalijemija. Diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), nadomjesci kalija ili nadomjesci soli koji sadrže kalij mogu značajno povisiti vrijednosti kalija u serumu. Potreban je oprez i kada se ramipril primjenjuje istodobno s drugim lijekovima koji povisuju vrijednosti kalija u serumu, kao što su trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da trimetoprim djeluje poput diuretika koji štedi kalij kao što je amilorid. Stoga se kombinacija ramiprila s navedenim lijekovima ne preporučuje. Ako je istodobna primjena indicirana, treba ih primjenjivati uz oprez i učestalo praćenje vrijednosti kalija u serumu.

#### *Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)*

Bolesnici koji istodobno uzimaju kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu biti izloženi povećanom riziku razvoja hiperkalijemije (vidjeti dio 4.4).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Blocar Plus se ne preporučuje tijekom prvog tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.4), a kontraindiciran je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološki podaci koji se odnose na rizik od teratogenog učinka ACE inhibitora tijekom prvog tromjesečja nisu dostatni za donošenje zaključaka, međutim, ne može se isključiti mali porast rizika. Osim ako se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, bolesnice 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, ukoliko je prikladno, započeti s alternativnom terapijom.

Poznato je da izlaganje terapiji ACE inhibitorima i antagonistima receptora angiotenzina II (AIIIRA) tijekom drugog i trećeg tromjesečja uzrokuje u ljudi fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnion, poremećaj okoštavanja lubanje) i neonatalnu toksičnost (zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ako do izloženosti ACE inhibitorima dođe od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, preporučuje se ultrazvučni pregled funkcije bubrega i razvoja lubanje. Novorođenčad čije su majke uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog moguće hipotenzije, oligurije i hiperkalijemije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

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

### Dojenje

Blocar Plus je kontraindiciran tijekom dojenja.

Ramipril i hidroklorotiazid se izlučuju u majčino mlijeko, u količinama koje će vjerojatno imati učinka na dojenče, ako su dojiljama propisane terapijske doze ramiprila i hidroklorotiazida. Podaci o upotrebi ramiprila tijekom dojenja su nedostadni te se preporučuje koristiti alternativnu terapiju s bolje utvrđenim profilom sigurnosti primjene tijekom dojenja, posebno ako se doji novorođenče ili nedonošče.

Hidroklorotiazid se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi. Primjena tiazida tijekom dojenja povezana je sa smanjenom laktacijom ili čak supresijom laktacije u majki. Mogu se pojaviti preosjetljivost na djelatne tvari derivate sulfonamida, hipokalemija te bilirubinska encefalopatija.

Zbog mogućnosti ozbiljnih reakcija dojenčadi na obje djelatne tvari, treba donijeti odluku o prekidu dojenja ili terapije, uzimajući u obzir važnost terapije za majku.

## **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Neke nuspojave (npr. simptomi hipotenzije poput omaglice) mogu oslabiti bolesnikovu sposobnost koncentracije i reagiranja, što može biti opasno u situacijama gdje su te sposobnosti bitne npr. upravljanje vozilima ili strojevima. To se najčešće može dogoditi u početku liječenja ili prilikom prelaska s drugih lijekova. Nekoliko sati nakon uzimanja prve doze lijeka te kod svakog naknadnog povećanja doze ne preporučuje se voziti ili upravljati strojevima.

## **4.8. Nuspojave**

### *Sažetak sigurnosnog profila*

Sigurnosni profil ramiprila i hidroklorotiazida uključuje nuspojave koje nastaju kao posljedica snižavanja krvnog tlaka i/ili gubitka tekućine zbog pojačane diureze. Djelatna tvar ramipril može uzrokovati dugotrajni suhi kašalj, dok hidroklorotiazid može uzrokovati pogoršanje metabolizma glukoze, lipida i urične kiseline. Dvije djelatne tvari imaju inverzni učinak na razinu kalija u plazmi. Ozbiljne nuspojave uključuju angioedem ili anafilaktičke reakcije, oštećenje funkcije bubrega ili jetre, pankreatitis, teške kožne reakcije te neutropeniju/agranulocitozu.

