

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 10 mg Quinapril, entsprechend 10,83 mg Quinaprilhydrochlorid, und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 19,42 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Quinapril, entsprechend 21,66 mg Quinaprilhydrochlorid, und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 37,43 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 20 mg Quinapril, entsprechend 21,66 mg Quinaprilhydrochlorid, und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 38,84 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten

Rosafarbene, mit einer Bruchkerbe versehene, ovale, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „D“ auf der Seite mit der Bruchkerbe und „18“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten

Rosafarbene, dreieckige, bikonvexe Filmtabletten mit den Prägungen „D“ und „19“ jeweils neben der Bruchkerbe auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

Rosafarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „D“ auf der einen Seite und „20“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist indiziert als Substitutionstherapie nur bei Erwachsenen mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck mit der gleichzeitigen Gabe von Quinapril und Hydrochlorothiazid bereits ausreichend kontrolliert wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten, die Quinapril und Hydrochlorothiazid mit getrennten Tabletten erhalten, können auf Tabletten der fixen Kombination Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo umgestellt werden, die die Komponenten in der gleichen Dosis enthalten.

Erwachsene

Die empfohlene Dosis von Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist eine Tablette pro Tag.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Wegen der Hydrochlorothiazidkomponente ist Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Es sollte die niedrigste Dosis gewählt werden, mit der eine ausreichende Blutdruckkontrolle zu erreichen ist.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

Aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit wird die Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Dosis sollte immer ungefähr zur gleichen Tageszeit eingenommen werden, um die Compliance zu fördern.

4.3 Gegenanzeigen

- Quinapril/HCTZ ist kontraindiziert im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6)
- Quinapril/HCTZ ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Quinapril oder Hydrochlorothiazid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen

Bestandteile, einschließlich Patienten mit einem Angioödem im Zusammenhang mit einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer in der Anamnese.

- Quinapril/HCTZ ist kontraindiziert bei Patienten mit einem hereditären oder idiopathischen angioneurotischen Ödem.
- Quinapril/HCTZ ist kontraindiziert bei Patienten mit dynamischer linksventrikulärer Obstruktion.
- Quinapril/HCTZ ist kontraindiziert bei Patienten mit Anurie oder schwerer Nierenfunktionsstörung.
- Quinapril/HCTZ ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere Sulfonamid-Derivate.
- Die gleichzeitige Anwendung von Quinapril/HCTZ mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5 und 5.1).
- Gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie. Die Behandlung mit Quinapril/HCTZ 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

Quinapril/HCTZ 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/HCTZ kann eine symptomatische Hypotonie verursachen, im Allgemeinen jedoch nicht häufiger als jeder Wirkstoff allein in der Monotherapie. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie wird eine symptomatische Hypotonie selten beobachtet. Bei mit Quinapril behandelten Hypertonikern tritt eine Hypotonie mit höherer Wahrscheinlichkeit auf, wenn ein Volumenmangel vorliegt, z. B. infolge einer diuretischen Behandlung, salzarter Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen, oder der Patient eine schwere reninabhängige Hypertonie hat (siehe Abschnitt 4.5).

Quinapril/HCTZ sollte bei Patienten, die gleichzeitig andere Antihypertonika erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Die Thiazidkomponente von Quinapril/HCTZ kann die Wirkung anderer Antihypertonika verstärken, insbesondere die von Ganglienblockern oder peripheren Sympathikolytika. Die antihypertensive Wirkung der Thiazidkomponente kann auch bei

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten **Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten** **Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten**

Patienten nach Sympathektomie verstärkt sein.

Beim Auftreten einer Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine vorübergehende hypotone Reaktion ist keine Kontraindikation für eine weitere Behandlung; beim Auftreten dieses Ereignisses sind jedoch niedrigere Dosen von Quinapril oder der gleichzeitigen diuretischen Therapie in Betracht zu ziehen.

Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit oder ohne assoziierte Niereninsuffizienz kann die Anwendung eines ACE-Hemmers zur Therapie der Hypertonie zu einem starken Blutdruckabfall führen, der bei diesen Patienten zu Oligurie, Azotämie sowie in seltenen Fällen zu akutem Nierenversagen und Tod führen kann. Die Behandlung mit Quinapril/HCTZ sollte unter engmaschiger ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Die Patienten sollten während der ersten zwei Behandlungswochen und bei jeder Dosiserhöhung sorgfältig beobachtet 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.

Husten

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

Nierenerkrankung

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung sollte Quinapril/HCTZ 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 bei Nierentransplantationspatienten das Vorliegen einer Nierenarterienstenose ausgeschlossen werden.

Die Halbwertszeit von Quinapril verlängert sich mit abnehmender Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min ist eine niedrigere Anfangsdosis von Quinapril erforderlich (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosis dieser Patienten sollte auf Basis des therapeutischen Ansprechens erhöht und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden, obwohl erste Studien nicht darauf hinweisen, dass Quinapril zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führt.

In klinischen Studien an Hypertonikern mit einseitiger oder beidseitiger Nierenarterienstenose wurden bei einigen Patienten nach einer Therapie mit ACE-Hemmern Anstiege des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und des Serumkreatinins beobachtet. Diese Anstiege waren nach Absetzen des ACE-Hemmers und/oder des Diuretikums fast immer reversibel. Bei derartigen Patienten sollte die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Behandlung kontrolliert werden.

Bei einigen Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz ohne ersichtliche vorbestehende renale Gefäßerkrankung kam es, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Quinapril und einem Diuretikum, zu Anstiegen (mehr als das 1,25-Fache der oberen Grenze des Normbereichs) des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und des Serumkreatinins, die aber im Allgemeinen geringgradig und vorübergehend waren. Ein Anstieg des Blut-Harnstoff-Stickstoffs und des Serumkreatinins wurde jeweils bei 2 % der Patienten und bei 2 % der hypertensiven Patienten unter Quinapril-Monotherapie, und bei 4 % bzw. 3 % der hypertensiven Patienten, die Quinapril/HCTZ erhielten, beobachtet. Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion sind eher von diesem Anstieg betroffen. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Quinapril können erforderlich sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quinapril/HCTZ sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da bereits kleinere, durch Thiazide verursachte Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts zum hepatischen Koma führen können. Quinapril wird durch Esterasen rasch zu Quinaprilat (Quinapril-Diacid, dem Hauptmetaboliten) metabolisiert, der sich in Studien an Menschen und Tieren als ein starker Hemmer des Angiotensin-Converting Enzyms erwies. Der Metabolismus von Quinapril ist normalerweise von hepatischen Esterasen abhängig. Bei Patienten mit alkoholischer Zirrhose sind die Quinaprilatkonzentrationen 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 zu einer fulminanten Lebernekrose fortschreitet (in

einigen Fällen mit tödlichem Ausgang). Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu einem Ikterus oder einem deutlichen Anstieg der Leberenzymwerte kommt, müssen Quinapril/HCTZ absetzen und eine angemessene medizinische Nachsorge erhalten.

Immunvermittelte Arzneimittelreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen

Desensibilisierung: Bei einigen Patienten, die während einer Desensibilisierungsbehandlung mit Hymenoptera-Gift ACE-Hemmer erhielten, kam es zu anhaltenden, lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Diese ließen sich bei den gleichen Patienten vermeiden, wenn die ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurden, traten allerdings bei versehentlicher erneuter Gabe des Arzneimittels wieder auf.

Unter Thiaziden wurde über Stevens-Johnson-Syndrom sowie über Exazerbationen oder die Aktivierung eines systemischen Lupus erythematoses berichtet.

Überempfindlichkeit/Angioödem

Bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten wurden Angioödem berichtet. Wenn es zu einem laryngealen Stridor oder einem Angioödem von Gesicht, Zunge oder Glottis kommt, muss die Behandlung sofort abgesetzt und der Patient angemessen gemäß der anerkannten medizinischen Versorgung behandelt und sorgfältig überwacht werden, bis die Schwellungen abgeklungen sind. Sind die Schwellungen auf Gesicht und Lippen beschränkt, klingt der Zustand im Allgemeinen ohne Behandlung wieder ab. Zur Linderung der Symptome können Antihistaminika hilfreich sein. Angioödem mit Beteiligung des Kehlkopfes können tödlich verlaufen. Wenn bei Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, ist sofort eine angemessene Therapie, z. B. subkutane Adrenalinlösung 1:1000 (0,3 bis 0,5 ml) zu verabreichen.

Bei Patienten mit einem Angioödem in der Anamnese, das nicht in Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie stand, kann das Risiko eines Angioödems unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

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/HCTZ begonnen werden. Eine Behandlung mit Quinapril/HCTZ 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

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden) (siehe Abschnitt 4.5). Vorsicht ist geboten, wenn die Behandlung mit Racecadotril, 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, sind intestinale Angioödem 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 abdominalen Computertomographie (CT) 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.

Ethnische Unterschiede

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe kommt es unter ACE-Hemmer-Therapie häufiger zu einem Angioödem als bei nicht-schwarzen Patienten. Es ist außerdem zu beachten, dass ACE-Hemmer in kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe eine geringere Wirkung auf den Blutdruck hatten als bei nicht schwarzen Patienten.

Hämodialyse und LDL-Apherese

Bei Patienten, die mit High-flux-Polyacrylnitril ('AN69')-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 Dextranulfat beobachtet. Diese Methode sollte daher bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie nicht angewendet werden.

Elektrolytstörungen

Patienten, die Quinapril/HCTZ erhalten, sollten auf klinische Zeichen Thiazid-induzierter Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts beobachtet werden. Die Serumelektrolyte (Natrium und insbesondere Kalium) sollten regelmäßig bestimmt werden. Da Quinapril die Bildung von Aldosteron vermindert, kann seine Kombination mit Hydrochlorothiazid die diuretisch induzierte Hypokaliämie minimieren.

Die gegenläufigen Wirkungen von Quinapril und Hydrochlorothiazid auf das Serum-Kalium gleichen sich bei vielen Patienten gegenseitig aus, so dass keine Auswirkung auf das Serum-Kalium gesehen wird. Bei manchen

Patienten kann eine der beiden Wirkungen jedoch überwiegen, so dass einige Patienten dennoch Kaliumergänzungsmittel benötigen werden. Um mögliche Elektrolytstörungen zu erkennen, sollten die Elektrolyte zu Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen bestimmt werden.

Thiazide vermindern die Ausscheidung von Kalzium. Bei einigen wenigen Patienten wurden unter einer anhaltenden Thiazidtherapie pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse beobachtet, die mit einer Hyperkalzämie und einer Hypophosphatämie einhergingen. Schwerere Komplikationen eines Hyperparathyreoidismus (Nierensteine, Knochenresorption und peptische Ulzera) wurden nicht beobachtet.

Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion sollten Thiazide abgesetzt werden.

Thiazide erhöhen die Ausscheidung von Magnesium über den Urin, was zu einer Hypomagnesiämie führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Andere metabolische Störungen

Thiaziddiuretika können die Glukosetoleranz reduzieren und zu einem Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyceriden und Harnsäure führen. Diese Effekte sind im Normalfall geringfügig ausgeprägt, können jedoch bei prädisponierten Patienten Gicht und Diabetes auslösen.

Hypokaliämie

Die Behandlung mit Thiaziddiuretika war mit Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämischer Alkalose assoziiert. Diese Störungen haben sich gelegentlich mit einem oder mehreren der folgenden Symptome manifestiert: Mundtrockenheit, Durst, Schwächegefühl, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, muskuläre Ermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, Übelkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Erbrechen. Eine Hypokaliämie kann auch das Herz für die toxischen Wirkungen von Digitalis sensibilisieren oder die entsprechenden Reaktionen verschlimmern. Das Risiko einer Hypokaliämie ist bei Patienten mit Leberzirrhose, mit starker Diurese und mit nicht ausreichender oraler Elektrolytzufuhr sowie bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden oder adrenokortikotropes Hormon (ACTH) behandelt werden, am größten (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.

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie 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 Hyperkaliämie 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).

Hypoglykämie und Diabetes

ACE-Hemmer können bei Diabetikern die Insulinsensitivität erhöhen und haben bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, zu Hypoglykämien geführt. Der Blutzucker sollte bei diesen Patienten, vor allem im ersten Monat der ACE-Hemmer-Behandlung, engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

ACE-Hemmer wurden bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie selten, aber bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufiger mit Agranulozytose und Knochenmarkdepression in Verbindung gebracht, insbesondere wenn letztere eine Kollagenose hatten und gleichzeitig mit Immunsuppressiva oder anderen Arzneimitteln behandelt wurden, die zu einer Neutropenie/Agranulozytose führen können. Die Patienten sollten aufgefordert werden, alle Hinweise auf eine Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) sofort mitzuteilen, da sie Anzeichen einer Neutropenie sein könnten (siehe Abschnitt 4.5).

Unter der Behandlung mit Quinapril wurde eine Agranulozytose nur selten berichtet. Wie bei anderen ACE-Hemmern ist bei Patienten mit Kollagenose und/oder Nierenerkrankung die Überwachung der Leukozytenzahl zu erwägen.

Chirurgie/Anästhesie

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

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelverschlussglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivat können eine idiosynkratische Reaktion

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten **Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten** **Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten**

auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transienter Myopie und zu einem akuten Winkelverschlussglaukom führen kann. Zu den Symptomen zählen der akute Beginn einer Visusverschlechterung oder Augenschmerzen und treten in der Regel wenige Stunden bis Wochen nach Beginn der Behandlung mit dem Arzneimittel auf. Ein unbehandeltes akutes Winkelverschlussglaukom kann zu einem dauerhaften Verlust des Sehvermögens führen. Die primäre Behandlung besteht darin, das Arzneimittel so schnell wie möglich abzusetzen. Eine sofortige medizinische oder chirurgische Behandlung muss gegebenenfalls in Betracht gezogen werden, wenn der Augeninnendruck unkontrolliert bleibt. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Engwinkelglaukoms zählen u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillinallergie in der Anamnese.

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 Abschnitt 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.

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. Photo-

sensibilisierende 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 Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo nicht anwenden.

Lithium

Lithium sollte generell nicht zusammen mit Diuretika verabreicht werden. Diuretika verringern die renale Clearance von Lithium und verstärken das Risiko der Lithiumtoxizität (siehe Abschnitt 4.5).

Doping

Die Anwendung des Arzneimittels Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetrazykline und andere Arzneimittel, die mit Magnesium interagieren

Da die Formulierung Magnesiumcarbonat enthält, führte Quinapril bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Einnahme mit Tetrazyklin zu einer Ab-

nahme der Tetrazyklinresorption um 28 - 37 %. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Verabreichung mit Tetrazyklin zu vermeiden. Diese Wechselwirkung ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von Quinapril und Tetrazyklin zu beachten.

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/HCTZ 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.

Andere Antihypertonika

Wird Quinapril/HCTZ mit anderen Antihypertonika wie Nitraten oder Vasodilatoren kombiniert, kann es zu additiven oder verstärkten Wirkungen kommen.

Chirurgie/Anästhesie

Obwohl keine Daten vorliegen, die auf eine Wechselwirkung zwischen Quinapril und Anästhetika hinweisen, die eine Hypotonie hervorruft, ist bei Patienten, die sich einer größeren Operation bzw. Anästhesie unterziehen, Vorsicht geboten, da ACE-Hemmer die durch eine kompensatorische

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

Reninfreisetzung hervorgerufene Bildung von Angiotensin II blockieren. Dies kann zu einer Hypotonie führen, die sich durch Volumenexpansion beheben lässt (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazide können das arterielle Ansprechen auf Noradrenalin vermindern. Bei Notfalloperationen sollten die Prämedikation und die Anästhetika in verringerten Dosen verabreicht werden. Thiazide können die Reaktion auf Tubocurarin verstärken.

