

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Hemokvin[®], 10 mg, film tablete
Hemokvin[®], 20 mg, film tablete

INN: kvinapril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Hemokvin, 10 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

kvinapril 10 mg

(što odgovara 10,832 mg kvinapril-hidrohlorida)

Hemokvin, 20 mg, film tablete

1 film tableta sadrži:

kvinapril 20 mg

(što odgovara 21,664 mg kvinapril-hidrohlorida)

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Hemokvin 10 mg, film tablete

Trouglaste, bikonveksne film tablete, bele boje, sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Hemokvin 20 mg, film tablete

Okrugle, bikonveksne film tablete, bele boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani. Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Hipertenzija

Kvinapril je namenjen lečenju svih stepena esencijalne hipertenzije. Kvinapril je efikasan kao monoterapija ili u kombinaciji sa diureticima kod pacijenata sa hipertenzijom (*videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).

Kongestivna srčana insuficijencija

Kvinapril je namenjen lečenju kongestivne srčane insuficijencije, uz diuretik i/ili kardiotonične glikozide. Lečenje kongestivne srčane insuficijencije bi trebalo započeti pod strogim lekarskim nadzorom.

4.2. Doziranje i način primene

Oralna primena.

Odrasle osobe

Hipertenzija

Monoterapija: Preporučena početna doza kvinaprila je 10 mg jednom dnevno kod hipertenzije bez komplikacija. Zavisno od kliničkog odgovora, doza se može titrirati (dupliranje doze zahteva odgovarajući vremenski period za prilagođavanje doziranja) do doze održavanja od 20 mg/dan do 40 mg/dan koja se

primenjuje kao pojedinačna doza ili podeljena u dve doze. Dugotrajna kontrola krvnog pritiska se kod većine pacijenata postiže sa režimom doziranja jednom dnevno. Pacijenti su primenjivali doze i do 80 mg/dnevno. Lek se može uzeti nezavisno od obroka. Preporučuje se uzimanje leka uvek u isto vreme kako bi se poboljšala komplijansa.

Istovremena primena sa diuretikom: Kako bi se utvrdilo da li će doći do pojave izrazite hipotenzije kod pacijenata koji su na terapiji diureticima, preporučuje se početna doza kvinaprila od 2,5* mg. Nakon toga, ovu dozu treba titrirati (kao što je prethodno opisano) do optimalnog terapijskog odgovora (*videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).

Kongestivna srčana insuficijencija

Zbog moguće pojave simptomatske hipotenzije i u cilju pažljivog praćenja pacijenata, preporučuje se početna doza od 2,5* mg kvinaprila. Nakon toga, potrebno je pacijentima titrirati dozu do efektivne doze (do 40 mg/dan) podeljene u 1 do 2 doze, istovremeno sa diuretikom i/ili kardiotoničnim glikozidima. Efektivna doza održavanja je najčešće od 10 mg/dan do 20 mg/dan uz ostalu pridruženu terapiju. Lek se može uzeti nezavisno od obroka. Preporučuje se uzimanje leka uvek u isto vreme kako bi se poboljšala komplijansa.

Teška srčana insuficijencija

Terapiju teških i nestabilnih oblika kongestivne srčane insuficijencije treba započeti pod strogim lekarskim nadzorom u bolničkim uslovima.

Ostali pacijenti sa povećanim rizikom i koji bi trebalo da lečenje započnu u bolnici su: pacijenti koji uzimaju visoke doze diuretika Henleove petlje (npr. > 80 mg furosemida) ili su na terapiji sa više različitih diuretika; pacijenti sa hipovolemijom, hiponatremijom (natrijum u serumu < 130 mgEq/L), ili sistolnim pritiskom < 90 mmHg, pacijenti koji primaju visoke doze vazodilatatora, pacijenti sa povišenim vrednostima serumskog kreatinina (> 150 mikromol/L), ili stariji pacijenti (70 godina i više).

Stariji pacijenti/Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod starijih pacijenata i pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 40 mL/min, preporučuje se početna doza u terapiji esencijalne hipertenzije od 2,5* mg praćena titracijom do postizanja optimalnog terapijskog odgovora (*videti odeljak 4.4*).

Pedijatrijska populacija

Trenutno raspoloživi podaci su opisani u odeljcima 5.1 i 5.2, ali nema posebnih preporuka o doziranju.

* Pošto se doze manje od 5 mg kvinaprila ne mogu postići primenom leka Hemokvin, za postizanje ovih doza neophodno je koristiti lek odgovarajuće jačine koji je dostupan na tržištu.

4.3. Kontraindikacije

Kvinapril je kontraindikovao kod:

- pacijenata sa preosetljivošću na kvinapril ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1.
- pacijentkinja tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (*videti odeljke 4.4 i 4.6*)
- pacijenata sa angioedemom u anamnezi čija je pojava povezana sa ranijom upotrebom ACE inhibitora
- pacijenata sa naslednim/idiopatskim angioedemom
- pacijenata sa obstrukcijom izlaznog trakta leve komore
- pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrežne funkcije ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) koji upotrebljavaju lekove koji sadrže aliskiren

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kvinapril treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa aortnom stenozom.

Reakcije preosetljivosti

Do reakcija preosetljivosti može doći kod pacijenata sa ili bez anamnestičkih podataka o pojavi alergija ili bronhijalne astme, kao i npr. purpura, fotosenzitivnosti, urtikarije, nekrotizirajućeg angitisa, respiratornog distresa uključujući pneumonitis i edem pluća, anafilaktičke reakcije.

Pacijenti koji su na hemodijalizi gde se koriste poliakrilonitrilne visokopermeabilne membrane (AN69) su izloženi velikom riziku od pojave anafilaktoidnih reakcija ukoliko istovremeno primenjuju ACE inhibitore. Prema tome, ovu kombinaciju treba izbegavati, bilo primenom drugih antihipertenzivnih lekova ili drugih membrana u procesu hemodijalize. Slične reakcije su prijavljene tokom LDL afereze sa dekstransulfatom. Prema tome, ovu metodu ne treba primenjivati kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima.

Oštećena funkcija jetre

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom ili progresivnim oboljenjem jetre je potrebno sa posebnim oprezom primeniti kvinapril u kombinaciji sa diuretikom jer minimalne promene u balansu tečnosti ili elektrolita mogu uzrokovati hepatičnu komu. Metabolizam kvinaprila u kvinaprilat zavisao je od hepatične esteraze. Koncentracije kvinaprilata su smanjene kod pacijenata sa alkoholnom cirozom jetre što je posledica oštećene deesterifikacije kvinaprila.

Retko, ACE inhibitori su povezani sa sindromom koji počinje kao holestatska žutica i progredira do fulminantne nekroze jetre (u nekim slučajevima fatalne). Pacijenti kod kojih tokom primene ACE inhibitora dođe do pojave žutice ili povišenih vrednosti enzima jetre, treba da prekinu primenu kvinaprila i da budu pod medicinskim praćenjem.

Kašalj

Kašalj je prijavljen tokom primene ACE inhibitora. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, uporan i prestaje sa obustavom terapije. Kašalj izazvan ACE inhibitorima treba razmatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja.

Hirurški zahvati/Anestezija

Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim operacijama ili tokom anestezije lekovima koji dovode do hipotenzije, kvinapril može blokirati stvaranje angiotenzina II sekundarno, usled kompenzatornog oslobađanja renina. Ukoliko dođe do pojave hipotenzije za koju se smatra da je nastala kao posledica ovog mehanizma, ona može biti korigovana nadoknadom volumena (*videti odeljak 4.5*).

Hiperkalemija

Pacijenti koji su na monoterapiji kvinaprilom mogu imati povišenu koncentraciju kalijuma u serumu. Zbog rizika od nastanka još većeg povećanja koncentracije kalijuma u serumu savetuje se oprezno započinjanje istovremene terapije diureticima koji štede kalijum ili drugim lekovima za koje se zna da dovode do povećanja koncentracije kalijuma u serumu kao i pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu (*videti odeljke Hipotenzija iznad i odeljak 4.5*). Kada se primenjuju istovremeno, kvinapril može smanjiti hipokalemiju indukovanu tiazidnim diureticima.

Pacijenti sa dijabetesom

ACE inhibitori mogu da povećaju insulinsku osetljivost i povezani su sa hipoglikemijom kod pacijenata sa dijabetesom koji primaju insulin ili neki od oralnih antidijabetika. Treba pažljivo kontrolisati glikemiju tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorom (*videti odeljak 4.5*).

Anafilaktoidne reakcije

Pacijenti koji su bili na terapiji ACE inhibitorima tokom procedure desenzibilizacije na otrov *hymenoptera* (postupak hiposenzibilizacije na toksin pčela i osa) su doživeli po život opasne anafilaktoidne reakcije. Ove reakcije se mogu izbeći privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima pre svake desenzibilizacije, ali su se ponovo javljale nakon slučajnog izlaganja leku.

Oštećenje bubrežne funkcije

Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, funkciju bubrega treba pratiti tokom primene leka iako se u većini slučajeva funkcija bubrega ne menja, a može se čak i poboljšati.

Kao posledica inhibicije renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS), promene bubrežne funkcije se mogu predvideti kod predisponiranih pacijenata. Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom čija bubrežna funkcija zavisi od aktivnosti RAAS-a, terapija ACE inhibitorima, uključujući i kvinapril, može biti udružena sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i retko akutnom bubrežnom insuficijencijom i/ili fatalnim ishodom.

Poluvreme eliminacije kvinaprila se produžava sa smanjenjem klirensa kreatinina. Pacijenti sa klirensom kreatinina manjim od 60 mL/min treba da primaju manje početne doze kvinaprila (*videti odeljak 4.2*). Povećanje doze kod ovih pacijenata treba da bude u zavisnosti od terapijskog odgovora a bubrežnu funkciju treba pažljivo pratiti iako inicijalna ispitivanja ne ukazuju da kvinapril izaziva progresivno slabljenje bubrežne funkcije.

U kliničkim studijama kod hipertenzivnih pacijenata sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom renalne arterije, povećanje koncentracije uree u krvi i kreatinina u serumu su prijavljene kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Ova povećanja su skoro uvek reverzibilna po prestanku terapije ACE inhibitorima i/ili diureticima. Kod ovih pacijenata, bubrežnu funkciju treba pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije.

Kod pacijenata sa hipertenzijom ili srčanom insuficijencijom, koji nemaju očigledne postojeće bolesti bubrega, je primećen porast vrednosti ($> 1,25$ puta iznad gornje granice referentnih vrednosti) uree u krvi i kreatinina u serumu. Ove promene su bile neznatne i prolazne, posebno kada je kvinapril primenjivan zajedno sa diuretikom. Kod pacijenta sa hipertenzijom na monoterapiji kvinaprilom vrednosti uree u krvi i serumskog kreatinina su bile povišene kod 2% pacijenata, dok je povećanje tih vrednosti kod pacijenata na kombinovanoj terapiji kvinapril/HCT bilo zabeleženo kod 4% odnosno 3% pacijenata.

Opisane promene se mogu mnogo češće javiti kod pacijenata koji već imaju oštećenje funkcije bubrega. U tom slučaju treba razmotriti smanjenje doze i/ili prekid terapije diuretikom i/ili kvinaprilom.

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Postoje dokazi da istovremena primena ACE-inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE-inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aliskirena se stoga ne preporučuje (*videti odeljke 4.5 i 5.1*).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, potreban je nadzor specijaliste i pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska pacijenta.

ACE inhibitore i antagoniste receptora angiotenzina II ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Nedovoljna su iskustva kod pacijenata sa teškim bubrežnim oštećenjem (klirens kreatinina <10 mL/min). Terapija se zbog toga kod ovih pacijenata ne preporučuje.

Angioedem

Angioedem je prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Ukoliko se javi laringealni stridor ili angioedem lica, jezika ili glotisa, terapiju treba odmah prekinuti, pacijenta podvrgnuti odgovarajućoj terapiji sa potvrđenim medicinskim merama i strogo nadzirati do povlačenja otoka. U slučajevima kada dođe do oticanja lica i usana, simptomi se obično spontano povlače, a antihistaminici mogu biti korisni u otklanjanju simptoma. Angioedem koji je zahvatio larinks može biti fatalan. Kad su zahvaćeni jezik, glotis i larinks, verovatna je opstrukcija disajnih puteva, odgovarajuću terapiju npr. supkutanu primenu rastvora adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 mL) treba odmah započeti.

Pacijenti koji u anamnezi imaju angioedem koji nije povezan sa upotrebom ACE inhibitora mogu biti pod povećanim rizikom od pojave angioedema tokom terapije ACE inhibitorima (*videti takođe odeljak 4.3*).

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitor (npr. temsirolimus) ili DPP-IV inhibitor (npr. vildagliptin) mogu biti izloženi povećanom riziku od pojave angioedema. Potreban je oprez kada se pacijentu koji koristi ACE inhibitor u terapiju uvodi mTOR inhibitor ili DPP-IV inhibitor (*videti odeljak 4.5*).

Etničke razlike

Za pacijente crne rase koji primenjuju ACE inhibitore je prijavljena veća incidenca angioedema u odnosu na ostale. Takođe treba imati u vidu da su tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja, ACE inhibitori imali slabiji efekat na krvni pritisak kod osoba crne rase u odnosu na ostale.

Intestinalni angioedem

Intestinalni angioedem je prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima. Kod ovih pacijenata je registrovana pojava abdominalnog bola (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima u anamnezi nije postojao angioedem lica i nivoi C-1 esteraze su bili u granicama normale. Angioedem je dijagnostikovao CT skenerom abdomena ili ultrazvukom, ili hirurški, a simptomi su se povukli nakon prestanka primene ACE inhibitora. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu pacijenata koji primaju ACE inhibitore, a imaju abdominalni bol.

Hipotenzija

Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod hipertenzivnih pacijenata bez kliničkih komplikacija lečenih kvinaprilom, ali može nastati, kao posledica terapije ACE inhibitorima, kod pacijenata sa hiponatremijom i hipovolemijom, koji su na dijeti sa ograničenim unosom soli, uzimaju diuretike ili su na dijalizi, imaju dijareju ili povraćanje ili imaju tešku renin-zavisnu hipertenziju. Ako se razvije simptomatska hipotenzija, pacijenta treba staviti u ležeći položaj, a po potrebi dati infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za dalju primenu leka; međutim, u ovakvim slučajevima treba razmotriti primenu manjih doza kvinaprila ili diuretika.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, koji su u riziku od intenzivne hipotenzije, terapiju kvinaprilom treba započeti preporučenim dozama pod strogim nadzorom lekara; ove pacijente treba pažljivo pratiti tokom prve dve nedelje terapije i tokom povećanja doze kvinaprila.

Slično treba razmotriti i u slučaju pacijenata sa ishemijskim oboljenjem srca ili cerebrovaskularnim oboljenjem, jer kod njih veliki pad krvnog pritiska može izazvati infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult.

Neutropenija/agranulocitoza

Primena ACE inhibitora je retko bila povezana sa agranulocitozom i depresijom koštane srži kod pacijenata sa hipertenzijom bez kliničkih komplikacija, ali češće kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, posebno ukoliko imaju i kolagenu vaskularnu bolest. Kao i u slučaju primene drugih ACE inhibitora, treba razmotriti praćenje broja leukocita kod pacijenata sa kolagenom vaskularnom bolešću i/ili bubrežnim oboljenjima.

Trudnoća

Ne treba započinjati terapiju ACE inhibitorima tokom trudnoće. Osim ukoliko se nastavak terapije ACE inhibitorima ne smatra neophodnim, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju koja ima utvrđen bezbednosni profil za primene u trudnoći. Kada se ustanovi trudnoća, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i započeti, ukoliko je odgovarajuće, alternativnu terapiju (*videti odeljke 4.3 i 4.6*).

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjima intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Tetraciklini i ostali lekovi koji intetereaguju sa magnezijumom

Zbog prisustva magnezijum karbonata u formulaciji, pokazano je da lek Hemokvin pri istovremenoj primeni smanjuje resorpciju tetraciklina kod zdravih dobrovoljaca za 28-37%. Ovu interakciju treba imati na umu u slučaju da se pacijentu istovremeno propisuju i kvinapril i tetraciklin. Preporuka je da se izbegava istovremena primena tetraciklina.

Istovremena primena diuretika

Kod pacijenta koji uzimaju diuretike, a naročito oni koji su tek započeli terapiju diureticima, povremeno može doći do značajnog smanjenja krvnog pritiska nakon započinjanja terapije kvinaprilom. Hipotenzivni efekat prve doze može biti sveden na minimum, ako se prekine primena diuretika, ili se poveća unos soli, par dana pre početka terapije kvinaprilom. Ako nije moguće prekinuti uzimanje diuretika, početna doza kvinaprila mora biti smanjena i potreban je lekarski nadzor u trajanju do dva sata nakon primene prve doze kvinaprila (*videti odeljke 4.2 i 4.4*).

Lekovi koji povećavaju koncentraciju kalijum u serumu

Kvinapril je ACE inhibitor koji snižava koncentraciju aldosterona, što može dovesti do povišenja koncentracije kalijuma u serumu. Istovremenu terapiju diureticima koji štede kalijum, suplementima kalijuma, solima kalijuma ili drugim lekovima za koje se zna da povećavaju koncentraciju kalijuma, treba oprezno primenjivati i uz pažljivo praćenje koncentracije kalijuma u serumu. Kao i sa drugim ACE inhibitorima, pacijenti koji primenjuju kvinapril kao monoterapiju mogu imati povišenu koncentraciju kalijuma u serumu. Prilikom istovremene primene sa tiazidnim diureticima kvinapril može smanjiti hipokalemiju, koja je uzrokovana tiazidnim diureticima. Kod starijih pacijenata ili pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega, istovremena primena ACE inhibitora sa sulfametoksazol/trimetoprimom je povezana sa teškom hiperkalemijom, koja je uzrokovana trimetoprimom. Kvinapril i lekovi koji sadrže trimetoprim treba da se primenjuju sa oprezom i uz praćenje koncentracije kalijuma u serumu.

Hirurški zahvati/Anestezija

Iako nema podataka o interakciji između kvinaprila i anestetika koji dovode do hipotenzije, savetuje se oprez kod pacijenata koji se podvrgavaju većim hirurškim intervencijama ili anestetičkim procedurama zbog toga što ACE inhibitori sprečavaju stvaranje angiotenzina II sekundarno, kao posledicu kompenzatornog oslobađanja renina. Ovo može dovesti do hipotenzije koja se koriguje plazma ekspanderima.

Litijum

Povećane koncentracije litijuma u serumu i intoksikacija litijumom su prijavljeni kod pacijenata koji istovremeno primenjuju litijum i neki ACE inhibitor usled gubitka natrijuma. Ove lekove treba primenjivati sa oprezom, a preporučuje se često praćenje koncentracije litijuma u serumu. Ukoliko se diuretik takođe primenjuje, može doći do povećanja rizika od toksičnosti litijuma.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (COX-2 inhibitori):

Kod starijih pacijenata, pacijenata sa smanjenim volumenom (uključujući i one na terapiji diureticima), pacijenata sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom, istovremena primena nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), uključujući selektivne COX-2 inhibitore, sa ACE inhibitorima, uključujući kvinapril, može dovesti do oštećenja bubrežne funkcije, uključujući moguću akutnu bubrežnu insuficijenciju. Ovi efekti su obično reverzibilni. Bubrežnu funkciju treba periodično pratiti kod pacijenata koji uzimaju kvinapril i NSAIL. Antihipertenzivni efekat ACE inhibitora, uključujući kvinapril, može biti smanjen primenom NSAIL.

Lekovi koji inhibiraju mTOR ili DPP-IV

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitor (npr. temsirolimus) ili DPP-IV inhibitor (npr. vildagliptin) mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja angioedema. Potreban je oprez prilikom započinjanja terapije mTOR inhibitorom ili DPP-IV inhibitorom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitore.

Preparati zlata

Nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su retko prijavljene kod pacijenata na terapiji parenteralnim preparatima zlata (npr. natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima.

Alopurinol, citostatici i imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid

Istovremena primena sa ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika za pojavu leukopenije.

Alkohol, barbiturati ili narkotici

Pri istovremenoj primeni sa ACE inhibitorima može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

Ostali antihipertenzivi

Pri istovremenoj primeni sa ACE inhibitorima može doći do aditivnog efekta ili potencijacije.

Ostali lekovi

Istovremena primena više doza atorvastatina od 10 mg sa 80 mg kvinaprila nije dovela do značajnih promena u farmakokinetičkim parametrima atorvastatina u stanju ravnoteže.

Antacidi

Mogu smanjiti bioraspoloživost kvinaprila.

Antidijabetici (oralni hipoglikemici i insulin)

Kod pacijenata sa dijabetesom ACE inhibitori mogu povećati insulinsku senzitivnost i povezani su sa hipoglikemijom kod pacijenata na terapiji oralnim antidijabeticima i insulinom. Treba pažljivo pratiti glikemiju naročito tokom prvog meseca terapije ACE inhibitorima (*videti odeljak 4.4*).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sistema (RAAS)

Podaci iz kliničkih studija ukazuju da je dvostruka blokada RAAS kombinovanom primenom ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II, ili aliskirena, u poređenju sa monoterapijom nekim od ovih lekova, povezana sa povećanom učestalošću neželjenih dejstava poput hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) (*videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1*).

Aliskiren

Ne smete primenjivati istovremeno aliskiren sa kvinaprilom kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje za vreme prvog trimestra trudnoće (*videti odeljak 4.4*). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana za vreme drugog i trećeg trimestra trudnoće (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

Na osnovu epidemioloških studija, gde su ACE inhibitori primenjivani u periodu prvog trimestra trudnoće, ne može se izvesti jasan zaključak o teratogenosti ovih lekova; međutim, mali porast rizika se ne može isključiti. Ukoliko se kontinuirana terapija ACE inhibitorima ne smatra neophodnom, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba propisati lek koji ima povoljan bezbedonosni profil za primenu u trudnoći. Kada se trudnoća dijagnostikuje, terapiju ACE inhibitorima treba odmah prekinuti i ukoliko je to odgovarajuće, započeti alternativnu terapiju.

Poznato je da dugotrajna izloženost ACE inhibitorima tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće prouzrokuje fetotoksičnost kod ljudi (smanjenje funkcije bubrega, oligohidramnion, usporavanje osifikacije lobanje i/ili smrt novorođenčeta) i neonatalnu toksičnost (renalnu insuficijenciju, hipotenzija, hiperkalemiju) (*videti odeljak 5.3*). Ukoliko dođe do ekspozicije ACE inhibitoru od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje fetusa. Opisane su i kontrakture udova, kraniofacijalni deformiteti, hipoplazija pluća, i usporenje intrauterinog rasta koje je povezano sa oligohidramnionom.

Kod odojčadi čije su majke tokom trudnoće bile izložene ACE inhibitorima treba pažljivo kontrolisati moguću pojavu hipotenzije, oligurije i hiperkalemije (*videti odeljke 4.3 i 4.4*). Kod pojave oligurije, pažnju treba usmeriti na održavanje krvnog pritiska i perfuzije bubrega.

Dojenje

Ograničeni farmakokinetički podaci pokazuju veoma male koncentracije u mleku dojilja (*videti odeljak 5.2*). Iako ove koncentracije leka nisu klinički značajne, primena kvinaprila u periodu dojenja se ne preporučuje kod majki prevremeno rođene dece kao i prvih nekoliko nedelja posle porođaja, zbog hipotetičkog rizika od kardiovaskularnih i bubrežnih efekata, kao i zbog nedovoljnog iskustva u primeni leka u periodu dojenja.

Kod starije odojčadi, primenu kvinaprila kod dojilja treba razmotriti u slučaju kada je terapija za majku neophodna, a dete treba pratiti zbog eventualne pojave neželjenih dejstava.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nema adekvatnih kliničkih studija o uticaju kvinaprila na sposobnost upravljanja vozilom. Prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama potrebno je imati u vidu da se povremeno mogu javiti vrtoglavica i slabost.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva su na osnovu učestalosti pojavljivanja definisana prema sledećoj konvenciji:

Veoma česta ($\geq 1/10$)

Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retka ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Veoma retka ($\leq 1/10\ 000$),

Nepoznate učestalosti: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka

Najčešća neželjena dejstva prijavljena tokom kliničkih ispitivanja su bila: glavobolja (7,2%), vrtoglavica (5,5%), kašalj (3,9%), umor (3,5%), rinitis (3,2%), mučnina i/ili povraćanje (2,8%) i mialgija (2,2%).

<i>Klasa sistema organa</i>	<i>Učestalost</i>	<i>Neželjena dejstva</i>
Infekcije i infestacije	<i>Česta</i>	faringitis, rinitis
	<i>Povremena</i>	bronhitis, infekcija gornjih respiratornih puteva, infekcija urinarnog trakta, sinuzitis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	<i>Nepoznate učestalosti</i>	agranulocitoza, hemolitička anemija, neutropenija, trombocitopenija
Poremećaji imunskog sistema	<i>Nepoznate učestalosti</i>	anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Često</i>	hiperkalemija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Često</i>	insomnija
	<i>Povremena</i>	stanje konfuzije, depresija, nervoza
Poremećaji nervnog sistema	<i>Česta</i>	vrtoglavica, glavobolja, parestezije
	<i>Povremena</i>	tranzitorni ishemijski atak, somnolencija
	<i>Retka</i>	poremećaj ravnoteže, sinkopa
	<i>Nepoznate učestalosti</i>	cerebrovaskularni insult/cerebralna hemoragija
Poremećaji oka	<i>Povremeno</i>	ambliopija
	<i>Veoma retko</i>	zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	<i>Povremena</i>	vertigo, tinitus
Kardiološki poremećaji	<i>Povremena</i>	infarkt miokarda, angina pectoris, tahikardija, palpitacije
Vaskularni poremećaji	<i>Često</i>	hipotenzija

	<i>Povremeno</i>	vazodilatacija
	<i>Nepoznate učestalosti</i>	ortostatska hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<i>Česta</i>	dispnea, kašalj
	<i>Povremeno</i>	suvo grlo
	<i>Retko</i>	eozinofilna pneumonija
	<i>Nepoznate učestalosti</i>	bronhospazam U individualnim slučajevima, opstrukcija gornjih respiratornih puteva zbog angioedema (koja može biti fatalna).
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Česta</i>	povraćanje, dijareja, dispepsija, bol u abdomenu, mučnina
	<i>Povremena</i>	flatulencija, suvoća usta
	<i>Retka</i>	glositis, opstipacija, disgeuzija
	<i>Veoma retka</i>	ileus, intestinalni angioedem
	<i>Nepoznate učestalosti</i>	pankreatitis*
Hepatobilijarni poremećaji	<i>Nepoznate učestalosti</i>	hepatitis, holestatska žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Povremena</i>	angioedem, osip, pruritus, hiperhidroza
	<i>Retka</i>	multiformni eritem, pemfigus, urtikarija
	<i>Veoma retka</i>	psorijaziformni dermatitis
	<i>Nepoznate učestalosti</i>	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ekfolijativni dermatitis, alopecija, fotosenzitivnost. Poremećaji kože koji mogu biti povezani sa groznicom, bolovima u mišićima i zglobovima (mialgije, atralgije, artritis), zapaljenje krvnih sudova (vaskulitis), inflamacija seroznih opni, i promene laboratorijskih vrednosti (eozinofilija, leukocitoza, i/ili porast antinuklearnih antitela, povišena sedimentacija eritrocita)
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<i>Česta</i>	bolovi u leđima, mialgija
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Povremena</i>	oštećena funkcija bubrega, proteinurija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	<i>Povremeno</i>	erektilna disfunkcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	<i>Česta</i>	umor, astenija, bolovi u grudima
	<i>Povremena</i>	generalizovani edem, pireksija, periferni edemi
Laboratorijska ispitivanja	<i>Česta</i>	Povišene vrednosti kreatinina u krvi, povišene vrednosti uree u krvi**
	<i>Nepoznate učestalosti</i>	Smanjen nivo hemoglobina, snižen hematokrit, povišena vrednost enzima jetre, povišena vrednost bilirubin u krvi. Kod pacijenata sa kongenitalnom G-6-PDH deficijencijom prijavljeni su individualni slučajevi hemolitičke anemije.

*Pankreatitis je retko prijavljen kod pacijenata lečenih ACE inhibitorima; u nekim slučajevima je bio fatalan.

****** veća je verovatnoća da će se povišene vrednosti javiti kod pacijenata koji istovremeno uzimaju diuretsku terapiju u poređenju sa onima na monoterapiji kvinaprilom. Ova povećanja su često reverzibilna sa nastavkom terapije.

Vaskulitis i ginekomastija su prijavljeni kod ostalih ACE inhibitora i ne može se isključiti da su ova neželjena dejstva specifična za ovu grupu lekova.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Oralna LD50 kvinaprila kod miševa i pacova je od 1440 do 4280 mg/kg.

Nema podataka o predoziranju kvinaprilom kod ljudi. Najverovatnija manifestacija predoziranja su simptomi koji su povezani sa teškom hipotenzijom, koji se obično leče intravenskom primenom plazma ekspandera.

Hemodijaliza i peritonealna dijaliza imaju mali efekat na eliminaciju kvinaprila i kvinaprilata. Terapija je simptomatska i suportivna u skladu sa standardnom procedurom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE), monokomponentni

ATC šifra: C09AA06

Kvinapril se brzo deesterifikuje u kvinaprilat (kvinapril diacid, primarni meatabolit) koji je jak inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE).

ACE je peptidil dipeptidaza koja katalizuje konverziju angiotenzina I do vazokonstriktornog peptide, angiotenzina II, koji je uključen u kontrolu vaskularnog tonusa putem različitih mehanizama, uključujući stimulaciju sekrecije aldosterona iz kore nadbubrežne žlezde. Mehanizam dejstva kvinaprila, kod ljudi i životinja, podrazumeva inhibiciju ACE enzima, u cirkulaciji kao i u tkivima, a kao posledica toga dolazi do smanjenja vazopresorne aktivnosti i sekrecije aldosterona.

U studijama na životinjama je pokazano da antihipertenzivni efekat kvinaprila traje duže od inhibicije cirkulišućeg ACE; dok inhibicija tkivnog ACE bolje korelira sa trajanjem antihipertenzivnog efekta. Primena 10-40 mg kvinaprila kod pacijenata sa blagom do teškom hipertenzijom dovodi do smanjenja krvnog pritiska (izmerenog i u stojećem i sedećem položaju), sa minimalnim efektom na srčanu frekvencu. Antihipertenzivno dejstvo ispoljava već u toku prvog sata posle primene, a maksimalni efekat dostiže između 2-4 sata. Kod nekih pacijenata, za postizanje maksimalnog antihipertenzivnog efekta može biti potrebno i 2 nedelje. U preporučenim dozama, antihipertenzivni efekat se održava kod većine pacijenata tokom 24 sata i nastavlja se tokom dugotrajne terapije.

Tokom randomizovanog kliničkog ispitivanja u kojem su korišćene doze od 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg kvinaprila, kod 112 dece i adolescenata sa hipertenzijom ili visokim normalnim pritiskom, tokom 8 nedelja (2 nedelje dvostruko slepa studija i 6 nedelja produžetka), nije došlo do postizanja primarnog parametra efikasnosti, odnosno smanjenja vrednosti dijastolnog pritiska posle 2 nedelje. Vrednosti sistolnog pritiska (sekundarni parametar efikasnosti) jedino u drugoj nedelji, pokazale su statistički značajan linearan odnos doza-odgovor između terapijskih grupa sa značajnom razlikom između kvinaprila 20 mg dnevno i placebo grupe.

Dugotrajni efekti kvinaprila na rast, pubertet i opšti razvoj nisu bili ispitivani.

Dva velika randomizovana, kontrolisana ispitivanja (ONTARGET (engl. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (engl. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primenu kombinacije ACE inhibitora i antagonista receptora angiotenzina II.

ONTARGET je bilo ispitivanje sprovedeno kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 sa dokazanim oštećenjem ciljanog organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetesnom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamska svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore receptora angiotenzina II.

ACE inhibitori i blokatori receptora angiotenzina II ne smeju se prema tome istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji sa ACE inhibitorom ili antagonistom receptora angiotenzina II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili i jednom i drugom. Ispitivanje je bilo prekinuto pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenog ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Maksimalne koncentracije leka u plazmi se postižu 1 sat nakon oralne primene. Step en resorpcije je približno 60% i ne podleže uticaju hrane. Nakon resorpcije, kvinapril se deesterifikuje u svoj glavni aktivni metabolit, kvinaprilat, kao i u više manjih neaktivnih metabolita. Kvinapril ima poluvreme eliminacije od oko 1 sat. Maksimalne koncentracije kvinaprilata su registrovane oko 2 sata posle oralne doze kvinaprila. Kvinaprilat se eliminiše iz organizma putem renalne ekskrecije uz poluvreme eliminacije od oko 3 sata. Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom i klirensom kreatinina ≤ 40 mL/min, maksimalne koncentracije i koncentracije neposredno pred primenu sledeće doze se povećavaju, vreme do postizanja maksimalne koncentracije se produžava, poluvreme eliminacije se produžava i vreme za koje se postiže ravnotežna koncentracija može biti odloženo. Eliminacija kvinaprilata je takođe redukovana kod starijih pacijenata (> 65 godina), što je povezano sa smanjenom bubrežnom funkcijom kod ovih bolesnika. Kod pacijenata sa alkoholnom cirozom koncentracije kvinaprilata su redukovane usled poremećaja deesterifikacije kvinaprila u jetri. Studije na pacovima ukazuju da kvinapril i njegovi metaboliti ne prolaze krvno-moždano barijeru.

Dojenje:

Nakon primene pojedinačne oralne doze 20 mg kvinaprila kod 6 dojilja, odnos koncentracija leka u mleku i leka plazmi je bio 0,12. Kvinapril nije nađen u mleku 4 sata nakon primene. Koncentracije kvinaprilata u mleku nisu detektovane, u svim vremenskim tačkama (< 5 mikrograma/L). Procenjuje se kako bi odojče putem mleka primilo oko 1,6% doze kvinaprila koju prima majka, prilagođene telesnoj masi.

Farmakokinetika kvinaprila je ispitivana tokom studije u kojoj je primenjena pojedinačna doza (0,2 mg/kg) kod 24 dece uzrasta od 2,5 meseca do 6,8 godina, kao i tokom studija sa primenom ponovljenih doza (0,016 – 0,468 mg/kg) kod 38 dece uzrasta 5 - 16 godina, sa telesnom masom od 66 do 98 kg.

Kao i kod odraslih osoba, kvinapril se brzo konvertuje u kvinaprilat. Koncentracije kvinaprilata su generalno najviše tokom 1 - 2 sata posle doziranja i smanjuju se tokom prosečnog poluvremena eliminacije od 2,3 sata. Kod odojčadi i male dece raspoloživost leka posle pojedinačne doze od 0,2 mg/kg se može uporediti sa onom kod odraslih posle pojedinačne doze od 10 mg. U toku studije sa primenom ponovljenih doza kod školske dece i adolescenata, PIK i Cmax vrednosti za kvinaprilat su se povećavale linearno sa povećanjem doze kvinaprila na osnovu mg/kg.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Rezultati pretkliničkih ispitivanja ne daju nikakve dodatne podatke od posebnog značaja za propisivača leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hemokvin, 10 mg, film tablete

Jezgro:

- Laktoza monohidrat
- Magnezijum karbonat, teški
- Želatin
- Krospovidon
- Magnezijum-stearat

Film:

- Boja Opadry White OY-S-7331, *sastav:*
 - Hipromeloza
 - Hidroksipropilceluloza
 - Titan-dioksid (E171)
 - Makrogol 400
- Kandelila vosak

Hemokvin, 20 mg, film tablete

Jezgro:

- Laktoza monohidrat
- Magnezijum karbonat, teški
- Želatin
- Krospovidon
- Magnezijum-stearat

Film:

- Boja Opadry White OY-S-7331, *sastav:*
 - Hipromeloza
 - Hidroksipropilceluloza
 - Titan-dioksid (E171)
 - Makrogol 400
- Kandelila vosak

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Hemokvin, 10 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 10 film tableta od 10 mg.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 oPA/Al/PVC-Al blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

Hemokvin, 20 mg, film tablete

Unutrašnje pakovanje je oPA/Al/PVC-Al blister koji sadrži 10 film tableta od 20 mg.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 oPA/Al/PVC-Al blistera (ukupno 20 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJEVI DOZVOLEA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Hemokvin, 10 mg, film tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00724-16-001

Hemokvin, 20 mg, film tablete

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-00725-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Hemokvin, 10 mg, film tablete

Datum prve dozvole: 19.12.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.02.2017.

Hemokvin, 20 mg, film tablete

Datum prve dozvole: 19.12.1994.

Datum poslednje obnove dozvole: 14.02.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2017.