### *Tablični prikaz nuspojava*

Za prikaz učestalosti pojavljivanja nuspojava koriste se sljedeće kategorije:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

MedDRA klasifikacija	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
-------------------------	-------	-------------	-----------------	-----------

organskih sustava				
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>				Nemelanomski rak kože (karcinom bazalnih stanica i karcinom skvamoznih stanica)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>		<p> smanjen broj bijelih i crvenih krvnih stanica, smanjenje koncentracije hemoglobina, hemolitička anemija, smanjen broj trombocita</p>		<p> depresija koštane srži, neutropenija, uključujući agranulocitozu, pancitopenija, eozinofilija, hemokonzracija (radi gubitka tekućine)</p>
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>				<p> anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije na ramipril ili anafilaktičke reakcije na hidroklorotiazid, povećana koncentracija antinuklearnih antitijela</p>
<b>Endokrini poremećaji</b>				<p> sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)</p>
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	<p> neodgovarajuća kontrola dijabetesa, smanjena tolerancija na glukozu, povećana razina glukoze i urične kiseline u krvi, pogoršanje gihta, povećana razina kolesterola i/ili triglicerida uzrokovana hidroklorotiazidom</p>	<p> anoreksija, smanjeni apetit</p> <p> smanjena razina kalija u krvi i žeđ uzrokovane hidroklorotiazidom</p>	<p> povišena razina kalija u krvi uzrokovana ramiprilom</p>	<p> smanjena razina natrija u krvi</p> <p> glikozurija, metabolička alkalozna, hipokloremija, hipomagnezija, hiperkalcijemija i dehidracija uzrokovane hidroklorotiazidom</p>
<b>Psijhijatrijski poremećaji</b>		<p> depresivno raspoloženje, apatija, anksioznost, nervoza, poremećaj sna, uključujući somnolenciju</p>		<p> zbunjenost, nemir, poremećaj koncentracije</p>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	<p> glavobolja, omaglica</p>	<p> vrtoglavica, parestezija,</p>		<p> cerebralna ishemija, uključujući ishemijski</p>

		tremor, poremećaj ravnoteže, osjećaj pečenja, dizgeuzija, ageuzija		moždani udar i tranzitorni ishemijski napadaj, umanjene psihomotoričke sposobnosti, parosmija
<b>Poremećaji oka</b>		smetnje vida, uključujući zamućen vid, konjuktivitis		ksantopsija, smanjeno suženje uzrokovano hidroklorotiazidom, akutni glaukom zatvorenog kuta, akutna miopija, efuzija žilnice, uzrokovani hidroklorotiazidom
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>		tinitus		oštećenje sluha
<b>Srčani poremećaji</b>		ishemija miokarda, uključujući anginu pektoris, tahikardija, aritmija, palpitacije, periferni edem		infarkt miokarda
<b>Krvožilni poremećaji</b>		hipotenzija, smanjen ortostatski krvni tlak, sinkopa, crvenilo praćeno osjećajem vrućine		tromboza u kontekstu teškog gubitka tekućine, vaskularna stenoza, hipoperfuzija, Raynaudov fenomen, vaskulitis
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta</b>	neproductivni nadražujući kašalj, bronhitis	sinusitis, dispneja, nazalna kongestija	akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) (vidjeti dio 4.4)	bronhospazam, uključujući pogoršanu astmu  alergijski alveolitis, nekardiogeni plućni edem uzrokovani hidroklorotiazidom
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		upala gastro- intestinalnog trakta, poremećaji probave, nelagoda u abdomenu, dispepsija, gastritis, mučnina, zatvor  gingivitis	povraćanje, aftozni stomatitis, glositis, proljev, bol u gornjem dijelu abdomena, suhoća usta	pankreatitis (u iznimnim slučajevima prijavljeni su smrtni ishodi povezani s uporabom ACE inhibitora), porast koncentracije enzima gušterače, angioedem tankog crijeva  sijaloadenitis uzrokovan hidroklorotiazidom

