

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Hemokvin plus<sup>®</sup>, 20 mg + 12,5 mg, film tablete

INN: kvinapril, hidrohlortiazid

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži:

kvinapril	20 mg (u obliku kvinapril-hidrohlorida)
hidrohlortiazid	12,5 mg

*Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:* laktoza, monohidrat.

*Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.*

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

Trouglaste, bikonveksne film tablete, ružičaste boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani. Podeona linija služi samo da olakša lomljenje da bi se lek lakše progutao, a ne za podelu na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Terapija svih stadijuma esencijalne hipertenzije kod pacijenata kod kojih se kontrola visine krvnog pritiska postiže primenom pojedinačnih komponenti ovog leka u istim dozama (*videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### *Odrasli*

Kod pacijenata koji trenutno ne uzimaju diuretike, bilo da uzimaju kvinapril kao monoterapiju ili ne, preporučena inicijalna doza kombinacije kvinaprila i hidrohlortiazida je 10 mg+12,5 mg. Nakon početne terapije, doza se može povećati na 20 mg+12,5 mg. Efektivna kontrola vrednosti krvnog pritiska se obično postiže dozama od 10 mg+12,5 mg do 20 mg+12,5 mg (*videti odeljke 4.3, 4.4, 4.5 i 5.1*).

Obrok bogat mastima, u poređenju sa uzimanjem leka natašte, smanjuje brzinu resorpcije kvinaprila za 14%, ali nema uticaja na stepen resorpcije. Brzina resorpcije hidrohlortiazida je smanjena za 12% kada se lek uzima sa obrokom bogatim mastima, bez značajnog uticaja na stepen resorpcije. Zato se lek Hemokvin plus može uzimati nezavisno od obroka. U cilju povećanja komplijanse lek treba uzimati uvek u isto doba dana.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, sa ili bez renalne insuficijencije, terapija hipertenzije ACE inhibitorima može uzrokovati izražen pad krvnog pritiska.

Terapiju lekom Hemokvin plus treba započeti pod pažljivim lekarskim nadzorom. Pacijente treba pažljivo pratiti tokom prve dve nedelje terapije, kao i svaki put prilikom povećanja doze.

#### *Oštećena funkcija bubrega*

Ne preporučuje se upotreba leka Hemokvin plus kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 40 mL/min.

#### *Starije osobe*

Doza treba da bude što je manja moguća srazmerno postignutoj kontroli krvnog pritiska.

#### *Pedijatrijska populacija*

Trenutno raspoloživi podaci su opisani u odeljcima 5.1 i 5.2 ali posebne preporuke za doziranje nisu date.

#### *Način primene*

Lek je namenjen za oralnu primenu.

### **4.3. Kontraindikacije**

Lek Hemokvin plus je kontraindikovan:

- kod pacijenata sa naslednim/idiopatskim angioneurotskim edemom
- kod pacijenata sa preosetljivošću na bilo koju aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu leka navedenu u odeljku 6.1 ili bilo koji derivat sulfonamida, uključujući i pacijente sa anamnezom angioedema nakon upotrebe ACE-inhibitora u anamnezi
- u drugom i trećem trimestru trudnoće (*videti odeljke 4.4 i 4.6*)
- kod pacijenata sa dinamičkom opstrukcijom protoka krvi iz leve komore
- kod pacijenata sa anurijom, hiperkalijemijom ili teškom renalnom disfunkcijom
- istovremena primena sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenom funkcijom bubrega ( $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) (*videti odeljke 4.5 i 5.1*)
- kao istovremena terapija sa kombinacijom sakubitril/valsartan zbog povećanog rizika od nastanka angioedema.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### *Aortna stenoza*

Lek Hemokvin plus treba primenjivati s oprezom kod pacijenata sa aortnom stenozom.

#### *Reakcije preosetljivosti*

Reakcije preosetljivosti se mogu javiti kod pacijenata bez obzira da li u anamnezi imaju ili nemaju bronhijalnu astmu ili prethodne alergije, npr. purpuru, fotosenzitivnost, urtikariju, nekrotizirajući angitis, respiratorni distress uključujući pneumonitis, plućni edem i anafilaktičke reakcije.

#### *Hipotenzija*

Lek Hemokvin plus može uzrokovati simptomatsku hipotenziju, sa sličnom učestalošću kao kada se njegove komponente daju kao monoterapija. Simptomatska hipotenzija je retko zabeležena kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom. Kod hipertenzivnih pacijenata koji koriste kvinapril, veća je verovatnoća da će se javiti hipotenzija ukoliko imaju smanjen intravaskularni volumen (npr. zbog primene diuretske terapije, režima ishrane sa smanjenim unosom soli, dijalize, dijareje ili povraćanja) ili ozbiljnu renin-zavisnu hipertenziju (*videti odeljak 4.5*).

Lek Hemokvin plus treba s oprezom koristiti kod pacijenata koji uzimaju drugu antihipertenzivnu terapiju. Tiazidna komponenta leka može potencirati dejstvo drugih antihipertenziva, posebno ganglijskih blokatora ili blokatora perifernih adrenergičkih receptora. Antihipertenzivno dejstvo tiazidne komponente može biti pojačano posle simpatektomije.

Ukoliko se javi simptomatska hipotenzija, pacijenta staviti u ležeći položaj i dati mu, ukoliko je neophodno, intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za dalju primenu leka. Međutim, u slučaju da se ovo dogodi, treba razmotriti primenu nižih doza kvinaprila ili diuretika koji se daju kao istovremena terapija.

Kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, sa ili bez pridružene bubrežne insuficijencije, antihipertenzivna terapija ACE inhibitorima može uzrokovati izraziti pad krvnog pritiska, što može biti udruženo sa oligurijom, azotemijom i u retkim slučajevima akutnom bubrežnom insuficijencijom i smrću kod takvih pacijenata. Terapiju lekom Hemokvin plus treba započeti uz pažljiv medicinski nadzor. Pacijente treba pažljivo pratiti u prve dve nedelje terapije i prilikom povećanja doze.

#### *Srčana insuficijencija/ Bolesti srca*

Kao posledica blokade sistema renin-angiotenzin-aldosteron, mogu se predvideti poremećaji u renalnoj funkciji kod osetljivih osoba. Kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca, čija bubrežna funkcija može zavisiti od aktivnosti sistema renin-angiotenzin-aldosteron, terapija kvinaprilom može biti udružena sa oligurijom i/ili progresivnom azotemijom i retko, akutnom bubrežnom insuficijencijom i/ili smrću.