Lithium

Lithium sollte generell nicht zusammen mit Diuretika verabreicht werden. Diuretika verringern die renale Clearance von Lithium und verstärken das Risiko der Lithiumtoxizität. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und einem ACE-Hemmer behandelt wurden, wurden infolge der natriumsenkenden Wirkung dieser Arzneimittel erhöhte Serum-Lithiumspiegel und Symptome einer Lithiumtoxizität berichtet. Unter Quinapril/HCTZ kann das Risiko der Lithiumtoxizität erhöht sein. Quinapril/HCTZ sollte mit Vorsicht angewendet werden, und die regelmäßige Überwachung der Serum-Lithiumspiegel wird empfohlen.

Kortikosteroide, ACTH

Es wurden verstärkter Elektrolytmangel und insbesondere Hypokaliämie beobachtet.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSARs)

Bei einigen Patienten kann die Gabe eines NSAR die diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Wirkungen von Schleifen-, kaliumsparenden und Thiaziddiuretika abschwächen und die blutdrucksenkende Wirkung von ACE-Hemmern vermindern. Daher sollten Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Quinapril/HCTZ und NSARs engmaschig beobachtet werden, um festzustellen, ob die gewünschte Wirkung von Quinapril/HCTZ erreicht wird. Darüber hinaus wurde beschrieben, dass NSARs und ACE-Hemmer eine additive Wirkung auf den Anstieg des Serum-Kaliums haben, während die Nierenfunktion abnehmen kann. Diese Wirkungen sind für gewöhnlich reversibel und treten vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.

Allopurinol, Zytostatika und Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide oder Procainamid

Die gleichzeitige Verabreichung mit ACE-Hemmern kann das Risiko einer Leukopenie erhöhen.

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika

Eine orthostatische Hypotonie kann verstärkt werden.

Arzneimittel, die mit Torsades de Pointes assoziiert sind

Aufgrund des potenziellen Risikos einer Hypokaliämie ist Vorsicht geboten, wenn Hydrochlorothiazid gleichzeitig mit Arzneimitteln wie Digitalisglykosiden oder mit Arzneimitteln ver-

abreicht wird, die mit Torsades de Pointes assoziiert sind.

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von Quinapril/HCTZ verringern.

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 Hypoglykämien geführt. Der Blutzucker sollte bei diesen Patienten vor allem im ersten Monat der ACE-Hemmer-Behandlung, engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazid-induzierte Hyperglykämie kann die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen. Der Abbau von Serumkalium steigert die Glukoseintoleranz. Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle, wenn nötig eine ergänzende Gabe von Kalium, um die entsprechende Serumkaliumkonzentration zu erhalten und die Anpassung der Diabetes-Medikation, wenn erforderlich, sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.4).

Katecholamine (z. B. Noradrenalin)

Mögliche Abschwächung der Wirkung von Katecholaminen, deren Ausmaß die Anwendung dieser Substanzen jedoch nicht grundsätzlich ausschließt.

Anionenaustauscherharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird durch Anionenaustauscherharze, wie Colestyramin und Colestipol, beeinträchtigt. Einzeldosen der beiden Harze binden das Hydrochlorothiazid und reduzieren dessen Resorption im Gastrointestinaltrakt um 85 % bzw. 43 %.

Andere Arzneimittel

Keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen traten 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 Quinapril zweimal täglich nicht signifikant verändert.

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 Abschnitt 4.3, 4.4 und 5.1).

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).

Arzneimittel zur Behandlung von Gicht (Allopurinol, Urikosurika, Xanthin-Oxygenase-Hemmer)

Durch eine Thiazid-induzierte Hyperurikämie kann die Behandlung der Gicht mit Allopurinol oder Probenecid beeinträchtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aufgrund der Wirkungen der einzelnen Wirkstoffe dieses Kombinationsarzneimittels in der Schwangerschaft wird die Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo während des ersten Trimesters nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist kontraindiziert während des zweiten und dritten Trimesters einer Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

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 Abschnitt 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)

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

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 Abschnitt 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. 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 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 in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, wird die Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach der Entbin-

dung 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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/Hydrochlorothiazid Aurobindo während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 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

Die Fähigkeit, Aktivitäten wie das Bedienen von Maschinen oder das Führen von Fahrzeugen auszuüben, kann vor allem zu Beginn der Quinapril-Behandlung eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Quinapril/HCTZ beobachtet und berichtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle 1.

Klinische Laborbefunde:

Serumelektrolyte: (siehe Abschnitt 4.4).

Serumharnsäure, Glukose, Magnesium, PBI, Nebenschilddrüsenfunktions-tests und Kalzium (siehe Abschnitt 4.4).

Hämatologische Tests (siehe Abschnitt 4.4).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen 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-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.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
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 Anämie [#] , Neutropenie ^{##} , Thrombozytopenie [#] , Eosinophilie [#]
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Anaphylaktoide Reaktion [#]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperkaliämie ^{##} , Gicht [#] , Hyperurikämie [#] , Hyponatriämie
	Gelegentlich	Glukosetoleranz reduziert
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlafstörungen [#]
	Gelegentlich	Verwirrtheit [#] , Depression [#] , Nervosität [#]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindel [#] , Kopfschmerzen [#] , Somnolenz [#]
	Gelegentlich	Parästhesie [#] , transitorische ischämische Attacken [#] , Synkope [#] , Dysgeusie [#]
	Selten	Gleichgewichtsstörung
	Nicht bekannt	Schlaganfall [#]

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten
Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten
Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Amblyopie [#]
	Sehr selten	Verschwommensehen [#]
	Nicht bekannt	Aderhauterguss, akute Myopie, sekundäres Winkelverschlussglaukom
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus [#] , Vertigo [#]
Herzerkrankungen	Häufig	Angina pectoris ^{##} , Tachykardie [#] , Palpitationen [#]
	Gelegentlich	Myokardinfarkt [#]
	Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Vasodilatation [#]
	Gelegentlich	Hypotonie [#]
	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie [#]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten [#]
	Gelegentlich	Dyspnoe [#] , trockener Hals
	Selten	Eosinophile Pneumonitis ^{##} , Obstruktion der oberen Atemwege durch Angioödem (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang) [#]
	Sehr selten	Akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Bronchospasmus [#]
	Häufig	Bauchschmerzen [#] , Durchfall [#] , Dyspepsie [#] , Übelkeit [#] , Erbrechen [#]
	Gelegentlich	Flatulenz [#] , Mundtrockenheit [#]
	Selten	Obstipation, Glossitis
	Sehr selten	Ileus [#] , Angioödem des Dünndarms
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Pankreatitis [#]
	Nicht bekannt	Hepatitis [#] , cholestatische Gelbsucht [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie [#] , Lichtempfindlichkeitsreaktionen [#] , Pruritus [#] , Hautausschlag [#] , Angioödem ^{##} , Hyperhidrose ^{##}
	Selten	Hauterkrankungen können mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgien, Arthralgien, Arthritis), Gefäßentzündung (Vaskulitis), psoriasiforme Dermatitis einhergehen [#]
	Sehr selten	Urtikaria [#]
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse [#] , Erythema multiforme [#] , exfoliative Dermatitis [#] , Pemphigus [#] , Purpura, Stevens-Johnson-Syndrom [#] , Psoriasis [*] , Psoriasis-Schübe
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Rückenschmerzen [#] , Myalgie [#]
	Gelegentlich	Arthralgie [#]
	Nicht bekannt	Systemischer Lupus erythematoses
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktionsstörung [#] , Proteinurie
	Nicht bekannt	tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erektile Dysfunktion [#]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Asthenie [#] , Brustschmerz [#] , Müdigkeit [#]
	Gelegentlich	Pyrexie [#] , generalisiertes Ödem ^{##} , peripheres Ödem [#]
	Nicht bekannt	Serositis
Untersuchungen	Häufig	Serumkreatinin erhöht [#] , Blut-Harnstoff erhöht ^{**}
	Nicht bekannt	Serum-Cholesterinspiegel erhöht [#] , Serum-Triglyzeridspegel erhöht [#] , Hämatokrit reduziert [#] , Leberenzymkonzentration erhöht, Serumbilirubinkonzentration erhöht, antinukleäre Antikörper (ANA) erhöht, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) erhöht
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis [#] , Rhinitis [#]
	Gelegentlich	Virusinfektion, Harnwegsinfektion, Sinusitis
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Der Insulinbedarf bei Diabetikern kann durch Thiazide verändert sein und es kann ein latenter Diabetes mellitus in Erscheinung treten [#]
	Nicht bekannt	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

* Derartige Anstiege treten eher bei Patienten auf, die gleichzeitig mit Diuretika behandelt werden, als unter einer Monotherapie mit Quinapril. Diese beobachteten Anstiege gehen oft unter fortgesetzter Behandlung zurück.

[#] Nebenwirkungen, die mit der Quinapril-Komponente in Zusammenhang stehen. Die Häufigkeiten wurden bei Einnahme von Quinapril/HCTZ beobachtet.

^{##} Nebenwirkungen, die mit der Quinapril-Komponente in Zusammenhang stehen. Die Häufigkeiten wurden unter Quinapril beobachtet. Die Nebenwirkungen stehen nicht mit Quinapril/HCTZ in Zusammenhang.

∞ Bei Patienten mit kongenitalem G-6-PDH-Mangel wurden Einzelfälle einer hämolytischen Anämie[#] berichtet.

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Quinapril/HCTZ beim Menschen liegen keine Daten vor.

Die wahrscheinlichsten klinischen Manifestationen wären Symptome, die der Überdosierung einer Quinapril-Monotherapie entsprechen, wie z. B. eine schwere Hypotonie, die im Allgemeinen mit einer intravenösen Kochsalzinfusion behandelt wird.

Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung einer HCTZ-Monotherapie beobachtet wurden, sind jene, die durch einen Elektrolytmangel verursacht werden (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), und eine Dehydrierung durch die exzessive Diurese. Bei gleichzeitiger Gabe von Herzglykosiden (Digitalis) kann eine Hypokaliämie das Risiko für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen erhöhen.

Zur Behandlung einer Überdosierung von Quinapril/HCTZ liegen keine spezifischen Informationen vor.

Hämodialyse und Peritonealdialyse haben nur geringen Einfluss auf die Ausscheidung von Quinapril und Quinaprilat.

Die Behandlung erfolgt symptomatisch und unterstützend entsprechend der gängigen medizinischen Versorgung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Quinapril und Diuretika, ATC-Code: C09BA06

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo ist eine fixe Kombination des ACE-Hemmers Quinapril und des Diuretikums Hydrochlorothiazid. Die gleichzeitige Anwendung dieser Wirkstoffe senkt den Blutdruck stärker als jede Komponente allein als Monotherapie. Quinapril kann wie andere ACE-Hemmer dem Verlust von Kalium, der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufen wird, entgegenwirken.

Quinapril ist ein Pro-Drug, das zu dem aktiven Metaboliten Quinaprilat hydrolysiert wird, einem stark und lang wirkenden ACE-Hemmer in Plasma und Gewebe. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II, einem starken Vasokonstriktor. Die Hemmung von ACE führt zu einer verringerten Konzentration von Angiotensin II und zu einer verminderten Aldosteronsekretion. Der Metabolismus von Bradykinin wird wahrscheinlich ebenfalls gehemmt. In klinischen Studien erwies sich Quinapril als lipidneutral und hatte keine nachteilige Wirkung auf den Glukosestoffwechsel. Quinapril senkt den peripheren und renalen arteriellen Gesamtwiderstand.

Im Allgemeinen kommt es nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Nierendurchblutung oder der glo-

merulären Filtrationsrate. Quinaprilat führt zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen, Sitzen und Stehen. Die maximale Wirkung tritt bei Gabe der empfohlenen Dosen nach 2 - 4 Stunden auf. Bis zum Erreichen der maximalen blutdrucksenkenden Wirkung kann bei einigen Patienten eine 2- bis 4-wöchige Behandlung erforderlich sein. In tierexperimentellen Hypertonie-modellen wurde unter Quinapril eine Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie beobachtet. Daten zur Morbidität/Mortalität liegen nicht vor.

Hydrochlorothiazid ist ein Thiaziddiuretikum und eine blutdrucksenkende Substanz, die die Reninaktivität im Plasma erhöht. Hydrochlorothiazid vermindert die renale Rückresorption von Elektrolyten im distalen Tubulus und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bikarbonat und Wasser. Die Ausscheidung von Kalzium kann verringert sein. Die gleichzeitige Gabe von Quinapril und Hydrochlorothiazid entfaltet eine stärkere blutdrucksenkende Wirkung als die Monotherapie mit einem der beiden Wirkstoffe.

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 besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC beobachtet. Eine Studie umfasste eine Grundgesamtheit aus 71.533 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 risikoorientierten 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

Nach oraler Gabe von Quinapril werden maximale Quinapril-Konzentrationen innerhalb von 1 Stunde beobachtet. Das Ausmaß der Resorption liegt bei etwa 60 %. Nach der Resorption wird Quinapril zu seinem Hauptmetaboliten Quinaprilat und zu kleineren inaktiven Metaboliten entestert. Quinapril hat eine scheinbare Halbwertszeit von etwa 1 Stunde. Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Quinaprilat beträgt 30 - 40 % der oral gegebenen Dosis von Quinapril. Maximale Plasmakonzentrationen von Quinaprilat werden etwa 2 Stunden nach oraler Gabe von Quinapril erreicht. Die Resorption von Quinapril wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinträchtigt, ein extrem hoher Fettgehalt der Nahrung kann die Resorption jedoch verringern. Der Wirkstoff ist zu ungefähr 97 % an Plasmaproteine gebunden. Bei wiederholter Gabe hat Quinaprilat eine Halbwertszeit von 3 Stunden. Die Steady-State-Plasmakonzentrationen werden nach 2 - 3 Tagen erreicht. Quinaprilat wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Clearance beträgt 220 ml/min.

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten
Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten
Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist die Halbwertszeit von Quinaprilat verlängert und die Plasmakonzentration von Quinaprilat erhöht. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind die Konzentrationen von Quinaprilat infolge der gehemmten Hydrolyse von Quinapril verringert.

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 Quinaprildosis aufnehmen würde.

Hydrochlorothiazid

Die Bioverfügbarkeit beträgt 60 - 80 %. Die diuretische Wirkung zeigt sich innerhalb von 2 Stunden nach der Gabe mit einer maximalen Wirksamkeit nach etwa 4 Stunden. Die Wirkung hält 6 - 12 Stunden an. Hydrochlorothiazid wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt im Bereich von 5 bis 15 Stunden.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Zur Genotoxizität oder Karzinogenität der Kombination (Quinapril/Hydrochlorothiazid) wurden keine Studien durchgeführt. Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten weisen darauf hin, dass Quinapril und/oder Hydrochlorothiazid keine nachteiligen Wirkungen auf Fertilität und Reproduktionsfähigkeit haben und nicht teratogen sind. ACE-Hemmer als Klasse haben sich als fetotoxisch erwiesen (führen zu Schädigungen und/oder Tod des Feten), wenn sie im zweiten oder dritten Schwangerschaftstrimester verabreicht werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Schweres basisches Magnesiumcarbonat

Crospovidon (Typ A)

Povidon (K30)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:
(Opadry Pink OY-S-6937)

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Hyprolose

Macrogol 400

Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polyamid/Al/PVC/Al-Blisterspackungen:
50 und 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PUREN Pharma GmbH & Co. KG

Willy-Brandt-Allee 2

81829 München

Telefon: 089/558909-0

Telefax: 089/558909-240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 10/12,5 mg Filmtabletten:
70645.00.00

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/12,5 mg Filmtabletten:
70646.00.00

Quinapril/Hydrochlorothiazid Aurobindo 20/25 mg Filmtabletten:
70647.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
11. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 29. Dezember 2017

10. STAND DER INFORMATION

02.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig