

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Quinaprus AL 10 mg/12,5 mg Filmtabletten
Quinaprus AL 20 mg/12,5 mg Filmtabletten
Quinaprus AL 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Quinaprus AL 10/12,5 mg

Jede Filmtablette enthält 10 mg Quinapril als Quinaprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Quinaprus AL 20/12,5 mg

Jede Filmtablette enthält 20 mg Quinapril als Quinaprilhydrochlorid und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Quinaprus AL 20/25 mg

Jede Filmtablette enthält 20 mg Quinapril als Quinaprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Quinaprus AL 10/12,5 mg

Ovale, bikonvexe, rosa Filmtablette, mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „I“ auf einer Seite.

Quinaprus AL 20/12,5 mg

Ovale, bikonvexe, rosa Filmtablette, mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „I“ auf einer Seite.

Quinaprus AL 20/25 mg

Runde, bikonvexe, rosa Filmtablette, mit beidseitiger Bruchkerbe und der Prägung „I“ auf einer Seite.

Die Filmtabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung der essenziellen 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

Dosierung

Es wird empfohlen, vor der Gabe von Quinaprus AL eine Dosistitration der Einzelbestandteile vorzunehmen. Falls klinisch erforderlich kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination in Betracht gezogen werden.

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 10 mg Quinapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 1-mal täglich morgens eingenommen.

Die Dosis kann bei Bedarf in Abständen von mindestens 3 Wochen erhöht werden. Die Maximaldosis beträgt 20 mg Quinapril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Vorangegangene diuretische Therapie

Nach der ersten Gabe der fixen Kombination kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Die Wahrscheinlichkeit dafür ist größer bei Patienten, bei denen infolge einer vorangegangenen diuretischen Therapie ein Volumen- und/oder Salzverlust besteht.

Eine laufende Diuretika-Therapie sollte daher 2 bis 3 Tage vor der Einleitung einer Behandlung mit der fixen Kombination abgesetzt werden. Wenn das nicht möglich ist, ist die Behandlung mit 5 mg Quinapril allein zu beginnen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance 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 (Kreatininclearance <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 Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht untersucht worden. Aus diesem Grund wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, andere ACE-Hemmer oder andere Sulfonamidderivate, Angioödem in der Vorgeschichte im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer,
- hereditäres oder idiopathisches angio-neurotisches Ödem,
- dynamische linksventrikuläre Abflussobstruktion,
- Anurie oder schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min),
- schwere Leberfunktionsstörung,
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- Die gleichzeitige Anwendung von Quinaprus AL 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).
- gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Quinaprus AL darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aorten- und Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

Wie bei anderen ACE-Hemmern soll Quinapril/Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Mitralklappenstenose und Obstruktion des linksventrikulären Ausflusses, wie Aortenstenose oder hypertrophe Kardiomyopathie, mit Vorsicht gegeben werden. In hämodyna-

misch relevanten Fällen sollte die fixe Kombination nicht angewendet werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Vorgeschichte von Allergien oder Bronchialasthma auftreten, z.B. Purpura, Photosensitivität, Urtikaria, nekrotisierende Angiitis, Atemnot inklusive Pneumonitis und Lungenödem sowie anaphylaktische Reaktionen.

Symptomatische Hypotonie

Quinapril/Hydrochlorothiazid kann eine symptomatische Hypotonie verursachen, üblicherweise nicht häufiger als einer der beiden Wirkstoffe als Monotherapie. Selten wird eine symptomatische Hypotonie bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie gesehen. Unter Behandlung mit Quinapril kann sich eine Hypotonie mit erhöhter Wahrscheinlichkeit bei hypertonen Patienten mit vorbestehendem Volumenmangel z.B. durch diuretische Therapie, salzarme Ernährung, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder mit schwerer reninabhängiger Hypertonie entwickeln (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten, die gleichzeitig mit anderen Antihypertonika behandelt werden, mit Vorsicht angewandt werden. Die Thiazid-Komponente von Quinapril/Hydrochlorothiazid könnte die Wirkung anderer Antihypertonika, insbesondere von Ganglienblockern oder peripheren antiadrenergen Antihypertonika, potenzieren. Die antihypertensive Wirkung der Thiazid-Komponente kann auch in Patienten, die einer Sympathektomie unterzogen wurden, verstärkt sein.

Wenn eine symptomatische Hypotonie auftritt, sollte der Patient flach hingelegt und erforderlichenfalls mit einer intravenösen Kochsalzinfusion versorgt werden. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für die weitere Anwendung, allerdings sollte in diesem Fall eine niedrigere Dosierung von Quinapril oder anderer begleitender Diuretika in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne assoziierte Nierenfunktionsstörung, kann eine Hypertonitherapie mit ACE-Inhibitoren einen starken Blutdruckabfall bewirken, der von Oligurie, Azotämie und in seltenen Fällen von akutem Nierenversagen und Tod begleitet sein kann. Das höchste Risiko hierfür besteht bei Patienten mit schwereren Formen einer Herzinsuffizienz, die eine Anwendung von hoch dosierten Schleifendiuretika notwendig machen oder sich in einer Hyponatriämie oder funktionellen Nierenfunktionsstörungen widerspiegeln. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für eine symptomatische Hypotonie sollte die Behandlung mit Quinapril/Hydrochlorothiazid unter strenger medizinischer Überwachung begonnen werden. Die Patienten sollten während der ersten 2 Wochen der Behandlung sowie nach jeder Dosiserhöhung sorgfältig überwacht werden. Ähnliche Überlegungen gelten für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei welchen ein starker Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Ereignis führen könnte.

Quinaprus AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

Herzinsuffizienz/Herzerkrankung

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sollte bei vorbelasteten Patienten mit Veränderungen der Nierenfunktion gerechnet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt, kann die Behandlung mit Quinapril einhergehen mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und selten mit akutem Nierenversagen und/oder Tod.

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.

Nierenerkrankung

Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit Nierenerkrankung mit Vorsicht angewandt werden. Bei schweren Nierenerkrankungen können Thiazide Azotämie auslösen und bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 10–20 ml/min) sind Thiazide bei solchen Patienten generell unwirksam, der Effekt einer wiederholten Gabe kann kumulativ sein (siehe Abschnitt 4.3).

Es gibt keine ausreichenden Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min). Vor dem Beginn einer Behandlung mit ACE-Hemmern sollten Nierenarterienstenosen bei Patienten mit Nierentransplantation ausgeschlossen werden.

Mit sinkender Kreatinin-Clearance steigt die Halbwertszeit von Quinaprilat. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min benötigen eine niedrigere Initialdosis von Quinapril (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosis dieser Patienten sollte anhand der therapeutischen Reaktion auftritt und die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden, obwohl erste Studien keine Hinweise darauf ergeben haben, dass Quinapril eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion verursacht. Die routinemäßige Kontrolle der Kalium- und Kreatininwerte gehört bei diesen Patienten zur üblichen medizinischen Praxis.

In klinischen Studien an hypertonen Patienten mit unilateraler oder bilateraler Nierenarterienstenose wurde nach einer ACE-Hemmer-Therapie bei einigen Patienten ein Anstieg der Blutharnstoff- und der Serumkreatininwerte beobachtet. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist dies besonders wahrscheinlich. Diese Anstiege waren nach Absetzen der ACE-Hemmer- und/oder einer Diuretikatherapie fast immer reversibel. Wenn gleichzeitig eine renovaskuläre Hypertonie vorliegt, ist das Risiko einer schweren Hypotonie und Nierenfunktionsstörung erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Therapie unter engmaschiger medizinischer Überwachung mit niedrigen Dosen begonnen und die Dosis sorgfältig angepasst werden. Da eine Behandlung mit Diuretika zu dieser Problematik beitragen kann, sollen diese abgesetzt und die Nierenfunktion wäh-

rend der ersten Wochen der Behandlung mit Quinapril/Hydrochlorothiazid kontrolliert werden.

Bei einigen Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen kam es zu einem Anstieg (> 1,25-fach über dem oberen Limit des Referenzbereiches) von Blutharnstoff und Serumkreatinin. Dieser Anstieg war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend und trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Quinapril mit einem Diuretikum auf. Ein Anstieg von Blutharnstoff und Serumkreatinin wurde bei 2% bzw. 2% der hypertonen Patienten unter Quinapril-Monotherapie und bei 4% bzw. 3% der hypertonen Patienten unter Quinapril/Hydrochlorothiazid als Kombinationstherapie beobachtet. Ein Auftreten solcher Anstiege ist wahrscheinlicher bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen eines Diuretikums und/oder von Quinapril kann in diesem Fall erforderlich werden.

Nierentransplantation

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

Leberfunktionsstörung

Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit Leberfunktionsstörung oder fortgeschrittener Lebererkrankung mit Vorsicht angewandt werden, da die Behandlung mit einem Thiazid geringfügige Änderungen des Flüssigkeits- und Elektrolytgleichgewichts verursachen und ein hepatisches Koma begünstigen kann (siehe Abschnitt 4.3). Quinapril wird rasch zu Quinaprilat (Quinapridsäure, dem Hauptmetaboliten) hydrolysiert, das in Studien am Menschen und an Tieren ein potenter Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor ist. Der Quinaprilmetabolismus ist normalerweise von der hepatischen Esterase abhängig. Die Quinaprilatkonzentrationen sind in Patienten mit alkoholbedingter Zirrhose aufgrund verringerter Quinaprilmetabolisierung verringert.

In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und sich zu einer fulminanten Leberzellnekrose mit (in einigen Fällen) tödlichem Verlauf weiterentwickelt. Bei Patienten, die unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer einen Ikterus oder einen ausgeprägten Anstieg der Leberenzymwerte aufweisen, sollte Quinapril/Hydrochlorothiazid abgesetzt werden und eine angemessene medizinische Nachsorge erfolgen.

Immunreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen

Hyposensibilisierung

Bei einigen Patienten, die während einer Hyposensibilisierung (z.B. mit Insektengift) mit ACE-Hemmern behandelt wurden, traten anhaltende, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese ließen sich bei diesen Patienten durch das vorübergehende Aussetzen der Behandlung mit ACE-Hemmern vermeiden, traten allerdings bei

erneuter, versehentlicher Gabe des Arzneimittels wieder auf.

Steven-Johnson-Syndrom und Verschlimmerung oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematosus wurden im Zusammenhang mit Thiaziden berichtet.

Angioödem

Bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmern wurden Fälle von Angioödem im Gesicht, an den Extremitäten, den Lippen, der Zunge, der Glottis und/oder dem Larynx berichtet. Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Therapie auftreten. Falls Kehlkopfstridor oder Angioödem im Gesicht, an der Zunge oder der Glottis auftritt, sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden, der Patient mit angemessener medizinischer Versorgung behandelt und sorgfältig überwacht werden, bis die Schwellungen zurückgehen. In Fällen, in denen sich die Schwellungen auf Gesicht und Lippen beschränken, bessern sich die Beschwerden meist ohne Behandlung; Antihistaminika können zur Linderung der Symptome beitragen. Angioödem, die mit Kehlkopf- oder Zungenödem einhergehen können tödlich sein. Eine Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Larynx führt wahrscheinlich zu einer Atemwegsobstruktion. In einem solchen Fall ist eine Notfalltherapie einzuleiten, die in der Regel die sofortige subkutane Gabe von Adrenalinlösung 1 : 1.000 (0,3 bis 0,5 ml) und/oder das Offenhalten der Luftwege erfordert. Der Patient sollte bis zum vollständigen und dauerhaften Abklingen der Symptome unter strenger ärztlicher Betreuung stehen.

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).

Überempfindlichkeit/Angioödem

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert. Eine Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Quinapril begonnen werden. Eine Behandlung mit Quinapril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Eine gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Racemadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racemadotril, mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin bei Patienten begonnen wird, die bereits einen ACE-Hemmer einnehmen.

Intestinales Angioödem

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, wurden intestinale Angioödem berichtet. Diese Patienten hatten Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit

oder Erbrechen); in einigen Fällen gab es in der Anamnese keine Angioöedeme im Gesicht und die C-1 Esterasespiegel waren normal. Das Angioödem wurde durch Verfahren wie Abdominal-CT oder Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert und die Symptome verschwanden nach Absetzen der ACE-Hemmer. Internationales Angioödem sollte in die Differenzialdiagnose bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt werden und unter Bauchschmerzen leiden, eingeschlossen werden.

Ethnische Unterschiede

Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die mit ACE-Hemmern behandelt werden, haben eine höhere Inzidenz von Angioödem im Vergleich zu Patienten anderer Hautfarbe. Es sollte auch bedacht werden, dass in kontrollierten klinischen Studien ACE-Hemmer bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine geringere Wirkung auf den Blutdruck haben als bei Patienten anderer Hautfarbe. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass dunkelhäutige Menschen mit Bluthochdruck eine höhere Prävalenz für einen niedrigen Renin-Spiegel haben.

Hämodialyse und LDL-Apherese

Patienten, die mit einer High-Flux Polyacrylonitrilmembran („AN69“) hämodialysiert werden, haben ein hohes Risiko, eine anaphylaktoide Reaktion zu erleiden, wenn sie mit ACE-Hemmern behandelt werden. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden, entweder durch Verwendung anderer Antihypertonika oder durch andere Membranen für die Hämodialyse. Ähnliche Reaktionen wurden bei der Low Density Lipoprotein Apherese mit Dextransulfat beobachtet. Dabei traten selten lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Methode sollte deshalb nicht bei Patienten angewandt werden, die mit ACE-Hemmern behandelt werden.

Störungen der Serumelektrolyte

Patienten, die mit Quinapril/Hydrochlorothiazid behandelt werden, sollten auf klinische Anzeichen eines Thiazid-induzierten Flüssigkeits- oder Elektrolytungleichgewichts (Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose) untersucht werden. Bei diesen Patienten sollten regelmäßig die Serumelektrolyte (besonders Natrium und Kalium) bestimmt werden. Da Quinapril die Aldosteronproduktion reduziert, kann die Kombination mit Hydrochlorothiazid das Risiko einer diuretika-induzierten Hypokaliämie verringern.

Die entgegengesetzten Effekte von Quinapril und Hydrochlorothiazid auf den Kaliumspiegel im Serum werden sich bei den meisten Patienten in etwa aufheben, sodass kein Nettoeffekt auf den Kaliumspiegel im Serum beobachtet wird. Bei anderen Patienten kann der eine oder der andere Effekt dominieren, und einige Patienten könnten doch eine ergänzende Kaliumgabe benötigen. Initiale und periodische Bestimmungen der Serumelektrolyte sollten in geeigneten Intervallen durchgeführt werden, um mögliche Elektrolytungleichgewichte zu erkennen.

Eine Verdünnungshyponatriämie kann bei ödematösen Patienten bei heißem Wetter

auftreten. Ein Chloridmangel ist generell schwach ausgeprägt und erfordert üblicherweise keine Behandlung.

Die Calciumausscheidung wird durch die Anwendung von Thiaziden verringert. Bei einigen Patienten unter Thiazid-Langzeittherapie wurden pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie beobachtet. Eine ausgeprägte Hyperkalzämie kann ein Zeichen eines versteckten Hyperparathyroidismus sein. Ernstere Komplikationen des Hyperparathyroidismus (Nierensteine, Knochenabbau und peptische Ulzeration) wurden nicht beobachtet.

Thiazide sollten vor Funktionstests der Nebenschilddrüse abgesetzt werden. Thiazide erhöhen die Magnesiumausscheidung über den Urin, was zu Hypomagnesämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Andere metabolische Störungen

Thiazide tendieren dazu, die Glukosetoleranz herabzusetzen und den Serumspiegel von Cholesterol, Triglyceriden und Harnsäure zu erhöhen. Diese Effekte sind meist unbedeutend, können aber bei anfälligen Patienten einen Gichtanfall oder einen manifesten Diabetes hervorrufen. Bei Diabetespatienten kann eine Dosisanpassung von Insulin oder oralen Antidiabetika erforderlich sein.

Hypokaliämie

Umgekehrt wurde eine Behandlung mit Thiaziddiuretika mit Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose in Verbindung gebracht. Diese Störungen haben sich manchmal durch eines oder mehrere der folgenden Symptome geäußert: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Rastlosigkeit, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelschwäche, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, Übelkeit, Verwirrung, Krämpfe und Erbrechen. Hypokaliämie kann auch das Herz für die toxischen Wirkungen von Digitalis sensibilisieren oder seine Reaktion darauf steigern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, bei Patienten mit forciert Diurese, bei Patienten mit unzureichender oraler Elektrolytaufnahme und bei Patienten, die begleitend mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropem Hormon (ACTH) behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5). Regelmäßige Untersuchungen des Kaliumspiegels sollten durchgeführt werden.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkalzämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkalzämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-

Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Begleittherapien, die zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen können, sollten sorgfältig abgewogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, keine Kalium-Zusatzpräparate und keine kaliumhaltigen Salzersatzpräparate zu verwenden, ohne ihren Arzt zu konsultieren (siehe Abschnitt 4.5).

Hyponatriämie und Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und in weiterer Folge Hyponatriämie wurde bei einigen Patienten, die mit Quinapril und anderen ACE-Hemmern behandelt wurden, beobachtet. Regelmäßige Kontrollen der Serum-Natriumspiegel werden bei älteren Patienten und bei anderen Patienten mit Risiko für Hyponatriämie empfohlen.

Hypoglykämie und Diabetes

ACE-Hemmer können bei Diabetespatienten die Insulinempfindlichkeit verstärken und wurden bei Patienten, die mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden, mit Hypoglykämie in Zusammenhang gebracht. Die Blutzuckerkontrolle sollte während der ersten Monate der ACE-Hemmer-Behandlung engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

ACE-Inhibitoren wurden bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie in seltenen Fällen mit Agranulozytose und Knochenmarksuppression (die auch Thrombozytopenie und Anämie verursacht) in Zusammenhang gebracht, aber häufiger bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, besonders, wenn sie auch an einer Bindegewebserkrankung leiden und gleichzeitig Immunsuppressiva oder andere Arzneimittel anwenden, die möglicherweise mit Neutropenie/Agranulozytose in Zusammenhang stehen. Die Patienten sollten angewiesen werden, unverzüglich alle Anzeichen einer Infektion (z.B. Rachenentzündung, Fieber) zu berichten, da das ein Anzeichen einer Neutropenie sein könnte (siehe Abschnitt 4.5). In einigen Fällen sprechen die Infektionen nicht auf eine intensive Antibiotika-Therapie an und eine regelmäßige Überwachung des weißen Blutbildes ist ratsam.

Agranulozytose wurde während der Behandlung mit Quinapril selten berichtet. Wie bei anderen ACE-Hemmern sollte eine Kontrolle der Leukozyten in Patienten mit Kollagen-Gefäßerkrankungen und/oder Nierenerkrankungen in Betracht gezogen werden.

Operationen/Anästhesie

Quinapril kann bei größeren chirurgischen Eingriffen oder während einer Anästhesie mit blutdrucksenkenden Substanzen 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.