		uzrokovan hidroklorotiazido m		
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>		kolestatski ili citolitički hepatitis (u iznimnim slučajevima sa smrtnim ishodom), povećana koncentracija enzima jetre i/ili konjugiranog bilirubina  kalkulozni kolecistitis uzrokovan hidroklorotiazido m		akutno zatajenje jetre, kolestatska žutica, oštećenje stanica jetre (hepatocelularno oštećenje)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		angioedem (u iznimnim slučajevima opstrukcija dišnih puteva uzrokovana angioedemom može imati smrtni ishod), psorijaziformni dermatitis, hiperhidroza, osip, posebice makulopapularni, pruritus, alopecija		toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, erythema multiforme, pemfigus, pogoršanje psorijaze, eksfolijativni dermatitis, reakcija foto-osjetljivosti, oniholiza, pemfigoidni ili lihenoidni egzantem ili enantem, urtikarija  sistemski lupus erythematosus uzrokovan hidroklorotiazidom
<b>Poremećaji mišićno- koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>		mijalgija		artralgija, spazam mišića  slabost mišića, mišićno-koštana ukočenost i tetanija uzrokovani hidroklorotiazidom
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>		oslabljena funkcija bubrega, uključujući akutno zatajenje bubrega, pojačano izlučivanje mokraće, povećana		pogoršanje postojeće proteinurije  intersticijski nefritis uzrokovan hidroklorotiazidom

		koncentracija ureje i kreatinina u krvi		
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>		prolazna erektilna impotencija		smanjen libido, ginekomastija
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene lijeka</b>	umor, astenija	bol u prsištu, vrućica (pireksija)		

#### *Opis odabranih nuspojava*

Nemelanomski rak kože: Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između hidroklorotiazida i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi (vidjeti također dijelove 4.4 i 5.1).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

Simptomi povezani s predoziranjem ACE inhibitorima mogu uključivati pretjeranu perifernu vazodilataciju (s izraženom hipotenzijom, šokom), bradikardiju, poremećaj ravnoteže elektrolita, zatajenje bubrega, srčanu aritmiju, gubitak svijesti uključujući komu, cerebralne konvulzije, pareze i paralitički ileus.

U predisponiranih bolesnika (npr. s hiperplazijom prostate), predoziranje hidroklorotiazidom može inducirati akutnu retenciju urina.

### Liječenje

Bolesnike treba pomno pratiti, a liječenje mora biti simptomatsko i potpuno. Preporučene mjere uključuju primarnu detoksifikaciju (ispiranje želuca, primjena adsorbensa poput medicinskog ugljena) i mjere za vraćanje hemodinamičke stabilnosti, uključujući primjenu alfa-1 adrenergičnih agonista ili angiotenzina II (angiotenzinamida). Hemodijalizom se aktivni metabolit ramiprila, ramiprilat, slabo uklanja iz cirkulacije.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav, ACE inhibitori i diuretici, ramipril i diuretici, ATK oznaka: C09BA05

### Mehanizam djelovanja

#### *Ramipril*

Ramiprilat, aktivni metabolit predlijeka ramiprila, inhibira enzim dipeptidilkarboksipeptidazu I (sinonimi su konvertaza angiotenzina, kininaza II). U plazmi i tkivu taj enzim katalizira konverziju angiotenzina I u aktivnu vazokonstriktivnu supstanciju angiotenzin II, kao i razgradnju aktivnog vazodilatatora



bradikinina. Smanjeno stvaranje angiotenzina II i inhibicija razgradnje bradikinina uzrokuju vazodilataciju.

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 bolesnika crne rase s hipertenzijom (afrokaripska skupina - populacija hipertenzivnih bolesnika koja obično ima nisku koncentraciju renina) nego u bolesnika ostalih rasa.

#### *Hidroklorotiazid*

Hidroklorotiazid je tiazidski diuretik. Mehanizam antihipertenzivnog učinka tiazidskih diuretika nije u potpunosti poznat. Inhibira reapsorpciju natrija i klorida u distalnim tubulima. Pojačano bubrežno izlučivanje tih iona povezano je s povećanim mokrenjem (zbog osmotskog vezanja vode). Povećano je izlučivanje kalija i magnezija, a smanjeno izlučivanje urične kiseline. Mogući mehanizmi antihipertenzivnog djelovanja hidroklorotiazida su: modificirana ravnoteža natrija, smanjenje volumena izvanstanične tekućine i volumena plazme, promjena u bubrežnom vaskularanom otporu te smanjeni odgovor na noradrenalin i angiotenzin II.

#### Farmakodinamički učinci

##### *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 bolesnika s hipertenzijom uzrokuje smanjenje krvnog tlaka u ležećem i stojećem položaju, bez kompenzacijskog ubrzanja otkucaja srca.

U većine bolesnika 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.

Maksimalni antihipertenzivni učinak kontinuiranog liječenja ramiprilom obično se postiže nakon 3 do 4 tjedna. Pokazalo se da je antihipertenzivni učinak održan tijekom dugotrajnog liječenja u trajanju od 2 godine.

Nagli prestanak uzimanja ramiprila ne izaziva brzo i pretjerano povećanje krvnog tlaka, tzv. "rebound" hipertenziju.

##### *Hidroklorotiazid*

Uz hidroklorotiazid, 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 tjedan dana nakon prekida liječenja.

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost primjene

##### *Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida*

U kliničkim studijama primjena ove kombinacije uzrokovala je veće smanjenje krvnog tlaka, nego kad je bilo koja od tih tvari primijenjena samostalno. Vjerojatno putem blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava, istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida poništava učinak na gubitak kalija koji je povezan s ovim diureticima. Kombinacija ACE inhibitora s tiazidskim diuretikom ima sinergistički učinak te također smanjuje rizik od hipokalemije koju uzrokuje diuretik korišten samostalno.

##### *Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)*

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

#### *Nemelanomski rak kože*

Na temelju dostupnih podataka iz epidemioloških ispitivanja, između HCTZ-a i NMSC-a primijećena je povezanost ovisna o kumulativnoj dozi. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71 533 slučaja BCC-a i 8 629 slučajeva SCC-a usklađenih s 1 430 833, odnosno 172 462 kontrola u populaciji. Velika primjena hidroklorotiazida ( $\geq 50,000$  mg kumulativno) bila je povezana s prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primijećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između raka usana (SCC) i izlaganja hidroklorotiazidu: 633 slučaja raka usana usklađeno je s 63 067 kontrola u populaciji, primjenom strategije uzorkovanja iz rizične skupine (engl. risk-set sampling). Povezanost odgovora i kumulativne doze dokazan je s prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) s povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku primjenu hidroklorotiazida ( $\sim 25\ 000$  mg) i OR 7,7 (5,7-10,5) za najvišu kumulativnu dozu ( $\sim 100\ 000$  mg) (vidjeti i dio 4.4).

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### *Farmakokinetika i metabolizam*

#### *Ramipril*

##### Apsorpcija

Nakon oralne primjene ramipril se brzo apsorbira iz probavnog sustava: vršna koncentracija ramiprila u plazmi postiže se unutar jednog sata. Prema nalazima izlučivanja urinom, opseg apsorpcije iznosi najmanje 56% i ne ovisi značajno o prisutnosti hrane u probavnom traktu. Bioraspoloživost aktivnog metabolita ramiprilata nakon oralne primjene 2,5 mg i 5 mg ramiprila je 45%. Vršna koncentracija ramiprilata, jedinog aktivnog metabolita ramiprila, u plazmi se postiže 2-4 sata nakon unosa ramiprila. Stalna koncentracija ramiprilata u plazmi, nakon doziranja jednom dnevno s uobičajenim dozama postiže se oko 4. dana liječenja.

##### Distribucija

Vežanje za proteine u serumu iznosi oko 73% za ramipril, i oko 56% za ramiprilat.

##### Biotransformacija

Ramipril se gotovo potpuno metabolizira do ramiprilata i inaktivnih metabolita diketopiperazin estera, diketopiperazinske kiseline i glukuronida ramiprila i ramiprilata.

##### Eliminacija

Metaboliti se izlučuju primarno bubregom. Koncentracija ramiprilata u plazmi smanjuje se polifaznim tijekom. Zbog snažnog, zasićujućeg vezanja na ACE i sporog otpuštanja s enzima, ramiprilat ima produženu završnu eliminacijsku fazu s vrlo niskim koncentracijama lijeka u plazmi.

Nakon višekratnih doza ramiprila danih jednom dnevno, efektivni poluvijek ramiprilata u plazmi je 13-17 sati za doze od 5-10 mg te je trajao i dulje za niže doze od 1,25-2,5 mg. Ta razlika je povezana sa saturabilnim kapacitetom enzima da veže ramiprilat. Nakon jednokratne oralne doze ramiprila, ramipril i njegovi metaboliti nisu bili prisutni u majčinom mlijeku u koncentraciji u kojoj se mogu otkriti. Međutim, učinak višekratnih doza nije poznat.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2.)

Bubrežno izlučivanje ramiprilata smanjeno je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a bubrežni klirens ramiprilata je proporcionalno povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije ramiprilata u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2.)

U bolesnika s oštećenom funkcijom jetre, metabolizam ramiprila u ramiprilat je usporen zbog smanjene aktivnosti jetrenih esteraza te je koncentracija ramiprila u plazmi u ovih bolesnika povišena. Ipak, vršne koncentracije ramiprilata u ovih bolesnika nisu različite od onih uočeni u osoba s normalnom funkcijom jetre.

#### *Hidroklorotiazid*

##### Apsorpcija

Nakon oralne primjene, oko 70% hidroklorotiazida apsorbira se iz probavnog trakta. Vršna koncentracija hidroklorotiazida u plazmi postiže se za 1,5 do 5 sati.

##### Distribucija

Vezanje na proteine plazme iznosi 40%.

##### Biotransformacija

Hidroklorotiazid se zanemarivo metabolizira u jetri.

##### Eliminacija

Hidroklorotiazid se izlučuje gotovo potpuno (> 95 %) u nepromijenjenom obliku putem bubrega, 50% do 70% jednokratne oralne doze izlučuje se unutar 24 sata. Poluvrijeme eliminacije iznosi 5 do 6 sati.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.2)

Izlučivanje hidroklorotiazida putem bubrega je smanjeno u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, a bubrežni klirens hidroklorotiazida proporcionalno je povezan s klirensom kreatinina. To dovodi do povećane koncentracije hidroklorotiazida u plazmi, koja se smanjuje sporije nego u osoba s normalnom funkcijom bubrega.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2)

Nisu zabilježene bitne promjene u farmakokinetici hidroklorotiazida u bolesnika s cirozom jetre.

Nisu provedena ispitivanja farmakokinetike hidroklorotiazida u bolesnika sa zatajenjem srca.

#### *Ramipril i hidroklorotiazid*

Istodobna primjena ramiprila i hidroklorotiazida nema utjecaja na bioraspoloživost svake pojedine komponente.

Kombinacija fiksne doze može se smatrati bioekvivalentnom lijekovima koji sadrže pojedine komponente.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija ramiprila i hidroklorotiazida 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.

S obzirom da ispitivanja pojedinih komponenti nisu pokazala rizik, nisu provedene studije mutagenosti i kancerogenosti s kombinacijom ovih djelatnih tvari.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i kunića dokazala su da je kombinacija ovih djelatnih tvari nešto toksičnija od pojedinih komponenti, ali niti jedno ispitivanje nije pokazalo teratogena svojstva kombinacije ovih djelatnih tvari.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

#### **Blocar Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete**

- laktoza hidrat
- hipromeloza
- krospovidon
- celuloza, mikrokristalična
- natrijev stearilfumarat

#### **Blocar Plus 5 mg/25 mg tablete**

- laktoza hidrat
- hipromeloza
- krospovidon
- celuloza, mikrokristalična
- natrijev stearilfumarat

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nema.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C, u originalnom pakiranju, radi zaštite od vlage.

### 6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta u PVC/PCTFE/Al blisteru.

### 6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Blocar Plus 2,5 mg/12,5 mg tablete: HR-H-319769403

Blocar Plus 5 mg/25 mg tablete: HR-H-572715978

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. travnja 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. lipnja 2020.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Ožujak 2022.