#### *Kašalj*

Kašalj se javlja prilikom upotrebe ACE inhibitora, uključujući i kvinapril. Karakteristično, kašalj je neproduktivan, perzistentan i prestaje nakon prestanka terapije. Kašalj indukovano ACE-inhibitorima uvek treba razmotriti prilikom diferencijalne dijagnoze kašlja.

#### *Bolest bubrega*

Lek Hemokvin plus treba koristiti s oprezom kod pacijenata sa teškim oboljenjem bubrega. Kod teškog oboljenja bubrega tiazidi mogu uzrokovati azotemiju, dok su kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 10-20 mL/min) generalno nisu efektivni, a efekti ponovljenog doziranja mogu biti kumulativni.

Nema dovoljno iskustava kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina < 10 mL/min). Pre lečenja ACE inhibitorima, neophodno je isključiti stenozu renalne arterije kod pacijenata sa transplantacijom bubrega.

Poluvreme eliminacije kvinaprila se produžava sa padom vrednosti klirensa kreatinina. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 60 mL/min potrebna je niža početna doza kvinaprila (*videti odeljak 4.2*). Doze kod ovih pacijenata treba titrirati na osnovu terapijskog odgovora i pažljivo pratiti renalnu funkciju iako inicijalne studije ne ukazuju da kvinapril izaziva dalje pogoršanje bubrežne funkcije.

U kliničkim studijama sa hipertenzivnim pacijentima sa unilateralnom ili bilateralnom stenozom renalne arterije nakon primene ACE inhibitora je zabeležen porast vrednosti azota uree u krvi i serumskog kreatinina. Ove vrednosti su skoro uvek reverzibilne nakon prekida terapije ACE inhibitorom i/ili diuretikom. Kod ovakvih pacijenata, renalna funkcija mora da se prati u toku prvih nekoliko nedelja terapije.

Kod nekih pacijenata sa hipertenzijom ili srčanom insuficijencijom, bez očiglednog već postojećeg renovaskularnog oboljenja, javilo se, obično malo i prolazno povećanje (>1,25 puta više od gornje granice normalnih vrednosti) azota uree u krvi i serumskog kreatinina, posebno u slučajevima kada je kvinapril primenjivan istovremeno sa diureticima. Kod hipertenzivnih pacijenata na monoterapiji kvinaprilom vrednosti azota uree u krvi i serumskog kreatinina su bile povišene kod 2% pacijenata, dok je povećanje tih vrednosti kod hipertenzivnih pacijenata na kombinovanoj terapiji kvinaprilom i hidrohlorotiazidom bilo zabeleženo kod 4% odnosno 3% pacijenata. Veća je verovatnoća da će ove vrednosti biti povišene kod pacijenata sa već postojećim oštećenjem funkcije bubrega. Može biti potrebno smanjenje doze i/ili prekid terapije diureticima i/ili kvinaprilom.

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

Postoje dokazi da istovremena primena ACE-inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE-inhibitora, antagonista angiotenzin II receptora 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 angiotenzin II receptora ne treba primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

### *Oštećena funkcija jetre*

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom ili progresivnim oboljenjem jetre potrebno je sa posebnim oprezom primeniti lek Hemokvin plus jer minimalne promene u volumenu tečnosti ili elektrolitnom disbalansu, koje mogu nastati kao posledica terapije tiazidima, mogu uzrokovati hepatičnu komu. Kvinapril se brzo deesterifikuje u kvinaprilat (kvinapril-diacid, glavni metabolit), koji je u studijama kod ljudi i životinja bio snažan ACE inhibitor. Metabolizam kvinaprila normalno zavisi od esteraza jetre. Koncentracije kvinaprilata su snižene kod pacijenata sa alkoholnom cirozom zbog oštećene deesterifikacije kvinaprila.

Retko, ACE inhibitori su bili udruženi sa sindromom koji je započinjao kao holestatska žutica i napredovanjem do fulminantne nekroze jetre (u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom). Pacijenti koji u toku terapije ACE inhibitorima dobiju žuticu ili jasno povišene vrednosti enzima jetre treba da prekinu terapiju lekom Hemokvin plus i da budu pod adekvatnim nadzorom.

### *Imunološki posredovane reakcije na lek/ Anafilaktoidne reakcije*

Desenzitizacija: pacijenti koji su uzimali ACE inhibitore u toku procesa desenzitizacije otrovom himenoptera su imali po život opasne anafilaktoidne reakcije. Kod takvih pacijenata, ove reakcije su bile izbegnute kada je primena ACE inhibitora bila privremeno obustavljena, ali su se ponovo javljale nakon slučajnog izlaganja leku.

Nakon upotrebe tiazida zabeleženi su slučajevi *Stevens-Johnson*-ovog sindroma i egzacerbacija ili aktivacija sistemskog eritemskog lupusa.

### *Angioedem*

Angioedem je prijavljen kod pacijenata na terapiji ACE inhibitorima. Ukoliko se jave laringealni stridor ili angioedem lica, jezika ili glotisa, potrebno je odmah prekinuti terapiju, pacijenta podvrgnuti odgovarajućoj terapiji u skladu sa standardnim medicinskim procedurama i strogo ga nadzirati do povlačenja otoka. U slučajevima u kojima je otok ograničen na lice i usne, stanje se obično popravlja i bez terapije; antihistaminici mogu biti korisni u otklanjanju simptoma. Angioedem larinksa može imati smrtni ishod. Kada promene na jeziku, glotisu ili larinksu mogu da izazovu opstrukciju disajnih puteva, potrebno je odmah započeti odgovarajuću terapiju npr. *s.c.* primenu rastvora adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 mL).

Istovremena primena kvinaprila i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (*videti odeljak 4.3*). Sa primenom kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme započeti tokom 36 sati po uzimanju poslednje doze kvinaprila. Ukoliko se prestane sa terapijom sakubitril/valsartan, sa terapijom kvinaprilom se ne sme započeti tokom 36 sati po uzimanju poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (*videti odeljke 4.3 i 4.5*). Istovremena primena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotril) i ACE inhibitora može takođe povećati rizik od nastanka angioedema (*videti odeljak 4.5*). Tako, neophodna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre početka terapije sa NEP inhibitorima (npr. racekadotril) kod pacijenata koji uzimaju kvinapril.

Pacijenti koji istovremeno uzimaju neki mTOR inhibitor (npr. temsirolimus) ili DPP-IV inhibitor (npr. vildagliptin) mogu biti u 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*).

Pacijenti koji u anamnezi imaju angioedem koji nije povezan sa upotrebom ACE inhibitora mogu biti u povećanom riziku od pojave angioedema u toku terapije ACE inhibitorima (*videti takođe odeljak 4.3*).

Prijavljene su i druge reakcije preosetljivosti.

#### *Intestinalni angioedem*

Kod pacijenata koji su lečeni ACE inhibitorima zabeleženi su slučajevi intestinalnog angioedema. Kod ovih pacijenata se javljao bol u abdomenu (sa ili bez mučnine i povraćanja); u nekim slučajevima u anamnezi nije bio prisutan angioedem lica, a nivoi C-1 esteraze su bili u granicama normale. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje su uključivale abdominalni CT pregled ili ultrazvučni pregled ili prilikom hirurške intervencije i simptomi su se povlačili nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uzeti u obzir prilikom diferencijalne dijagnoze bola u abdomenu ukoliko pacijent uzima ACE inhibitore.

#### *Etničke razlike*

Kod pacijenata crne rase koji su uzimali ACE inhibitore je češće prijavljiv angioedem u poređenju sa ostalim rasama. Treba naglasiti da su u kliničkim studijama, ACE inhibitori bili manje efektivni u snižavanju krvnog pritiska kod osoba crne rase, u poređenju sa drugim rasama.

#### *Hemodijaliza i LDL afereza*

Pacijenti kod kojih se za hemodijalizu koriste poliakrilonitrilne membrane velikog protoka (AN 69) su u velikom riziku od nastanka anafilaktoidnih reakcija ukoliko istovremeno uzimaju ACE inhibitore. Prema tome, ovu kombinaciju treba izbegavati, bilo primenom drugog antihipertenziva, bilo druge membrane u procesu hemodijalize. Slične reakcije su prijavljene tokom afereze LDL-a sa dekstran sulfatom. Prema tome, ovu metodu ne treba primenjivati kod pacijenata koji se leče ACE inhibitorima.

#### *Poremećaj elektrolita u serumu*

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Hemokvin plus treba pratiti kliničke znake tiazidima indukovano poremećaja tečnosti ili elektrolita. Kod ovih pacijenata treba periodično sprovoditi određivanje serumskih elektrolita (naročito natrijuma i kalijuma). S obzirom na to da kvinapril redukuje produkciju aldosterona, njegova kombinacija sa hidrohlorotiazidom može minimalizovati diureticima indukovano hipokalijemiju.

Suprotni efekti kvinaprila i hidrohlorotiazida na kalijum u serumu će se delimično poništiti kod velikog broja pacijenata, pa neće biti primećen neto efekat na kalijum u serumu. Kod nekih pacijenata, jedan ili drugi efekat mogu biti dominantni, pa pojedini pacijenti ipak mogu zahtevati nadoknadu kalijuma. Inicijalno i periodično u odgovarajućim intervalima je potrebno sprovesti određivanje serumskih elektrolita u cilju detekcije potencijalnog elektrolitnog disbalansa.

Tiazidi smanjuju ekskreciju kalcijuma. Kod pojedinih pacijenata na produženoj terapiji tiazidima, zabeležene su patološke promene na paratiroidnoj žlezdi, sa hiperkalcemijom i hipofosfatemijom. Ozbiljnije komplikacije hiperparatiroidizma (renalna litijaza, resorpcija kostiju i peptički ulkus) nisu zabeležene.

Potrebno je prekinuti terapiju tiazidima pre kontrolisanja funkcije paratiroidne žlezde.

Tiazidi povećavaju urinarnu ekskreciju magnezijuma, pa kao posledica toga može nastati hipomagnezijemija (*videti odeljak 4.5*).

#### *Drugi poremećaji metabolizma*

Tiazidni diuretici imaju tendenciju da smanje toleranciju na glukozu i povećaju serumske nivoje holesterola, triglicerida i mokraćne kiseline. Ovi efekti su obično minorni, ali se kod osetljivih pacijenata može javiti giht ili dijabetes.

#### *Hipokalijemija*

Suprotno, lečenje tiazidnim diureticima je bilo udruženo sa hipokalijemijom, hiponatremijom i hipohloremijskom alkalozom. Ovi poremećaji su se ponekad manifestovali kao jedan ili više od sledećih simptoma ili znakova: suvoća usta, žeđ, slabost, letargija, pospanost, nemir, bolovi ili grčevi u mišićima, zamor mišića, hipotenzija, oligurija, tahikardija, mučnina, konfuzija, konvulzije i povraćanje. Hipokalijemija

može povećati osetljivost ili reaktivnost srca na toksični efekat digitalisa. Rizik od hipokalijemije je veći kod pacijenata sa cirozom jetre, onih sa jakim diurezom, kod pacijenata koji nemaju adekvatan unos elektrolita peroralnim putem i onih koji istovremeno koriste kortikosteroide ili adrenokortikotropni hormon (ACTH) ili druge lekove poznate po tome da povećavaju rizik od hipokalijemije indukovane tiazidnim diureticima.

#### *Hiperkalijemija*

Pažljivo razmotriti istovremenu primenu lekova koji mogu povećati koncentraciju kalijuma u serumu. Pacijente savetovati da ne uzimaju suplemente kalijuma ili druge zamene za soli koje sadrže kalijum bez prethodne konsultacije sa lekarom (*videti odeljak 4.5*).

#### *Dijabetes*

Tiazidima indukovana hiperglikemija može ugroziti regulaciju glikemije. Snižena koncentracija kalijuma u serumu pojačava intoleranciju na glukozu. Neophodno je pratiti regulaciju glikemije i, ukoliko je to potrebno, nadoknaditi kalijum u cilju održavanja njegove adekvatne koncentracije u serumu i, po potrebi, korigovati terapiju antidijabeticima (*videti odeljak 4.5*).

Kod dijabetičara ACE inhibitori mogu pojačati osetljivost na insulin i njihova primena je dovela do hipoglikemije kod pacijenata lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom. Potrebno je pažljivo pratiti regulaciju glikemije, naročito u toku prvih meseci terapije ACE inhibitorima (*videti odeljak 4.5*).

#### *Hiperurikemija i giht*

Tiazidni diuretici imaju tendenciju da povećaju koncentraciju mokraćne kiseline u serumu i kod pojedinih pacijenata mogu uzrokovati pojavu gihta.

#### *Neutropenija/Agranulocitoza*

Terapija ACE inhibitorima je retko povezana sa agranulocitozom i depresijom koštane srži kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom, ali znatno češće kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, posebno ukoliko imaju bolest vezivnog tkiva zbog koje istovremeno koriste imunosupresive ili druge lekove čija primena može biti uružena sa pojavom neutropenije/agranulocitoze. Pacijente savetovati da neodložno prijave bilo šta što ukazuje na infekciju (npr. zapaljenje grla, groznicu), jer to može biti znak neutropenije (*videti odeljak 4.5*).

Tokom terapije kvinaprilom retko se javljala agranulocitoza. Kao i prilikom upotrebe drugih ACE inhibitora, kod pacijenata sa kolagenim vaskularnim bolestima i/ili bolešću bubrega, razmotriti praćenje broja belih krvnih zrnaca.

Lek sa posebnom pažnjom pratiti kod odraslih ili pacijenata sa potencijalnom opstrukcijom urinarnog trakta, sa poremećajima za koje se ne zna uticaj na balans elektrolita ili onih sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega.

#### *Hirurgija/Anestezija*

Kod pacijenata koji se podvrgavaju velikim hirurškim intervencijama ili tokom anestezije anestheticima koji dovode do hipotenzije, kvinapril može blokirati stvaranje angiotenzina II 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.

#### *Akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog ugla*

Hidrohloriazid, koji je derivat sulfonamida, može uzrokovati idiosinkratsku reakciju, sa pojavom akutne prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog ugla. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili bola u oku i tipično se javljaju nakon nekoliko sati do nekoliko nedelja od početka terapije. Nelečeni akutni glaukom zatvorenog ugla može voditi do potpunog gubitka vida. Prva mera lečenja je što je pre moguće prekinuti terapiju hidrohloriazidom. U slučaju nekontrolisanog intraokularnog pritiska može biti potrebno razmotriti hitan medicinski ili hirurški pristup. U faktore rizika od razvoja akutnog glaukoma zatvorenog ugla spada i pozitivna anamneza alergije na penicilin ili sulfonamide.

### *Trudnoća*

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

### *Litijum*

Litijum generalno ne treba primenjivati sa diureticima. Diuretici redukuju renalni klirens litijuma i povećavaju rizik od njegove toksičnosti (*videti odeljak 4.5*).

### ***Nemelanomski karcinom kože***

Povećan rizik od nemelanomskog karcinoma kože (eng. *non-melanoma skin cancer*, NMSC) [bazocelularni karcinom (eng. *basal cell carcinoma*, BCC) i planocelularni karcinom (eng. *squamous cell carcinoma*, SCC)] kod povećane kumulativne izloženosti hidrohlorotiazidu zabeležen je u dve epidemiološke studije zasnovane na Nacionalnom registru malignig oboljenja Danske. Fotosenzitivno dejstvo hidrohlorotiazida može da predstavlja mogući mehanizam za nastanak NMSC.

Pacijente koji uzimaju hidrohlorotiazid potrebno je informisati o riziku od NMSC-a i savetovati da redovno proveravaju svoju kožu kako bi se uočila pojava svake nove lezije i da hitno prijave svaku sumnjivu leziju na koži. Pacijente treba posavetovati o mogućim preventivnim merama, kao što je ograničena izloženost sunčevoj svetlosti i UV zracima i, u slučaju izloženosti, korišćenje odgovarajuće zaštite, radi minimiziranja rizika od nastanka karcinoma kože. Sumnjive lezije na koži potrebno je hitno pregledati, potencijalno uključujući histološke preglede uzorka dobijenog biopsijom. Takođe može da bude potrebno da se razmotri opravdanost primene hidrohlorotiazida kod pacijenata koji su ranije imali NMSC (takođe videti odeljak 4.8).

### *Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom*

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

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### *Tetraciklini i ostali lekovi koji reaguju sa magnezijumom*

Zbog prisustva magnezijum-karbonata kao pomoćne supstance, lek Hemokvin plus pri istovremenoj primeni smanjuje resorpciju tetraciklina za 28-37%. Preporuka je da se izbegava istovremena primena tetraciklina i leka Hemokvin plus. Ovu interakciju treba imati na umu u slučaju da se pacijentu istovremeno propišu i kvinapril i tetraciklin.

### *Lekovi koji povećaju kalijum u serumu*

Lek Hemokvin plus sadrži tiazidni diuretik, koji ima tendenciju da poveća urinarnu ekskreciju kalijuma, ali sadrži i ACE inhibitor koji ima tendenciju da štedi kalijum snižavajući nivo aldosterona. Ne savetuje se rutinska primena diuretika koji štede kalijum ili suplemenata kalijuma, jer to može dovesti do povišenih vrednosti kalijuma u serumu.

### *Trimetoprim/sulfametoksazol*

Poznato je da i kombinacija trimetoprim/sulfametoksazol i kvinapril mogu izazvati hiperkalemiju. Prema tome, potreban je oprez kada se primenjuju istovremeno i preporučuje se odgovarajuće praćenje nivoa kalijuma u serumu. Pacijenti sa posebnim rizikom od nastanka hiperkalemije indukovane primenom navedene kombinacije i ACE inhibitora su stariji pacijenti i pacijenti sa oštećenjem bubrega.

### *Ostali diuretici*

Lek Hemokvin plus sadrži diuretik. Istovremena primena drugog diuretika može imati aditivni efekat. Pored toga, kod pacijenata koji koriste diuretike, posebno onih koji imaju smanjen volumen tečnosti i/ili snižene

vrednosti elektrolita, može doći do izrazitog pada krvnog pritiska na početku terapije, ili prilikom povećanja doze ACE inhibitora.

#### *Drugi antihipertenzivni lekovi*

Može se javiti aditivni efekat ili pojačanje efekta kada se lek Hemokvin plus kombinuje sa drugim antihipertenzivnim lekovima kao što su nitrati ili vazodilatatori.

#### *Operacije/ 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 kao posledica sekundarnog kompenzatornog oslobađanja renina. Ovo može dovesti do hipotenzije koja se koriguje plazma ekspanderima (*videti odeljak 4.4*).

Tiazidi mogu smanjiti odgovor arterija na noradrenalin. U hitnim operacijama preanestetike i anestetike treba primenjivati u smanjenim dozama.

Tiazidi mogu pojačati odgovor na tubokurarin.

#### *Litijum*

Litijum generalno ne treba davati sa diureticima. Diuretici redukuju renalni klirens litijuma i povećavaju rizik od njegove toksičnosti. Povišena koncentracija litijuma u serumu i simptomi toksičnosti litijuma su prijavljeni kod pacijenata koji su istovremeno koristili litijum i ACE inhibitore, zbog uticaja ovih lekova na gubitak natrijuma. Prilikom istovremene primene leka Hemokvin plus rizik od litijumske toksičnosti može biti povećan. Lek Hemokvin plus treba sa oprezom primenjivati, a preporučuje se učestali monitoring koncentracije litijuma u serumu.

#### *Kortikosteroidi, ACTH*

Zabeležen je izražen gubitak elektrolita, posebno hipokalijemija.

#### *Nesteroidni antiinflamatorni lekovi*

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

Kod starijih pacijenata, zatim pacijenata sa smanjenim volumenom tečnosti (uključujući one na diuretskoj terapiji) ili sa kompromitovanom bubrežnom funkcijom, istovremena primena NSAIL, uključujući selektivne COX-2 inhibitore sa ACE inhibitorima, uključujući kvinapril, može dovesti do pogoršanja renalne funkcije, uključujući moguću akutnu renalnu insuficijenciju. Ovi efekti su obično reverzibilni.

Potrebno je periodično praćenje renalne funkcije kod pacijenata koji primaju kvinapril i NSAIL.

NSAIL mogu umanjiti antihipertenzivni efekat ACE inhibitora, uključujući kvinapril.

#### *Drugi lekovi koji mogu izazvati pojavu angioedema*

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitor (npr. temsirolimus) ili DPP-IV inhibitor (npr. vildagliptin) mogu biti u povećanom riziku od razvoja angioedema. Potreban je oprez prilikom započinjanja terapije mTOR inhibitorom ili DPP-IV inhibitorom kod pacijenata koji već uzimaju ACE inhibitore (*videti odeljak 4.4*).

#### *NEP inhibitori*

Istovremena primena kvinaprila i kombinacije sakubitril/valsartan je kontraindikovana jer istovremena inhibicija neprilizina (NEP) i ACE može povećati rizik od nastanka angioedema. Sa primenom kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme započeti tokom 36 sati po uzimanju poslednje doze kvinaprila. Ukoliko se prestane sa terapijom sakubitril/valsartan, sa terapijom kvinaprilom se ne sme započeti tokom 36 sati po uzimanju poslednje doze kombinacije sakubitril/valsartan (*videti odeljke 4.3 i 4.4*). Istovremena primena drugih NEP inhibitora (npr. racekadotril) i kvinaprila može takođe povećati rizik od nastanka angioedema (*videti odeljak 4.4*).

*Alopurinol, citostatici i imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid*

Istovremena primena sa ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika od pojave leukopenije.

*Alkohol, barbiturati ili narkotici*

Može doći do potenciranja ortostatske hipotenzije.

*Lekovi koji mogu izazvati torsades de pointes*

Zbog potencijalnog rizika od hipokalijemije, potreban je oprez kada se hidrohloriazid koristi istovremeno sa lekovima kao što su glikozidi digitalisa ili lekovi koji mogu izazvati *torsade de pointes* (npr. amjodaron, sotalol).

*Antacidi*

Antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost leka Hemokvin plus.

*Antidijabetici (oralni hipoglikemici i insulin)*

Kod dijabetičara primena ACE inhibitora može pojačati osetljivost na insulin i bila je udružena sa pojavom hipoglikemije kod pacijenata lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom. Potrebno je pažljivo pratiti regulaciju glikemije (videti odeljak 4.4). Prilikom istovremene upotrebe ACE inhibitora može biti potrebno podešavanje doze antidijabetika. Veća je verovatnoća da će to biti potrebno u toku prvog meseca istovremene terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Tiazidima indukovana hiperglikemija može ugroziti regulaciju glikemije. Smanjenje kalijuma u serumu pojačava intoleranciju na glukozu. Potrebno je pratiti regulaciju glikemije i, ukoliko je to potrebno, nadoknaditi kalijum u cilju održavanja njegove adekvatne koncentracije u serumu i, po potrebi, korigovati terapiju antidijabeticima (videti odeljak 4.4).

*Presorni amini (npr. noradrenalin)*

Moguć smanjen odgovor na presorne amine, ali ne u tolikoj meri da bi se isključila njihova upotreba.

*Anjonske izmenjivačke smole*

Resorpcija hidrohloriazida je oštećena u prisustvu anjonskih izmenjivačkih smola, kao što su holestiramin i kolestipol. Pojedinačne doze smola vezuju hidrohloriazid i smanjuju njegovu resorpciju iz gastrointestinalnog trakta do 85%, odnosno 43%.

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

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

*Ostali lekovi*

Nisu zabeležene klinički značajne farmakokinetičke interakcije kada je kvinapril primenjivan istovremeno sa propranololom, hidrohloriazidom ili cimetidinom.

Antikoagulantni efekat pojedinačne doze varfarina (merenog preko protrombinskog vremena) nije bio značajno promenjen nakon istovremene primene kvinaprila dva puta dnevno.

*Digoksin*

Tiazidima indukovani elektrolitni disbalansi npr. hipokalijemija, hipomagnezijemija povećavaju rizik od toksičnosti digoksina, što može dovesti do aritmija sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

*Lekovi za terapiju gihta (alopurinol, urikozurici, inhibitori ksantin-oksidaze)*

Tiazidima indukovana hiperurikemija može ugroziti kontrolu gihta alopurinolom i probenecidom. Istovremena primena hidrohloriazida i alopurinola može povećati učestalost reakcija preosetljivosti na alopurinol.

## 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

### *Trudnoća*

#### *ACE inhibitori*

Primena ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće (*videti odeljak 4.4*). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana u toku 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; ipak, mali porast rizika se ne može isključiti. Osim ukoliko se ne smatra da je nastavak terapije ACE inhibitorima neophodan, pacijentkinjama koje planiraju trudnoću treba propisati drugi antihipertenzivni lek koji ima povoljan bezbednosni profil u trudnoći. Ukoliko se trudnoća ustanovi, treba odmah prekinuti terapiju ACE inhibitorom, i ukoliko je moguće preći na alternativnu antihipertenzivnu terapiju.

Primenjeni u 2. i 3. trimestru trudnoće, ACE inhibitori mogu dovesti do fetotoksičnosti (smanjena renalna funkcija, oligohidramnion, odložena osifikacija kostiju lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalijemija) (*videti odeljak 5.3*). Kod pacijentkinja kod kojih je ACE inhibitor bio primenjen u 2. trimestru trudnoće, preporučuje se ultrazvučni pregled bubrežne funkcije i lobanje kod fetusa. Bebe čije su majke tokom trudnoće uzimale ACE inhibitore treba pažljivo pratiti zbog eventualno prisutne hipotenzije (*videti odeljke 4.3 i 4.4*).

#### *Hidrohlortiazid*

Ograničena su iskustva sa primenom hidrohlortiazida u toku trudnoće, posebno u toku prvog trimestra. Nema dovoljno studija na životinjama. Hidrohlortiazid prolazi kroz placentu. Zbog farmakološkog mehanizma dejstva hidrohlortiazida, njegova upotreba u toku drugog i trećeg trimestra može ugroziti fetoplacentalnu perfuziju i uzrokovati fetalne i neonatalne efekte poput ikterusa, poremećaja elektrolita i trombocitopenije.

Hidrohlortiazid ne treba da se koristi kod gestacionih edema, gestacione hipertenzije ili preeklampsije zbog rizika od smanjenog volumena plazme i placentalne hipoperfuzije, a bez korisnog dejstva na tok bolesti.

Hidrohlortiazid ne treba da se koristi u terapiji esencijalne hipertenzije kod trudnica, sem u retkim slučajevima kada se ne mogu koristiti drugi lekovi.

### *Dojenje*

#### *Kvinapril*

Ograničeni farmakokinetički podaci ukazuju na vrlo male koncentracije u mleku dojilja. Iako ove koncentracije leka nisu klinički značajne, primena kombinacije kvinapril/hidrohlortiazid u periodu dojenja se ne preporučuje kod prevremeno rođene dece kao i prvih nekoliko nedelja posle porođaja, zbog mogućeg rizika od kardiovaskularnih i bubrežnih efekata, kao i zbog nedovoljnog kliničkog iskustva.

Kod majki starije odojčadi, ukoliko je to neophodno, razmotriti primenu kombinacije kvinapril/hidrohlortiazid, a dete pratiti zbog eventualne pojave neželjenih dejstava.

#### *Hidrohlortiazid*

Hidrohlortiazid se izlučuje u mleko dojilja u malim količinama. Tiazidi u velikim dozama koji uzrokuju jaku diurezu mogu inhibirati stvaranje mleka. Upotreba leka Hemokvin plus u toku dojenja se ne preporučuje. Ukoliko se lek Hemokvin plus koristi u toku dojenja, potrebno je dati što manje moguće doze.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama može biti narušena, posebno prilikom započinjanja terapije lekom Hemokvin plus. Pacijenti ne treba da upravljaju vozilom, niti rukuju mašinama sve dok im se stanje ne stabilizuje primenom terapije.

#### 4.8. Neželjena dejstva

U toku terapije kombinacijom kvinapril/hidrohlortiazid zabeležena su različita neželjena dejstva sa sledećom učestalošću: *Veoma često* ( $\geq 1/10$ ); *Često* ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); *Povremeno* ( $\geq 1/1000, \leq 1/100$ ); *Retko* ( $\geq 1/10000, \leq 1/1000$ ); *Veoma retko* ( $\leq 1/10000$ ); *nepoznato* (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

<b>Klasa sistema organa</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjena dejstva</b>
<b>Infekcije i infestacije</b>	<i>Često</i>	Bronhitis, infekcije gornjih delova respiratornog trakta, faringitis <sup>#</sup> , rinitis <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Virusna infekcija, infekcija urinarnog trakta, sinuzitis
<b>Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)</b>	<i>Nepoznata učestalost</i>	Nemelanomski karcinom kože (bazocelularni karcinom i planocelularni karcinom)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	<i>Nepoznato</i>	Agranulocitoza <sup>##</sup> , hemolitička anemija <sup>#∞</sup> , neutropenija <sup>##</sup> , trombocitopenija <sup>#</sup> , eozinofilija <sup>#</sup>
<b>Poremećaj imunskog sistema</b>	<i>Nepoznato</i>	Anafilaktoidna reakcija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	<i>Često</i>	Hiperkalijemija <sup>##</sup> , giht <sup>#</sup> , hiperurikemija <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Poremećaj tolerancije glukoze
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	<i>Često</i>	Insomnija <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Stanje konfuzije <sup>#</sup> , depresija <sup>#</sup> , nervoza <sup>#</sup>
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<i>Često</i>	Vrtoglavica <sup>#</sup> , glavobolja <sup>#</sup> , somnolencija <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Prolazni ishemijski atak <sup>#</sup> , sinkopa <sup>#</sup> , parestezije <sup>#</sup> , disgeuzija <sup>##</sup>
	<i>Retko</i>	Poremećaj ravnoteže
	<i>Nepoznato</i>	Cerebrovaskularni neželjeni događaj <sup>#</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	<i>Povremeno</i>	Ambliopija <sup>#</sup>
	<i>Veoma retko</i>	Zamućen vid <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Akutna miopija <sup>#</sup> , akutni glaukom zatvorenog ugla <sup>#</sup>
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	<i>Povremeno</i>	Vertigo <sup>#</sup> , tinitus <sup>#</sup>
<b>Kardiološki poremećaji</b>	<i>Često</i>	Angina pectoris <sup>##</sup> , tahikardija <sup>#</sup> , palpitacije <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Infarkt miokarda <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Aritmija
<b>Vaskularni poremećaji</b>	<i>Često</i>	Vazodilatacija <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Hipotenzija <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Ortostatska hipotenzija <sup>#</sup>
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	<i>Često</i>	Kašalj <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Dispneja <sup>#</sup> , suvoća grla
	<i>Retko</i>	Eozinofilna pneumonija <sup>##</sup> , opstrukcija gornjih delova respiratornih puteva zbog angioedema (koja može biti sa smrtnim ishodom) <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Bronhospazam <sup>#</sup>
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<i>Često</i>	Povraćanje <sup>#</sup> , dijareja <sup>#</sup> , dispepsija <sup>#</sup> , bol u abdomenu <sup>#</sup> , nauzeja <sup>#</sup>

	<i>Povremeno</i>	Flatulencija <sup>#</sup> , suvoća usta
	<i>Retko</i>	Konstipacija, glositis
	<i>Veoma retko</i>	Ileus <sup>#</sup> , angioedem tankog creva
	<i>Nepoznato</i>	Pankreatitis <sup>#</sup>
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	<i>Nepoznato</i>	Hepatitis <sup>#</sup> , holestatska žutica <sup>#</sup>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<i>Povremeno</i>	Alopecija <sup>#</sup> , fotosenzitivne reakcije <sup>#</sup> , pruritus <sup>#</sup> , sitnozrnasti osip <sup>#</sup> , angioedem <sup>##</sup> , hiperhidroza <sup>##</sup>
	<i>Retko</i>	Poremećaji kože koji mogu biti udruženi sa groznicom, bolovima u mišićima i zglobovima (mialgije, artralgije, artritis), zapaljenje krvnih sudova (vaskulitis), psorijaziformni dermatitis <sup>#</sup>
	<i>Veoma retko</i>	Urtikarija <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Toksična epidermalna nekroliza <sup>#</sup> , multiformni eritem <sup>#</sup> , ekfolijativni dermatitis <sup>#</sup> , pemfigus <sup>#</sup> , purpura, Stevens-Johnson-ov sindrom <sup>#</sup>
<b>Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	<i>Često</i>	Bolovi u leđima <sup>#</sup> , mialgija <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Artralgija <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Sistemske eritemski lupus
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	<i>Povremeno</i>	Oštećena funkcija bubrega <sup>#</sup> , proteinurija
	<i>Nepoznato</i>	Tubulointersticijalni nefritis
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	<i>Povremeno</i>	Eretilna disfunkcija <sup>#</sup>
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	<i>Često</i>	Astenija <sup>#</sup> , bolovi u grudima <sup>#</sup> , umor <sup>#</sup>
	<i>Povremeno</i>	Generalizovani edem <sup>#</sup> , pireksija <sup>#</sup> , periferni edemi <sup>#</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Serozitis
<b>Ispitivanja</b>	<i>Često</i>	Povišene vrednosti kreatinina u krvi <sup>#</sup> , povišene vrednosti uree u krvi <sup>#*</sup>
	<i>Nepoznato</i>	Povišene vrednosti holesterola u krvi <sup>#</sup> , povišeni trigliceridi <sup>#</sup> . Sniženi hematokrit <sup>#</sup> , povišeni enzimi jetre, povišen bilirubin u krvi, povišena antinuklearna antitela <sup>#</sup> , ubrzana sedimentacija eritrocita.

\*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

#Neželjena reakcija vezana za kvinapril, sa učestalošću zabeleženom pri korišćenju kombinacije kvinapril/hidrohloriazid

##Neželjena reakcija vezana za kvinapril, sa učestalošću zabeleženom pri upotrebi kvinaprila; neželjene reakcije nisu zabeležene prilikom upotrebe kombinacije kvinapril/hidrohloriazid

∞Kod pacijenata sa kongenitalnim deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, prijavljeni su individualni slučajevi hemolitičke anemije<sup>#</sup>

Drugi laboratorijski nalazi:

- Elektroliti u serumu (videti odeljak 4.4)
- Mokraćna kiselina u serumu (videti odeljak 4.4)
- Glukoza (videti odeljak 4.4)

- Promene koncentracije magnezijuma, PBI (*Protein bound Iodine*), rezultata testova funkcije paratiroidne žlezde i koncentracije kalcijuma (*videti odeljak 4.4*)
- Hematološki testovi (*videti odeljak 4.4*).

#### *Opis selektivnih neželjenih reakcija*

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze (takođe videti odeljke 4.4 i 5.1).

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Nema posebnih podataka o predoziranju kombinacijom kvinapril/hidrohlortiazid kod ljudi. Najveća je verovatnoća da bi klinički simptomi bili nalik predoziranju samo kvinaprilom kao što su izražena hipotenzija, koja se obično leči intravenskom infuzijom fiziološkog rastvora.

Najčešći znaci i simptomi primećeni kod predoziranja samo hidrohlortiazidom su oni koji su posledica deplecije elektrolita (hipokalijemija, hipohloremija, hiponatremija) i dehidracija kao posledica izražene diureze. Ukoliko se primenjuje i digitalis, hipokalijemija može potencirati srčane aritmije.

Nema posebnih informacija o lečenju predoziranja kombinacijom kvinapril/hidrohlortiazid.

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 ACE i diuretici; kvinapril, hidrohlortiazid

**ATC šifra:** C09BA06

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

Kvinapril i hidrohlortiazid snižavaju krvni pritisak različitim, ali komplementarnim mehanizmima. Sa diuretskom terapijom, krvni pritisak i volumen tečnosti opadaju, dovodeći do porasta nivoa angiotenzina II, što ima tendenciju da umanjí hipotenzivni efekat. Kvinapril blokira ovaj porast angiotenzina II. Antihipertenzivni efekti kvinaprila i hidrohlortiazida su aditivni.

Tokom randomizovanog kliničkog ispitivanja u kome su korišćene doze od 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 20 mg kvinaprila, kod 112 dece i adolescenata sa hipertenzijom ili višim normalnim pritiskom, tokom 8 nedelja (2

nedelje duplo-slepo i 6 nedelja produžetka), nije došlo do postizanja primarnog parametra efikasnosti odn. smanjenja vrednosti dijastolnog pritiska posle 2 nedelje. Vrednosti sistolnog pritiska (sekundarni parametar efikasnosti) posle 2 nedelje su pokazale samo statistički značajan linearan odnos doza-odgovor između terapijskih grupa sa značajnom razlikom između kvinaprila 20 mg jednom dnevno i grupe na placebo.

Dugoročni efekti kvinaprila na rast, sazrevanje i opšti razvoj nisu bili ispitivani.

U dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivana je primena kombinacije ACE-inhibitora sa antagonistima angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tip 2 sa dokazanim oštećenjima ciljnih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i dijabetičkom nefropatijom.

U navedenim ispitivanjima nije pokazan značajan povoljan efekat na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a uočen je povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja funkcije bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa primenom jednog leka. Imajući u vidu njihova slična farmakodinamska svojstva, ti rezultati su relevantni i za druge ACE-inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora.

ACE-inhibitore i antagoniste angiotenzin II receptora iz tog razloga ne treba istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da bi se ispitala korist od dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE-inhibitorima ili antagonistima angiotenzin II receptora kod pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili obe bolesti. Ispitivanje je bilo prekinuto pre vremena zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Smrt od kardiovaskularnog uzroka i moždani udar su brojčano bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, kao i neželjeni događaji i ozbiljni neželjeni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) su bili češće zabeleženi u grupi koja je primala aliskiren, u poređenju sa onom koja je primala placebo.

Nemelanomski karcinom kože: Na osnovu dostupnih podataka iz epidemioloških studija, između hidrohlorotiazida i nemelanomskog karcinoma kože (NMSC) primećena je povezanost zavisna od kumulativne doze. Jedna studija uključila je populaciju koja se sastojala od 71533 slučaja bazocelularnog karcinoma (BCC) i 8629 slučajeva planocelularnog karcinoma (SCC), uparenih sa 1430833, odnosno 172462 kontrole u populaciji. Velika upotreba hidrohlorotiazida ( $\geq 50000$  mg kumulativno) bila je povezana sa prilagođenim OR od 1,29 (95% CI: 1,23-1,35) za BCC i 3,98 (95% CI: 3,68-4,31) za SCC. Primećena je jasna povezanost odgovora i kumulativne doze i za BCC i za SCC. Druga studija pokazala je moguću povezanost između karcinoma usana (SCC) i izlaganja hidrohlorotiazidu: 633 slučaja karcinoma usana upareno je sa 63067 kontrola u populaciji, primenom strategije uzorkovanja iz rizične grupe (eng. risk-set sampling). Pokazana je povezanost odgovora i kumulativne doze sa prilagođenim OR 2,1 (95% CI: 1,7-2,6) sa povećanjem na OR 3,9 (3,0-4,9) za veliku upotrebu hidrohlorotiazida ( $\sim 25000$  mg) i na OR 7,7 (5,7-10,5) za najveću kumulativnu dozu ( $\sim 100000$  mg) (takođe videti odeljak 4.4).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### *Kvinapril*

Maksimalne koncentracije kvinaprila u plazmi se postižu u toku 1 sata od oralne primene. Stepem resorpcije je približno 60% i na njega ne utiče hrana. Posle resorpcije, kvinapril se deesterifikuje u glavni metabolit, kvinaprilat, i u više manjih neaktivnih metabolita. Kvinapril ima poluvreme eliminacije od otprilike 1 sata. Najviše koncentracije kvinaprilata su registrovane približno 2 sata posle oralne doze kvinaprila. Kvinaprilat se eliminiše primarno putem renalne ekskrecije i ima efektivno poluvreme akumulacije od 7 sati. Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom i klirensom kreatinina  $< 40$  mL/min, najviše i najniže koncentracije

kvinaprilata se povećavaju, vreme do postizanja najviše koncentracije se produžava, prividno poluvreme eliminacije se produžava, a vreme za koje se postiže ravnotežna koncentracija može biti odloženo. Eliminacija kvinaprilata je takođe smanjena kod starijih pacijenata (> 65 godina) što je povezano sa smanjenom bubrežnom funkcijom koja se često javlja kod starijih osoba (*videti odeljak 4.2*). Studije na pacovima ukazuju da kvinapril i njegovi metaboliti ne prolaze krvno-moždanu barijeru.

#### *Hidrohlortiazid*

Nakon oralne primene hidrohlortiazida, diureza nastupa u roku od 2 sata, dostiže maksimum za oko 4 sata i traje oko 6-12 sati. Hidrohlortiazid se izlučuje nepromenjen preko bubrega. Kada su praćene koncentracije u plazmi u trajanju od 24 sata, primećeno je da poluvreme eliminacije varira između 4 i 15 sati. Najmanje 61% oralne primenjene doze se eliminiše nepromenjeno u roku od 24 sata.

Hidrohlortiazid prolazi placentu ali ne i krvno moždanu barijeru.

Farmakokinetika kvinaprila je ispitivana u studijama primenom jedne doze (0,2 mg/kg) kod 24 dece uzrasta 2,5 meseca do 6,8 godina i primenom ponavljanih doza (0,016-0,468 mg/kg) kod 38 dece uzrasta 5-16 godina, prosečne telesne mase 66-98 kg.

Kao i kod odraslih, kvinapril se brzo konvertuje u kvinaprilat. Maksimalne koncentracije kvinaprilata se generalno postižu nakon 1-2 sata od primene doze leka i opadaju sa srednjim poluvremenom eliminacije od 2,3 sata. Kod odojčadi i male dece izlaganje leku nakon primene pojedinačne doze 0,2 mg/kg je uporedivo sa onim zabeleženim kod odraslih osoba nakon primene pojedinačne doze od 10 mg. U studijama ponovljenog doziranja kod dece školskog uzrasta i adolescenata, zabeleženo je da vrednosti PIK i  $C_{max}$  za kvinaprilat rastu linearno sa porastom doze kvinaprila, izraženo u mg/kg.

#### *Laktacija*

Posle primene pojedinačne oralne doze od 20 mg kvinaprila kod šest dojilja, odnos koncentracije leka u mleku i plazmi za kvinapril je bio 0,12. Kvinapril nije nađen u mleku 4 sata nakon primene. Nivoi kvinaprilata u mleku nisu mogli biti detektovani (< 5 mikrograma/L) u svim vremenima uzorkovanja. Procenjuje se da odojče putem mleka može dobiti 1,6% doze kvinaprila koju unese majka, a koja je definisana na osnovu telesne mase majke.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Nema značajnih pretkliničkih podataka o bezbednosti leka koji bi se mogli dodati informacijama koje su date u drugim poglavljima Sažetka karakteristika leka.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### *Jezgro*

- Laktoza, monohidrat
- Magnezijum-karbonat, teški
- Povidon K25
- Krosopovidon
- Magnezijum-stearat

#### *Film*

- Opadry pink OY-S-6937
  - Hipromeloza
  - Hidroksipropilceluloza
  - Titan-dioksid (E172)
  - Makrogol 400
  - Gvožđe(III)-oksid, žuti
  - Gvožđe(III)-oksid, crveni

- 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.

Čuvati van domašaja dece.

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

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC- Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 OPA/Al/PVC- Al blistera sa po 10 film tableta i Upustvo 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. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03833-17-001

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

Datum prve dozvole: 11.07.1996.

Datum poslednje obnove dozvole: 22.11.2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2018.