Quinaprus AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann idiosynkratische Reaktionen hervorrufen, welche zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, akuter transienter Myopie oder zu akutem Engwinkelglaukom führen können. Dies äußert sich in akuter verminderter Sehschärfe oder Augenschmerzen, welche typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikamentengabe auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu dauerhaftem Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen des Hydrochlorothiazids. Ein umgehender Einsatz chirurgischer und medizinischer Maßnahmen sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrollierbar bleibt. Ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms könnte eine vorbestehende Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie sein.

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).

Lithium

Lithium sollte generell nicht zusammen mit Diuretika angewendet werden. Diuretika reduzieren die renale Clearance von Lithium und führen somit zu einem hohen Risiko einer Lithiumtoxizität (siehe Abschnitt 4.5).

Dopingtest

Die Anwendung von Quinaprus AL kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Quinaprus AL als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

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 engmaschi-

ger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

In zwei epidemiologischen Studien auf der Grundlage des dänischen nationalen Krebsregisters wurde ein erhöhtes Risiko von nicht-melanozytärem Hautkrebs (NMSC) [Basalzellkarzinom (BCC) und Plattenepithelkarzinom (SCC)] mit steigender kumulativer Dosis von Hydrochlorothiazid (HCTZ) beobachtet. Photosensibilisierende Wirkungen von HCTZ könnten zur Entstehung von NMSC beitragen.

Patienten, die HCTZ einnehmen, sollten über das NMSC-Risiko informiert werden, und es sollte ihnen geraten werden, ihre Haut regelmäßig auf neue Läsionen zu prüfen und unverzüglich alle verdächtigen Hautveränderungen zu melden. Den Patienten sollten mögliche vorbeugende Maßnahmen empfohlen werden, um das Risiko von Hautkrebs zu minimieren; z. B. Einschränkung der Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung oder im Fall einer Exposition Verwendung eines angemessenen Sonnenschutzes. Verdächtige Hautveränderungen sollten unverzüglich untersucht werden, ggf. einschließlich histologischer Untersuchungen von Biopsien. Bei Patienten, bei denen bereits ein NMSC aufgetreten ist, sollte die Verwendung von HCTZ überprüft werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Akute Atemwegstoxizität

Es wurden sehr seltene schwere Fälle von akuter Atemwegstoxizität, einschließlich des akuten Atemnotsyndroms (ARDS), nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid berichtet. Ein Lungenödem entwickelt sich typischerweise innerhalb von Minuten bis Stunden nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid. Zu den Symptomen gehören zu Beginn Dyspnoe, Fieber, Verschlechterung der Lungenfunktion und Hypotonie. Bei Verdacht auf ARDS sollte Quinaprus AL abgesetzt und eine angemessene Behandlung eingeleitet werden. Hydrochlorothiazid darf nicht bei Patienten angewendet werden, bei denen nach der Einnahme von Hydrochlorothiazid bereits einmal ein ARDS aufgetreten ist.

Sonstiger Bestandteil

Quinaprus AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Tetracycline und andere Arzneimittel, die mit Magnesium wechselwirken

Aufgrund des in der Formulierung enthaltenen Magnesiumcarbonats, das mit Tetracyclinen einen Chelatkomplex bildet, vermindert dieses Arzneimittel bei gleichzeitiger Anwendung die Resorption von Tetracyclinen um 28–37%. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung mit Tetracyclinen zu vermeiden. Diese Wechselwirkung sollte bei der gleichzeitigen Verschreibung von diesem Arzneimittel und Tetracyclinen bedacht werden.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Obwohl der Serumkaliumwert üblicherweise im Normbereich bleibt, kann bei einigen Patienten, die mit Quinapril behandelt werden, eine Hyperkaliämie auftreten. Kaliumsparende Diuretika (z.B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen. Vorsicht ist auch geboten, wenn Quinapril zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum wie Amilorid wirkt. Deshalb wird die Kombination von Quinapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Ciclosporin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Heparin

Bei gleichzeitiger Anwendung von ACE-Hemmern und Heparin kann eine Hyperkaliämie auftreten. Es wird empfohlen, das Serumkalium zu überwachen.

Andere Diuretika

Quinapril/Hydrochlorothiazid enthält ein Diuretikum. Die gleichzeitige Anwendung anderer Diuretika kann einen additiven Effekt haben. Ebenso können Patienten unter Diuretikabehandlung, besonders Patienten mit Volumen- oder Salzverlust, zu Beginn der Therapie oder mit steigender Dosis eines ACE-Hemmers einen starken Blutdruckabfall erleiden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Andere Antihypertonika

Bei gleichzeitiger Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid mit anderen Antihypertonika wie Nitraten oder Vasodilatoren kann es zu einem additiven Effekt oder einer Potenzierung kommen.

Operationen/Anästhesien

Obwohl keine Daten verfügbar sind, die auf eine Wechselwirkung zwischen Quinapril und Hypotonie-verursachenden Anästhetika hinweisen, sollten größere Operationen oder Anästhesien mit Vorsicht durchgeführt wer-

den, da gezeigt wurde, dass ACE-Hemmer die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Freisetzung von Renin blockieren. Das kann zur Hypotonie führen, die durch Volumenexpansion korrigiert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazide können die arterielle Reaktion auf Noradrenalin verringern. Bei Notoperationen sollten Präanästhetika und Anästhetika in geringerer Dosierung verabreicht werden. Thiazide können die Reaktion auf nicht-depolarisierende Muskelrelaxanzien (z.B. Tubocurarinchlorid) erhöhen.

Trizyklische Antidepressiva und Antipsychotika

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und bestimmten trizyklischen Antidepressiva und Antipsychotika kann zu einer zusätzlichen Senkung des Blutdrucks führen. Eine orthostatische Hypotonie kann auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern.

Lithium

Lithium sollte generell nicht mit Diuretika verabreicht werden. Diuretika verringern die renale Ausscheidung von Lithium und verursachen ein hohes Risiko für Lithiumtoxizität. Über erhöhte Serumlithiumspiegel und Symptome von Lithiumtoxizität wurde bei Patienten berichtet, die eine gleichzeitige Therapie mit Lithium und ACE-Hemmern erhielten, bedingt durch den natriumvermindernden Effekt dieser Wirkstoffe. Durch Quinapril/Hydrochlorothiazid könnte das Risiko einer Lithiumtoxizität erhöht sein. Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte mit Vorsicht angewandt werden und eine häufige Kontrolle des Serumlithiumspiegels wird empfohlen.

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

Erhöhter Elektrolytverlust, insbesondere Hypokaliämie, wurde beobachtet.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) einschließlich Acetylsalicylsäure (≥ 3 g)

Bei einigen Patienten kann die Anwendung von nicht-steroidalen Antirheumatika die diuretischen, natriuretischen und antihypertonen Effekte von Schleifendiuretika, kaliumsparenden Diuretika und Thiaziddiuretika sowie den antihypertonen Effekt von ACE-Hemmern verringern. Deshalb sollten die Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Quinapril/Hydrochlorothiazid und nicht-steroidalen Antirheumatika genau überwacht werden, ob sich der gewünschte Erfolg von Quinapril/Hydrochlorothiazid einstellt. Es wurde weiter beschrieben, dass NSAR und ACE-Hemmer einen additiven Effekt auf die Erhöhung des Serumkaliums ausüben, wohingegen die Nierenfunktion verringert werden kann. Diese Effekte sind prinzipiell reversibel und treten hauptsächlich bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf. Selten, besonders bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, wie beispielsweise älteren oder dehydrierten Patienten, kann ein akutes Nierenversagen auftreten.

Allopurinol, Zytostatika und Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide oder Procainamid

Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen.

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika

Es kann zu einer Potenzierung der orthostatischen Hypotonie kommen.

Arzneimittel, die in Verbindung mit Torsade de pointes gebracht werden

Aufgrund eines möglichen Hypokaliämierisikos ist Vorsicht angebracht bei gemeinsamer Verabreichung von Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln wie Digitalisglykosiden oder Arzneimitteln, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden, z.B. einige Antiarrhythmika oder einige Antipsychotika.

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von Quinapril/Hydrochlorothiazid senken.

Antidiabetika (orale Antidiabetika und Insulin)

Bei Diabetespatienten können ACE-Hemmer die Insulinempfindlichkeit erhöhen und wurden bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, mit Hypoglykämie in Zusammenhang gebracht. Der Blutzuckerspiegel sollte, insbesondere während des ersten Monats einer ACE-Hemmer-Behandlung und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Pressorische Amine (z.B. Noradrenalin)

Ein vermindertes Ansprechen auf pressorische Amine ist möglich, allerdings nicht genügend ausgeprägt, um ihre Anwendung auszuschließen.

Anionenaustauschharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid ist bei Anwesenheit eines Anionenaustauschharzes wie Colestyramin und Colestipol beeinträchtigt. Bereits Einzeldosen des Harzes binden das Hydrochlorothiazid und reduzieren so die gastrointestinale Resorption um bis zu 85% bzw. 43%. Die Wirkstoffe sollten im Abstand von mehreren Stunden eingenommen werden.

Arzneimittel, die das Risiko eines Angioödems erhöhen

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Sacubitril/Valsartan ist wegen des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Eine gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und Racecadotril, mTOR-Inhibitoren (z.B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und Vildagliptin kann zu einem erhöhten Risiko eines Angioödems führen (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Arzneimittel

Es traten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen auf, wenn Quinapril gleichzeitig mit Propranolol, Hydrochlorothiazid, Digoxin oder Cimetidin angewendet wurde.

Die antikoagulatorische Wirkung (gemessen an der Prothrombinzeit) einer Einzeldosis Warfarin wurde durch die gleichzeitige Gabe

von zweimal täglich Quinapril nicht signifikant verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ACE-Inhibitoren

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 teratogenen 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 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 Abschnitte 4.3 und 4.4).

Quinaprilat, das die Plazentaschranke passiert, konnte mit einem gewissen klinischen Nutzen durch peritoneale Dialyse aus dem Kreislauf Neugeborener entfernt werden. Theoretisch ist dies auch durch eine Austauschtransfusion möglich.

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. Auf Grund 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.

Auf Grund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer

Quinaprus AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Bei essenzieller Hypertonie schwangerer Frauen sollte Hydrochlorothiazid nur in den seltenen Fällen, in denen keine andere Behandlung zur Verfügung steht, angewandt werden.

Stillzeit

Quinapril

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Quinaprus AL 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 Quinaprus AL 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 Quinaprus AL während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Quinaprus AL während der Stillzeit angewandt wird, sollte die Dosierung so gering wie möglich sein.

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

Die Fähigkeit, bestimmte Tätigkeiten auszuführen, wie z.B. das Bedienen von Maschinen oder ein Fahrzeug zu lenken, kann beeinträchtigt sein, besonders zu Beginn einer Therapie mit Quinapril.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit Quinapril, anderen ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Rhinitis.
Gelegentlich: Virale Infektionen, Harnwegsinfektionen, Sinusitis.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Nicht bekannt: Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Agranulozytose, hämolytische Anämie², Neutropenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktion.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperkaliämie, Gicht, Hyperurikämie, Hyponatriämie.
Gelegentlich: Beeinträchtigte Glucosetoleranz.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit.
Gelegentlich: Verwirrtheit, Depression, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit.
Gelegentlich: Transitorische ischämische Attacken, Ohnmachtsanfälle, Parästhesie, Dysgeusie.
Selten: Gleichgewichtsstörung.
Nicht bekannt: Zerebrovaskuläres Ereignis.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Amblyopie.
Sehr selten: Verschwommensehen.
Nicht bekannt: Aderhauterguss, akutes Engwinkelglaukom.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo, Tinnitus.

Herzerkrankungen

Häufig: Angina pectoris, Tachykardie, Palpitationen.
Gelegentlich: Myokardinfarkt.
Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Vasodilatation.
Gelegentlich: Hypotonie.
Nicht bekannt: Orthostatische Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten.
Gelegentlich: Dyspnoe, trockener Hals.
Selten: Eosinophile Pneumonie, Obstruktion der oberen Atemwege verursacht durch ein Angioödem (was tödlich sein kann).
Sehr selten: Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht bekannt: Bronchospasmus.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Abdominalschmerzen, Übelkeit.
Gelegentlich: Flatulenz, Mundtrockenheit.
Selten: Obstipation, Glossitis.
Sehr selten: Ileus, Dünndarm-Angioödem.
Nicht bekannt: Pankreatitis.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Hepatitis, cholestatischer Ikterus.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Pruritus, Exanthem, Angioödem, Hyperhidrosis.

Selten: Hauterkrankungen, die mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie, Arthralgie, Arthritis), Gefäßentzündung (Vaskulitis), Psoriasis-ähnlichen Exanthenen, positivem ANA-Titer, Erhöhung der BSG, Eosinophilie und Leukozytose verbunden sein können.

Sehr selten: Urtikaria.

Nicht bekannt: Toxische epidermale Nekrolyse, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis, Pemphigus, Purpura, Stevens-Johnson-Syndrom, Psoriasis, Psoriasis-Schübe.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Myalgie.
Gelegentlich: Arthralgie.
Nicht bekannt: Systemischer Lupus erythematoses.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Nierenfunktionsstörungen, Proteinurie.
Nicht bekannt: Tubuläre interstitielle Nephritis.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Erektile Dysfunktion.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Erschöpfung, Asthenie, Brustschmerzen.
Gelegentlich: Generalisiertes Ödem, Fieber, peripheres Ödem.
Nicht bekannt: Serositis.

Untersuchungen

Häufig: Erhöhte Blutwerte von Kreatinin und Harnstoff.
Nicht bekannt: Erhöhte Blutwerte von Cholesterin und Triglyceriden, verminderter Hämatokrit, erhöhte Leberenzymwerte und Bilirubinwerte im Blut, erhöhte antinukleare Antikörper, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG).

¹ Solche erhöhten Werte treten eher bei Patienten auf, die eine begleitende Diuretika-Therapie erhalten als bei denjenigen mit einer Quinapril-Monotherapie. Diese beobachteten Erhöhungen normalisieren sich oft im weiteren Verlauf der Therapie.

² Bei Patienten mit erblich bedingtem G-6-PDH Mangel wurden vereinzelte Fälle von hämolytischer Anämie berichtet.

Klinische Laborbefunde siehe Abschnitt 4.4. Serumelektrolyte, Serumspiegel von Harnsäure, Glucose, Magnesium, Calcium sowie Funktionstests der Nebenschilddrüse, hämatologische Tests.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid (HCTZ) und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

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-Ver-

hältnisses 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

Es sind keine Daten für Quinapril/Hydrochlorothiazid bezüglich einer Überdosierung am Menschen vorhanden.

Das wahrscheinlichste klinische Bild bestünde aus Symptomen, die einer Überdosierung mit Quinapril als Monotherapie zuzuschreiben sind, wie schwere Hypotonie, bei dessen Auftreten der Patient üblicherweise in Schocklage gebracht und sofort mit intravenöser Normalkochsalzlösung behandelt wird.

Die Behandlung mit Angiotensin II sollte in Erwägung gezogen werden. Eine Bradykardie oder übermäßige vagale Reaktionen sollten mit Atropin behandelt werden. Der Einsatz eines Schrittmachers sollte gegebenenfalls in Erwägung gezogen werden. Eine kontinuierliche Überwachung des Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-gleichgewichtes sowie des Blutzuckers ist erforderlich.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung im Rahmen einer Hydrochlorothiazid-Monotherapie beobachtet wurden, sind die durch Elektrolytverluste verursachten (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydrierung durch vermehrte Diurese. Falls außerdem Digitalis verabreicht wurde, kann eine Hypokaliämie Herzrhythmusstörungen hervorrufen. Im Falle einer Hypokaliämie muss Kalium gegeben werden.

Weitere Symptome einer Überdosierung sind Bewusstseinsstörungen (einschließlich Koma), Konvulsionen, Parese, Herzrhythmusstörungen und Nierenversagen.

Liegt die Einnahme erst kurze Zeit zurück, sollten Maßnahmen zur Verhinderung der Resorption (z.B. Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme) und zur Beschleunigung der Ausscheidung ergriffen werden.

Hämodialyse und Peritonealdialyse haben nur einen geringen Effekt auf die Elimination von Quinapril und Quinaprilat. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend in Übereinstimmung mit der gängigen medizinischen Praxis.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Quinaprus AL ist eine fixe 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 jeder andere ACE-Hemmer dem Verlust von Kalium, der durch Hydrochlorothiazid verursacht wird, entgegenwirken.

Quinapril ist ein Prodrug, das zum aktiven Metaboliten Quinaprilat, ein wirksamer 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, ein potenter 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 Glukose-Metabolismus. Quinapril senkt den peripheren Gesamtwiderstand und den Widerstand der Nierenarterien.

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. Eine Abnahme der Hypertrophie des linken Ventrikels unter Quinapril wurde in experimentellen Tiernmodellen zum Bluthochdruck beobachtet. Daten zur Morbidität/Mortalität liegen nicht vor.

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.

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

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum und ein blutdrucksenkender Wirkstoff, welcher die Reninaktivität im Plasma erhöht. Hydrochlorothiazid setzt die renale Rückresorption von Elektrolyten in den distalen Tubulus herab und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bicarbonat und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann vermindert sein. Die gleichzeitige Gabe von Quinapril und Hydrochlorothiazid vermindert den Blutdruck stärker als jeder dieser Wirkstoffe, wenn sie allein als Monotherapie gegeben werden.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid (HCTZ) und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 Fällen von BCC und 8.629 Fällen von SCC mit Kontrollgruppen von 1.430.833 bzw. 172.462 Personen. Eine hohe HCTZ-Dosierung (≥ 50.000 mg kumulativ) war assoziiert mit einer bereinigten Odds-Ratio von 1,29 (95% Konfidenzintervall: 1,23–1,35) für BCC und 3,98 (95% Konfidenzintervall: 3,68–4,31) für SCC. Sowohl bei BCC als auch bei SCC wurde eine eindeutige kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt. Eine weitere Studie ergab einen möglichen Zusammenhang zwischen Lippenkrebs (SCC) und der Exposition gegenüber HCTZ: 633 Fälle von Lippenkrebs wurden mittels eines risiko-orientierten Stichprobenverfahrens mit einer Kontrollgruppe von 63.067 Personen abgeglichen. Es wurde eine kumulative Dosis-Wirkungsbeziehung mit einer bereinigten Odds-Ratio von 2,1 (95% Konfidenzintervall: 1,7–2,6) festgestellt, die sich bei hoher Exposition (~ 25.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 3,9 (3,0–4,9) und bei der höchsten kumulativen Dosis (~ 100.000 mg) auf eine Odds-Ratio von 7,7 (5,7–10,5) erhöhte (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

Quinaprus AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

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 Quinaprilatkonzentration verringert.

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 Quinaprialdosis 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 etwa 4 Stunden. Die Wirkung hält für 6–12 Stunden an. Hydrochlorothiazid wird unverändert über 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 werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium (E 468), Schweres basisches Magnesiumcarbonat (E 504), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b), Vorverkleisterte Stärke (Mais).
Filmüberzug: Hypromellose (E 463), Hypromellose (E 464), Macrogol 400 (E 1521),

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

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

Blisterpackungen (Aluminium/Polyamid/PVC).

Originalpackung 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 Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

60601.00.00
60601.01.00
60601.02.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. Dezember 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. Mai 2009

10. Stand der Information

März 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin