



Quinapril HEXAL® comp Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Quinapril HEXAL® comp 10 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Quinapril HEXAL® comp 20 mg/12,5 mg Filmtabletten
 Quinapril HEXAL® comp 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quinapril HEXAL comp 10 mg/12,5 mg
 1 Filmtablette enthält 10 mg Quinapril (als Quinaprilhydrochlorid) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Quinapril HEXAL comp 20 mg/12,5 mg
 1 Filmtablette enthält 20 mg Quinapril (als Quinaprilhydrochlorid) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Quinapril HEXAL comp 20 mg/25 mg
 1 Filmtablette enthält 20 mg Quinapril (als Quinaprilhydrochlorid) und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Quinapril HEXAL comp 10 mg/12,5 mg
 Ovale, rosafarbene, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „I“ auf einer Seite. Größe 4,5 x 8,7 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Quinapril HEXAL comp 20 mg/12,5 mg
 Ovale, rosafarbene, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „I“ auf einer Seite. Größe 5,8 x 11,3 mm.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Filmtablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Quinapril HEXAL comp 20 mg/25 mg
 Runde, rosafarbene, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und der Prägung „I“ auf einer Seite. Durchmesser 8,5 mm.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.

Diese fixe Kombination ist bei Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend durch Quinapril allein eingestellt werden kann.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, vor der Gabe von Quinapril HEXAL comp eine Dosistitration mit den Einzelsubstanzen vorzunehmen. Falls klinisch erforderlich kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination in Betracht gezogen werden.

Es sollte 1 Filmtablette Quinapril HEXAL comp morgens gegeben werden.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min sollten die individuellen Dosen der Einzelkomponenten mit besonderer Vorsicht titriert werden, bevor auf die fixe Kombination umgestellt wird.

Die Dosis der fixen Kombination sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Die fixe Kombination ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert, siehe Abschnitt 4.3.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sollten die individuellen Dosen der Einzelkomponenten mit besonderer Vorsicht titriert werden, bevor auf die fixe Kombination umgestellt wird.

Die Dosis der fixen Kombination sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die derzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen ACE-Hemmer
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamidderivate
- Angioödem in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Behandlung mit einem ACE-Hemmer
- hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Anurie oder schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- schwere Leberfunktionsstörung
- Die gleichzeitige Anwendung von Quinapril HEXAL comp mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- Quinapril darf nicht bei Patienten mit einer dynamischen linksventrikulären Ausflussbehinderung angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Quinapril HEXAL comp sollte bei ausgewählten Patienten mit Aortenstenose mit Vorsicht angewendet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten wie z. B. Purpura, Lichtempfindlichkeit, Urtikaria, nekrotisierende Angiitis, Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem, anaphylaktische Reaktionen.

Hypotonie

Quinapril HEXAL comp kann eine symptomatische Hypotonie verursachen, im Allgemeinen jedoch nicht häufiger als jeder Wirkstoff allein in der Monotherapie. Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie wird bei Patienten mit einer unkomplizierten Hypertonie selten beobachtet. Bei mit Quinapril behandelten Hypertonikern ist das Auftreten einer Hypotonie eher wahrscheinlich, wenn ein Volumendefizit vorliegt, beispielsweise infolge einer diuretischen Behandlung, salzreicher Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder wenn der Patient an einer schwerwiegenden reninabhängigen Hypertonie leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Quinapril HEXAL comp sollte bei Patienten, die gleichzeitig andere Antihypertensiva erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Die Thiazidkomponente in Quinapril HEXAL comp kann die Wirkung anderer Antihypertensiva verstärken, insbesondere die von Ganglienblockern oder peripheren Sympatholytika. Die antihypertensive Wirkung der Thiazidkomponente kann auch bei Patienten mit Sympathektomie verstärkt sein.

Bei Auftreten einer symptomatischen Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist nicht als Kontraindikation für die weitere Anwendung zu sehen, jedoch sollten, wenn dieses Ereignis auftritt, niedrigere Dosen von Quinapril oder von der begleitenden diuretischen Therapie in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierte Nierenin-



suffizienz kann die Anwendung eines ACE-Hemmers zur Therapie der Hypertonie zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen, der bei diesen Patienten zu Oligurie, Azotämie sowie in seltenen Fällen zu akutem Nierenversagen und Tod führen kann. Die Behandlung mit Quinapril HEXAL comp sollte unter engmaschiger ärztlicher Beobachtung eingeleitet werden. Die Patienten sollten in den ersten 2 Wochen der Therapie und bei jeder Dosiserhöhung engmaschig überwacht werden.

Herzinsuffizienz/Herzkrankheit

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sind bei entsprechend disponierten Personen möglicherweise Veränderungen der Nierenfunktion zu erwarten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig sein kann, kann die Behandlung mit Quinapril zu Oligurie und/oder progressiver Azotämie und selten zu akutem Nierenversagen und/oder Tod führen.

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen ACE-Hemmern sollte Quinapril bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusses, wie Aortenstenose oder hypertropher Kardiomyopathie, mit Vorsicht gegeben werden. In hämodynamisch relevanten Fällen sollte die fixe Kombination nicht angewendet werden.

Nierenerkrankungen

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung sollte Quinapril HEXAL comp mit Vorsicht angewendet werden. Bei einer schweren Nierenerkrankung können Thiazide eine Azotämie auslösen. Bei mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10-20 ml/min) sind Thiazide im Allgemeinen unwirksam und bei wiederholter Gabe kann es zu kumulativen Wirkungen kommen.

Zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Vor einer Behandlung mit ACE-Hemmern sollte eine Nierenarterienstenose bei nierentransplantierten Patienten ausgeschlossen werden.

Die Halbwertszeit von Quinaprilat verlängert sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min benötigen eine niedrigere Anfangsdosis von Quinapril (siehe Abschnitt 4.2). Diese Dosierung sollte unter Berücksichtigung des therapeu-

tischen Ansprechens auftitriert werden, und die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden, obwohl die initialen Studien nicht auf eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion durch Quinapril hinweisen.

In klinischen Studien mit Hypertonikern mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose wurden bei Patienten in Folge einer ACE-Hemmer-Therapie Anstiege von Blutharnstoff-Stickstoff und Serumkreatinin beobachtet. Diese Anstiege waren fast immer reversibel nach Absetzen der ACE-Hemmer und/oder der Diuretika-Therapie. Bei solchen Patienten sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Therapie kontrolliert werden.

Einige Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz und ohne ersichtliche vorbestehende Nierenerkrankung zeigten, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Quinapril und einem Diuretikum, Anstiege (> 1,25-fach des oberen Normgrenzwertes) der Blutharnstoff-Stickstoff- und Serumkreatininwerte, die aber im Allgemeinen geringgradig ausgeprägt und vorübergehender Natur waren. Die Anstiege von Blutharnstoff-Stickstoff und Serumkreatinin wurden bei 2 % bzw. 2 % der Patienten mit Hypertonie unter Quinapril-Monotherapie und bei 4 % bzw. 3 % der Patienten unter Quinapril/Hydrochlorothiazid beobachtet. Diese Anstiege sind bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion wahrscheinlicher als bei anderen. In solchen Fällen können eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen der diuretischen Behandlung und/oder von Quinapril erforderlich sein.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich der Gabe von Quinapril bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor. Die Anwendung von Quinapril wird daher nicht empfohlen.

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Angioödem beobachtet. Wenn sich ein Kehlkopfstridor oder ein Angioödem im Bereich des Gesichts, der Zunge oder der Glottis entwickelt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Der Patient ist fachgerecht zu behandeln und bis zum Abklingen der Schwellung engmaschig zu überwachen. Wenn sich die Schwellungen auf das Gesicht und die Lippen beschränken, klingen diese gewöhnlich von selbst ohne Behandlungsmaßnahmen ab. Zur Linderung der Symptome können Antihistaminika helfen.

Ein Angioödem mit Kehlkopfbeteiligung kann tödlich verlaufen. Wenn eine Beteil-

igung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf einen Verschluss der Atemwege wahrscheinlich macht, müssen umgehend geeignete Therapiemaßnahmen, z. B. subkutane Adrenalinlösung 1:1000 (0,3-0,5 ml), eingeleitet werden.

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem, das nicht infolge einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer auftrat, kann unter einer Therapie mit ACE-Hemmern das Risiko, ein Angioödem zu entwickeln, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

Hämodialyse und LDL-Apherese

Bei Patienten, die mit High-Flux-Polyacrylnitril (AN 69®)-Membranen dialysiert werden, ist die Wahrscheinlichkeit von anaphylaktoiden Reaktionen sehr hoch, wenn sie mit ACE-Hemmern behandelt werden. Diese Kombination ist daher zu vermeiden, sei es durch Anwendung anderer Antihypertonika oder von anderen Membranen für die Hämodialyse. Ähnliche Reaktionen wurden während einer Low-Density-Lipoprotein(LDL)-Apherese mit Dextransulfat beobachtet. Diese Methode sollte daher bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie nicht angewendet werden.

Immunvermittelte Arzneimittelreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen

Desensibilisierung: Patienten, die während einer Desensibilisierung (mit Insektengift) mit ACE-Hemmern behandelt werden, haben anhaltende anaphylaktoide Reaktionen. Diese ließen sich bei diesen Patienten durch das vorübergehende Aussetzen der Behandlung mit ACE-Hemmern vermeiden, traten allerdings bei erneuter, versehentlicher Gabe wieder auf.

Stevens-Johnson-Syndrom und Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses wurden bei der Anwendung mit Thiaziden berichtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quinapril HEXAL comp sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da bereits kleinere Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ausgelöst durch Thiazid-Therapie zum hepatischen Koma führen können. Quinapril wird durch Esterasen rasch zu Quinaprilat (Quinapril-Dicarbonsäure, dem Hauptmetaboliten) metabolisiert, das sich in Studien an Menschen und Tieren als starker Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms erwies. Der Metabolismus von Quinapril ist normalerweise von hepatischen Esterasen abhängig. Bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose sind die Quinaprilat-Konzentrationen infolge der eingeschränkten Entesterung von Quinapril vermindert.



In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und in ein fulminantes Leberversagen (in einigen Fällen mit Todesfolge) übergeht. Bei Patienten, die unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer einen Ikterus oder einen ausgeprägten Anstieg der Leberenzymwerte aufweisen, sollte Quinapril HEXAL comp abgesetzt werden und eine angemessene medizinische Nachsorge erfolgen.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, sind intestinale Angioödeme berichtet worden. Diese Patienten hatten Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen war anamnestisch kein Angioödem im Bereich des Gesichts aufgetreten und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mittels abdominaler Computertomographie oder Ultraschall oder bei einem chirurgischen Eingriff diagnostiziert, und nach dem Absetzen des ACE-Hemmers klangen die Symptome ab. Bei der Differentialdiagnose von Patienten mit Bauchschmerzen unter einer ACE-Hemmer-Therapie sollte ein intestinales Angioödem in Betracht gezogen werden.

Neutropenie/Agranulozytose

ACE-Hemmer wurden bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie selten mit Agranulozytose und Knochenmarkdepression in Verbindung gebracht; häufiger jedoch bei Patienten mit Niereninsuffizienz, insbesondere dann, wenn sie auch an einer mit der gleichzeitigen Einnahme von immunsuppressiven oder anderen Mitteln verbundenen Erkrankung leiden, die mit Neutropenie/Agranulozytose in Verbindung gebracht werden können. Den Patienten sollte mitgeteilt werden, dass sie jegliche Anzeichen von Infektionen (z. B. Halsschmerzen, Fieber) umgehend melden sollen, da es sich dabei um Auswirkungen einer Neutropenie handeln könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einer Behandlung mit Quinapril wurde Agranulozytose nur selten berichtet. Wie bei anderen ACE-Hemmern sollte eine Überwachung der Leukozyten bei Patienten mit einer Kollagen-Gefäßkrankung und/oder Nierenerkrankung in Betracht gezogen werden.

Ethnische Unterschiede

Bei Menschen mit schwarzer Hautfarbe, die eine ACE-Hemmer-Therapie erhalten, wurde eine höhere Häufigkeit für das Auftreten eines Angioödems berichtet als bei Menschen mit nicht schwarzer Hautfarbe.

Es sei auch darauf hingewiesen, dass sich ACE-Hemmer in kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger auf den Blutdruck auswirken als bei nicht schwarzen Patienten.

Husten

Während der Behandlung mit ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Ein durch ACE-Hemmer induzierter Husten sollte bei Husten als Differentialdiagnose berücksichtigt werden.

Operationen/Anästhesie

Quinapril kann bei größeren chirurgischen Eingriffen oder während einer Anästhesie mit Hypotonie-induzierenden Wirkstoffen die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Freisetzung von Renin blockieren. Falls eine Hypotonie auftritt, die auf diesen Mechanismus zurückgeführt wird, kann sie durch Volumenexpansion behoben werden.

Hypokaliämie

Umgekehrt wurde eine Behandlung mit Thiazid-Diuretika mit dem Auftreten von Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose in Verbindung gebracht. Derartige Störungen können sich in Form eines oder mehrerer der folgenden Symptome manifestieren: Mundtrockenheit, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Schläfrigkeit, Ruhelosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, Übelkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Erbrechen. Eine Hypokaliämie kann darüber hinaus die Antwort des Herzens auf toxische Digitalis-Effekte sensibilisieren oder verstärken. Das Risiko für das Auftreten einer Hypokaliämie ist am höchsten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit einer forcierten Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Aufnahme von Elektrolyten und bei Patienten unter einer Begleittherapie mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperkaliämie

Begleitmedikationen, die die Serumkaliumspiegel erhöhen können, sollten sorgfältig abgewogen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie Kaliumergänzungsmittel und kaliumhaltige Salzersatzmittel nur nach Rücksprache mit ihrem Arzt verwenden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

Hypoglykämie und Diabetes

Bei Patienten mit Diabetes können ACE-Hemmer die Insulinsensitivität erhöhen, und sie wurden bei Patienten, die mit ora-

len Antidiabetika oder mit Insulin behandelt wurden, mit Hypoglykämie in Verbindung gebracht. Die Blutzuckerkontrolle sollte insbesondere während des 1. Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Lithium

Lithium sollte normalerweise nicht zusammen mit Diuretika verabreicht werden. Diuretische Wirkstoffe verringern die renale Clearance von Lithium und bergen ein hohes Risiko für Lithium-Toxizität (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit ACE-Hemmern sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit ACE-Hemmern ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen. ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Störungen der Serumelektrolyte

Patienten, denen Quinapril HEXAL comp verabreicht wird, sollten auf klinische Anzeichen von Thiazid-induzierter Flüssigkeits- oder Elektrolytstörung hin beobachtet werden. Bei solchen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte (insbesondere Natrium und Kalium) durchgeführt werden.



Quinapril HEXAL® comp Filmtabletten

Da Quinapril die Produktion von Aldosteron verringert, kann dessen Kombination mit Hydrochlorothiazid die Diuretikum-induzierte Hypokaliämie verringern.

Die gegenteiligen Auswirkungen von Quinapril und Hydrochlorothiazid auf den Serumkaliumspiegel gleichen sich bei vielen Patienten ungefähr aus, sodass keine Nettoauswirkung auf das Serumkalium zu sehen ist. Bei anderen Patienten ist die eine oder andere Wirkung dominierend, und manche Patienten brauchen dennoch Kaliumergänzungsmittel. Anfängliche und periodische Bestimmungen der Serumelektrolyte zur Feststellung einer möglichen Elektrolytstörung sollten in angemessenen Intervallen durchgeführt werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium.

Bei einigen wenigen Patienten wurden unter einer anhaltenden Thiazid-Therapie pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse beobachtet, die mit einer Hyperkalzämie und einer Hypophosphatämie einhergingen. Schwerere Komplikationen eines Hyperparathyreoidismus (Nierensteinleiden, Knochenresorption und peptische Ulzera) wurden nicht beobachtet.

Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion sollten Thiazide abgesetzt werden.

Thiazide erhöhen die Ausscheidung von Magnesium im Harn, und es kann zu einer Hypomagnesiämie kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Andere metabolische Störungen

Thiazid-Diuretika neigen zur Verringerung der Glucosetoleranz und zur Steigerung der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure. Diese Auswirkungen sind normalerweise unbedeutend, aber bei anfälligen Patienten kann es zu einer klinisch manifesten Gicht oder einem klinisch manifesten Diabetes kommen.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Das Sulfonamid Hydrochlorothiazid kann eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einer akuten, passageren Myopie und einem akuten Engwinkelglaukom führt. Die Symptome bestehen unter anderem aus einem akut auftretenden Nachlassen der Sehschärfe oder Augenschmerzen, was typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der medikamentösen Therapie auftritt. Ein unbehandeltes Engwinkelglaukom kann zu permanenter Erblindung führen. Die primäre Therapiemaßnahme besteht in einem schnellstmöglichen Therapieabbruch des Hydrochlorothiazids. Wenn der intraokulare Druck weiterhin unkontrolliert bleibt,

kann eine rasche medizinische oder chirurgische Behandlung indiziert sein. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Engwinkelglaukoms können unter anderem eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie in der Anamnese sein.

Antidoping-Test

Hydrochlorothiazid, das in diesem Arzneimittel enthalten ist, kann zu einem positiven Analysenergebnis bei einem Antidopingtest führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen Tetracycline und andere Arzneimittel, die mit Magnesium interagieren

Da die Formulierung Magnesiumcarbonat enthält, führte diese bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Einnahme mit Tetracyclin zu einer Abnahme der Tetracyclin-Resorption um 28-37 %. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Verabreichung mit Tetracyclinen zu vermeiden. Diese Wechselwirkung ist bei der gleichzeitigen Verordnung von Quinapril HEXAL comp und Tetracyclinen zu beachten.

Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen

Quinapril HEXAL comp enthält ein Thiazid-Diuretikum, das die Harnausscheidung von Kalium erhöhen kann. Es enthält aber auch einen ACE-Hemmer, der zu einer Einsparung von Kalium führen kann, indem er die Aldosteron-Spiegel erniedrigt. Es ist üblicherweise nicht ratsam, zusätzlich ein kaliumsparendes Diuretikum oder Kaliumergänzungsmittel zu verabreichen, da dies zu einem erhöhten Serumkaliumspiegel führen kann.

Andere Diuretika

Quinapril HEXAL comp enthält ein Diuretikum. Die gleichzeitige Anwendung eines weiteren Diuretikums kann eine additive Wirkung haben. Auch kann es bei Patienten unter Diuretika, insbesondere bei Patienten mit Volumen- und/oder Salzverlust, zu Beginn der Behandlung oder bei zunehmenden Dosen eines ACE-Hemmers zu einem exzessiven Blutdruckabfall kommen.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Er-

eignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Andere Antihypertensiva

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Quinapril HEXAL comp mit anderen Antihypertensiva wie Nitraten oder Vasodilatoren kann ein additiver Effekt oder Wirkungsverstärkung auftreten.

Lithium

Lithium sollte normalerweise nicht zusammen mit Diuretika verabreicht werden. Diuretische Wirkstoffe verringern die renale Clearance von Lithium und bergen ein hohes Risiko für Lithium-Toxizität. Bei Patienten, die gleichzeitig Lithium und ACE-Hemmer erhalten, wurden erhöhte Serumlithiumspiegel und Symptome einer Lithium-Toxizität aufgrund der natriumverringernenden Wirkung dieser Substanzen berichtet. Quinapril HEXAL comp sollte mit Vorsicht angewendet werden und häufige Kontrollen des Serumlithiumspiegels werden empfohlen.

Kortikosteroide/ACTH

Es wurde verstärkter Elektrolytmangel und insbesondere Hypokaliämie beobachtet.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und bestimmten Anästhetika, trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika kann zu einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks führen. Bei Lagewechsel kann es zu Blutdruckabfall kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel

Bei manchen Patienten kann die Verabreichung eines nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittels die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Wirkungen von Schleifendiuretika, kaliumsparenden Diuretika und Thiazid-Diuretika und die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern vermindern. Deshalb sollten die Patienten bei gleichzeitiger Behandlung von Quinapril HEXAL comp und nichtsteroidalen Antirheumatika engmaschig überwacht werden, um zu überprüfen, ob die erwünschte Wirkung von Quinapril HEXAL comp erzielt wurde. Des Weiteren wurde berichtet, dass NSAR und ACE-Hemmer einen additiven Effekt auf den Anstieg des Serumkaliums haben, wodurch sich die Nierenfunktion verschlechtern kann. Diese Wirkungen sind prinzipiell reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.



Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin)

ACE-Hemmer können bei Diabetikern die Insulinsensitivität erhöhen und haben bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, zu Hypoglykämie geführt. Der Blutzucker sollte engmaschig kontrolliert werden, insbesondere im 1. Behandlungsmonat mit einem ACE-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4).

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von Quinapril HEXAL comp senken.

Allopurinol, Zytostatika und Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide oder Procainamid

Die gleichzeitige Verabreichung mit einem ACE-Hemmer kann zu einem erhöhten Leukopenie-Risiko führen.

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika

Eine orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Kortikosteroide, Corticotropin (ACTH) oder stimulierende Laxanzien

Hydrochlorothiazid kann ein Elektrolytungleichgewicht, insbesondere Hypokaliämie, verstärken.

Kalziumsalze

Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Thiazid-Diuretika kann es aufgrund verminderter Exkretion zu erhöhten Kalziumspiegeln im Serum kommen.

Operationen/Anästhesie

Obwohl keine Daten verfügbar sind, die auf eine Interaktion zwischen Quinapril und Anästhetika hindeuten, die zu Hypotonie führt, sollte Vorsicht geübt werden, wenn Patienten einer größeren Operation oder Narkose unterzogen werden, da ACE-Hemmer nachweislich die Angiotensin-II-Bildung als Folge der kompensatorischen Reninfreisetzung hemmen. Dies kann zu Hypotonie führen, welche durch Volumenersatz korrigiert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazide können die arterielle Ansprechbarkeit auf Noradrenalin verringern. Bei Notfalleingriffen sollte die Dosis von Mitteln zur Narkoseeinleitung sowie Narkosemitteln reduziert werden. Thiazide können die Ansprechbarkeit auf Tubocurarin erhöhen.

Anionenaustauscherharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist bei gleichzeitiger Anwendung von Anionenaustauscherharzen wie Colestyramin und Colestipol reduziert. Einzeldosen dieser Harze binden Hydrochlorothiazid und vermindern dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt um bis zu 85 % bzw. 43 %.

Sulfonamiddiuretika

sollten mindestens 1 Stunde vor oder 4-6 Stunden nach diesem Arzneimittel eingenommen werden.

Nichtdepolarisierende Muskelrelaxanzien (z. B. Tubocurarinchlorid)

Die Wirkungen dieser Wirkstoffe können durch Hydrochlorothiazid potenziert werden.

Arzneimittel, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden

Aufgrund des möglichen Risikos einer Hypokaliämie ist bei der Anwendung von Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln wie Herzglykosiden oder Substanzen, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden, Vorsicht geboten.

Trimethoprim

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Thiaziden zusammen mit Trimethoprim erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie.

Vasopressorische Amine (z. B. Noradrenalin)

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf vasopressorische Amine, aber nicht in dem Ausmaß, dass deren Verwendung ausgeschlossen ist.

Anderer Wirkstoffe

Es traten keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Interaktionen auf, als Quinapril gleichzeitig mit Propranolol, Hydrochlorothiazid, Digoxin oder Cimetidin verwendet wurde. Die antikoagulative Wirkung einer Einzeldosis Warfarin (gemessen als Prothrombin-Zeit) war durch die gleichzeitige Gabe von Quinapril 2-mal täglich nicht signifikant verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratoge-

nen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Sofern ein Fortsetzen der ACE-Hemmer-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE-Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend. Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Aufgrund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen. Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen. Bei essentieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung möglich ist, angewandt werden.

Stillzeit

Quinapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Quinapril in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch



wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Quinapril HEXAL comp während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbindung nicht empfohlen, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

Wenn die Säuglinge älter sind, kann die Anwendung von Quinapril HEXAL comp bei stillenden Müttern erwogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter als notwendig erachtet wird und der Säugling sorgfältig überwacht wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Thiazid-Diuretika, angewandt in hohen Dosen zur intensiven Diurese, können die Laktation hemmen. Die Anwendung von Quinapril HEXAL comp während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Quinapril HEXAL comp während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Das Arzneimittel hat geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Quinapril/Hydrochlorothiazid (HCTZ) und anderen ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen siehe Tabelle auf den Seiten 7 und 8.

Ergebnisse von klinischen Labortests

Serumelektrolyte: siehe Abschnitt 4.4
 Serumharnsäure, Glucose, Magnesium, Funktionstests der Nebenschilddrüse und Kalzium: siehe Abschnitt 4.4
 Hämatologie-Test: siehe Abschnitt 4.4

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung mit Quinapril HEXAL comp beim Menschen liegen keine Daten vor.

Die am ehesten wahrscheinlichen klinischen Anzeichen werden Symptome sein, die auf eine Überdosierung mit einer Quinapril-Monotherapie zurückzuführen sind wie schwere Hypotonie, die normalerweise mit einer intravenösen Infusion physiologischer Kochsalzlösung behandelt wird.

Die üblichen Anzeichen und Symptome, die unter einer Überdosierung mit HCTZ-Monotherapie beobachtet werden, sind die, die durch Elektrolytmangel (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge starker Diurese hervorgerufen werden. Wenn zusätzlich Digitalis verabreicht wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen verstärken.

Es liegen keine genauen Informationen zur Behandlung bei Überdosierung mit Quinapril/HCTZ vor.

Hämodialyse und Peritonealdialyse haben einen geringen Einfluss auf die Elimination von Quinapril und Quinaprilat. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend in Einklang mit bewährter medizinischer Versorgung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika
 ATC-Code: C09BA06

Quinapril HEXAL comp ist eine Kombination des ACE-Hemmers Quinapril und des Diuretikums Hydrochlorothiazid. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe vermindert den Blutdruck stärker als

jeder Bestandteil allein, wenn als Monotherapie gegeben. Quinapril kann wie andere ACE-Hemmer dem Verlust von Kalium, der durch Hydrochlorothiazid verursacht wird, entgegenwirken.

Quinapril ist ein Pro-Drug, das zum aktiven Metaboliten Quinaprilat, einem wirksamen Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) mit lang anhaltender Wirkung in Plasma und Gewebe, hydrolysiert wird. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II, einem potenten Vasokonstriktor. Die Hemmung von ACE führt zu einer verringerten Konzentration von Angiotensin II, sowie zu einer verminderten Ausscheidung von Aldosteron. Der Metabolismus von Bradykinin wird wahrscheinlich ebenfalls gehemmt. In klinischen Studien erwies sich Quinapril als lipidneutral und zeigte keine nachteilige Wirkung auf den Glucose-Metabolismus. Quinapril senkt den peripheren und renalen Gesamtwiderstand der arteriellen Gefäße.

Im Allgemeinen treten keine klinisch relevanten Veränderungen der Nierendurchblutung oder der glomerulären Filtrationsrate auf. Quinaprilat führt zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen, Sitzen und Stehen. Bei Gabe der empfohlenen Dosen tritt die maximale Wirkung nach 2-4 Stunden auf. Bis zum Einsetzen der maximalen blutdrucksenkenden Wirkung kann bei einigen Patienten eine 2-4-wöchige Behandlung erforderlich sein. Daten zur Morbidität/Mortalität liegen nicht vor.

In einer randomisierten klinischen Studie über 8 Wochen (doppelblind für 2 Wochen mit anschließender Verlängerungsphase über 6 Wochen) mit Zieldosen von 2,5, 5, 10 und 20 mg Quinapril bei 112 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie oder hochnormalem Blutdruck konnte das primäre Studienziel (Verringerung des diastolischen Blutdrucks nach 2 Wochen) nicht erreicht werden. Beim systolischen Blutdruck (sekundäres Studienziel der Wirksamkeit) zeigte sich nur in Woche 2 für die untersuchten Dosierungen eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Linearität und bei der Dosis von 20 mg Quinapril 1-mal täglich ein signifikanter Unterschied zu der Placebo-Gruppe.

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.



Quinapril HEXAL® comp Filmtabletten

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig Gelegentlich	Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis*, Rhinitis* virale Infektion, Harnwegsinfektion, Sinusitis, Sialadenitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Selten Sehr selten Nicht bekannt	Leukopenie, Knochenmarkdepression aplastische Anämie Agranulozytose**, hämolytische Anämie**, Neutropenie**, Thrombozytopenie, Eosinophilie*
Erkrankungen des Immunsystems Nicht bekannt	anaphylaktische Reaktion*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig Gelegentlich	Hyperkaliämie**, Gicht*, Hyperurikämie*, Störungen des Elektrolytgleichgewichts (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), Hyperglykämie, Glucosurie, Cholesterin- und Triglycerid-Anstieg gestörte Glucosetoleranz, Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen Häufig Gelegentlich Selten	Insomnie* Verwirrtheit*, Depression*, Nervosität*, Schlafstörungen Ruhelosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems Häufig Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Schwindelgefühl*, Kopfschmerzen*, Somnolenz* transitorische ischämische Attacke*, Synkope*, Parästhesien*, Dysgeusie* Gleichgewichtsstörung, Neuropathie Schlaganfall*
Augenerkrankungen Gelegentlich Selten Sehr selten	Amblyopie* Xanthopsie Verschwommensehen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Gelegentlich	Vertigo*, Tinnitus*
Herzerkrankungen Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Angina pectoris**, Tachykardie*, Palpitationen* Myokardinfarkt*, Asystolie, orthostatische Hypotonie Arrhythmien
Gefäßerkrankungen Häufig Gelegentlich Nicht bekannt Selten Sehr selten	Vasodilatation* Hypotonie* orthostatische Hypotonie* nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis) Raynaud-Syndrom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Häufig Gelegentlich Selten Nicht bekannt	Husten* Dyspnoe*, trockener Hals, Sinusitis eosinophile Pneumonie**, Verengung der oberen Atemwege durch Angioödem (kann tödlich sein)*, Verschlechterung von Asthma, Atemnot (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem) Bronchospasmus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt	Erbrechen*, Diarrhö*, Dyspepsie*, Abdominalschmerzen*, Übelkeit* Blähungen*, trockener Mund*, Verdauungsstörungen Glossitis, Obstipation Ileus*, Angioödeme des Dünndarms Pankreatitis*
Leber- und Gallenerkrankungen Nicht bekannt	Hepatitis*, cholestatischer Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt	Angioödem**, Alopezie*, Hautausschlag*, Pruritus*, Hyperhidrose**, Photosensitivitätsreaktion* Hauterkrankungen können einhergehen mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie, Arthralgie, Arthritis), Gefäßentzündung (Vaskulitis), psoriasiforme Dermatitis* Urtikaria*, Onycholyse* Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*, Pemphigus*, Purpura Hautveränderungen können mit Serositis und bestimmten Veränderungen der Laborwerte (Eosinophilie, Leukozytose und/oder Anstieg der antinuklearen Antikörper, Erhöhung der Blutkörperchengeschwindigkeit) einhergehen.



Quinapril HEXAL® comp Filmtabletten

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Rückenschmerzen*, Myalgie* Muskelspasmen, Arthralgie* systemischer Lupus erythematoses
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Gelegentlich Nicht bekannt	Nierenfunktionseinschränkung*, Proteinurie tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse Gelegentlich	erektile Dysfunktion*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig Gelegentlich Nicht bekannt	Müdigkeit*, Asthenie*, Brustschmerzen* generalisiertes Ödem**, Pyrexie*, periphere Ödeme* Serositis
Untersuchungen Häufig Nicht bekannt	Kreatinin im Blut erhöht*, Blutharnstoff erhöht** Cholesterin im Blut erhöht*, Triglyceride im Blut erhöht, Abnahme von Hämoglobin, Abnahme von Hämatokrit*, Abnahmen von Hämatokrit und des weißen Blutbildes, Erhöhung der Leberenzyme und des Bilirubins im Blut, Erhöhung der antinuklearen Antikörper*, Erhöhung der roten Blutkörperchengeschwindigkeit. In Einzelfällen wurde bei Patienten mit angeborenem G-6-PDH-Mangel über eine hämolytische Anämie berichtet.

Diese Erhöhungen treten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit bei Patienten auf, die eine gleichzeitige diuretische Behandlung erhalten, als bei Patienten unter Quinapril-Monotherapie. Die beobachteten Anstiege gehen bei fortlaufender Therapie oft zurück.

* Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Quinapril-Komponente, Häufigkeiten wurden bei der Einnahme von Quinapril/HCTZ beobachtet.

** Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Quinapril-Komponente, Häufigkeiten wurden bei der Einnahme von Quinapril beobachtet, Nebenwirkungen nicht im Zusammenhang mit Quinapril/HCTZ.

∞ Bei Patienten mit kongenitalem G-6-PDH-Mangel wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beobachtet.

Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden. In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzei-

tig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Langzeitauswirkungen von Quinapril auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiazid-Diuretikum und ein blutdrucksenkender Wirkstoff, welcher die Reninaktivität im Plasma erhöht. Hydrochlorothiazid setzt die renale Reabsorption von Elektrolyten im distalen Tubulus herab und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bikarbonat und Wasser. Die Ausscheidung von Kalzium kann vermindert sein. Die gleichzeitige Gabe von Quinapril und Hydrochlorothiazid vermindert den Blutdruck stärker als jeder dieser Wirkstoffe, wenn er allein als Monotherapie gegeben wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Quinapril

Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Quinaprilat beträgt 30-40 % der oral gegebenen Dosis von Quinapril. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach

ca. 2 Stunden erreicht. Die Resorption von Quinapril wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt, jedoch kann ein extrem hoher Fettgehalt der Nahrung zu einer Verringerung der Aufnahme führen. Der Wirkstoff ist zu ca. 97 % an Plasmaproteine gebunden. Bei wiederholter Applikation beträgt die Halbwertszeit von Quinaprilat 3 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach 2-3 Tagen erreicht. Quinaprilat wird größtenteils unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Plasmaclearance beträgt 220 ml/min.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer erhöhten Konzentration von Quinaprilat im Plasma. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist infolge der verminderten Hydrolyse von Quinapril die Quinaprilat-Konzentration verringert.

Die Pharmakokinetik von Quinapril wurde in einer Einmaldosisstudie (0,2 mg/kg) bei 24 Kindern im Alter von 2,5 Monaten bis 6,8 Jahren sowie in einer Studie mit Mehrfachgabe (0,016-0,468 mg/kg) bei 38 Kindern im Alter von 5-16 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 66-98 kg untersucht.

Wie auch bei Erwachsenen wurde Quinapril schnell in Quinaprilat umgewandelt.



Die Konzentration von Quinaprilat erreichte im Allgemeinen 1-2 Stunden nach der Verabreichung ihren Höhepunkt und nahm dann wieder mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2,3 Stunden ab. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Exposition nach einer Einzeldosis von 0,2 mg/kg KG vergleichbar mit der von Erwachsenen nach einer Einzeldosis von 10 mg. In der Studie bei Kindern im Schulalter und Jugendlichen mit Mehrfachgabe konnte man beobachten, dass sich die AUC- und C_{max}-Werte von Quinaprilat linear mit zunehmender Quinapril-Dosis (Basis: mg/kg KG) erhöhten.

Stillzeit

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Quinapril bei sechs stillenden Frauen betrug das Milch/Plasma-Verhältnis (M/P-Quotient) für Quinapril 0,12. Vier Stunden nach der Gabe wurde kein Quinapril in der Milch entdeckt. Die Quinaprilat-Konzentrationen in der Milch waren zu allen Zeitpunkten unterhalb der Nachweisgrenze (< 5 µg/L). Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind ungefähr 1,6 % der der Mutter verabreichten Quinapril-Dosis aufnehmen würde.

Hydrochlorothiazid

Die Bioverfügbarkeit beträgt 60-80 %. Die diuretische Wirkung zeigt sich innerhalb von 2 Stunden nach der Anwendung mit einer maximalen Wirksamkeit nach ca. 4 Stunden. Die Wirkung hält für 6-12 Stunden an. Hydrochlorothiazid wird unverändert durch die Nieren ausgeschieden. Die mittlere Halbwertszeit im Plasma beträgt zwischen 5-15 Stunden.

Die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die anhand konventioneller Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Kanzerogenität erhobenen präklinischen Daten haben keine besondere Gefährdung des Menschen aufgezeigt. Es wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Karzinogenität der Kombination (Quinapril/Hydrochlorothiazid) durchgeführt. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten legen den Schluss nahe, dass Quinapril und/oder Hydrochlorothiazid die Fertilität und Fortpflanzungsfähigkeit nicht beeinträchtigen und keine teratogenen Wirkungen aufweisen. Für die Klasse der ACE-Hemmer wurde eine fetotoxische Wirkung (Schädigung und/oder Absterben des Fetus) nachgewiesen, wenn sie im zweiten bzw. dritten Schwangerschaftstrimenon angewendet wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- schweres, basisches Magnesiumcarbonat
- Calciumhydrogenphosphat
- vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Croscarmellose-Natrium
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

- Hyprolose
- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 400
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit Blisterpackungen (Aluminium/Polyamid/PVC)

Packungen mit 30, 50 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Quinapril HEXAL comp 10 mg/12,5 mg
 60583.00.00

Quinapril HEXAL comp 20 mg/12,5 mg
 60583.01.00

Quinapril HEXAL comp 20 mg/25 mg
 60583.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

28.12.2004 / 15.10.2010

10. STAND DER INFORMATION

September 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig