Quinapril/HCT Actavis 20 mg/25 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 20 mg Quinapril als Quinaprilhydrochlorid und 25 mg Hydrochlorothiazid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Quinapril/HCT Actavis 10 mg/12,5 mg

Ovale, bikonvexe rosa Tablette mit Bruchrille auf beiden Seiten und Prägung „I“ auf der einen Seite. Größe 4,5 x 8,7 mm.

Quinapril/HCT Actavis 20 mg/12,5 mg

Ovale, bikonvexe rosa Tablette mit Bruchrille auf beiden Seiten und Prägung „I“ auf der einen Seite. Größe 5,8 x 11,3 mm.

Quinapril/HCT Actavis 20 mg/25 mg

Runde, bikonvexe rosa Tablette mit Bruchrille auf beiden Seiten und Prägung „I“ auf der einen Seite. Durchmesser 8,5 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie in Fällen, bei denen eine Kombinationstherapie mit Quinapril und einem Diuretikum angezeigt ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine individuelle Dosistitration mit den Einzelsubstanzen ist empfehlenswert, bevor die fixe Kombination verabreicht wird. Sofern es nach dem klinischen Bild zweckmäßig erscheint, kann versucht werden, die Behandlung von einer Monotherapie direkt auf die fixe Kombination umzustellen. Die übliche Erhaltungsdosis ist einmal täglich 10 mg Quinapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid (morgens einzunehmen). Die Dosis kann bei Bedarf in Abständen von mindestens 3 Wochen erhöht werden. Die Maximaldosis ist 20 mg Quinapril und 25 mg Hydrochlorothiazid.

Patienten unter diuretischer Therapie

Nach der ersten Gabe der fixen Kombination kann eine symptomatische Hypotonie auftreten. Diese Reaktion tritt gehäuft bei Patienten auf, bei denen infolge einer vorangegangenen diuretischen Therapie ein Volumen- oder Salzmangel 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 Quinapril (5 mg) allein zu beginnen.

Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten, deren Creatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min liegt, muss vor dem Übergang auf die fixe Kombination eine besonders sorgfältige Dosiseinstellung mit den beiden Einzelsubstanzen vorgenommen werden.
Die Dosis der fixen Kombination sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.
Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Creatinin-Clearance <30 ml/min) ist die fixe Kombination kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten muss vor dem Übergang auf die fixe Kombination eine besonders sorgfältige Dosiseinstellung mit den beiden Einzelsubstanzen vorgenommen werden.
Die Dosis der fixen Kombination sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist nicht belegt. Quinapril/ HCT Actavis wird daher nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, die Einnahme kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Hydrochlorothiazid oder andere Sulfonamid-Derivate
- Angioödem während einer früheren Behandlung mit einem ACE-Hemmer
- Hereditäres oder idiopathisches angioneurotisches Ödem
- Anurie oder schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance <30 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Dynamische Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes

– Zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
– Die gleichzeitige Anwendung von Quinapril/HCT mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Schwangerschaft

Eine Therapie mit ACE-Hemmern soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden.

Bei Schwangerschaftswunsch sollte die Behandlung der Patientin daher auf alternative Antihypertensiva mit nachgewiesener Sicherheit bei Anwendung in der Schwangerschaft umgestellt werden, sofern nicht die Fortsetzung der ACE-Hemmer-Therapie als unumgänglich angesehen wird. Wenn eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit ACE-Hemmern sofort beendet und erforderlichenfalls eine andere antihypertensive Therapie eingeleitet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Purpura, Photosensibilität, Urtikaria, nekrotisierende Angiitis, Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem, anaphylaktische Reaktionen) können bei Patienten mit oder ohne anamnestisch bekannte Allergien oder Bronchialasthma auftreten.

Hypotonie

Unter Quinapril/Hydrochlorothiazid kann es zu symptomatischen Hypotonien kommen, jedoch im Allgemeinen nicht häufiger als bei Monotherapie mit einem der beiden Wirkstoffe. Bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie tritt eine symptomatische Hypotonie selten auf. Unter antihypertensiver Behandlung mit Quinapril tritt eine Hypertonie am ehesten bei hypovolämischen Patienten (z. B. bei diuretischer Therapie, salzarmer Kost, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen) oder bei schwerer Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn der Patient gleichzeitig noch andere Antihypertensiva erhält. Durch die Thiazidkomponente von Quinapril/Hydrochlorothiazid kann die Wirkung anderer Antihypertensiva - insbesondere von Ganglienblockern oder peripher wirksamen Adrenozeptorenblockern - potenziert werden. Außerdem kann die antihypertensive Thiazidwirkung bei sympathektomierten Patienten verstärkt sein.

Bei Auftreten einer symptomatischen Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und erforderlichenfalls eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine passagere hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, denn die Therapie kann in der Regel ohne Probleme fortgesetzt werden, wenn sich der Blutdruck nach Volumenexpansion erholt hat. Jedoch sollten in diesem Fall niedrigere Dosen von Quinapril oder einer anderen gleichzeitigen Diuretika-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Bei herzinsuffizienten Patienten (mit oder ohne begleitende Niereninsuffizienz) kann eine antihypertensive Therapie mit ACE-Hemmern einen unerwünscht starken Blutdruckabfall verursachen, der zu Oligurie und Azotämie sowie – in seltenen Fällen – zu akutem Nierenversagen und zum Tod führen kann. Die größte Wahrscheinlichkeit hierfür besteht bei Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz, die Schleifendiuretika in höherer Dosierung einnehmen oder eine Hyponatriämie oder Nierenfunktionseinschränkung aufweisen. Die Behandlung mit Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte unter genauer ärztlicher Beobachtung eingeleitet werden. In den ersten zwei Behandlungswochen sowie bei jeder Dosiserhöhung sind die Patienten engmaschig zu überwachen. Insbesondere die Nierenfunktion und die Kaliumspiegel sind zu kontrollieren.

Entsprechendes gilt für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen ein übermäßiger Abfall des Blutdrucks das Auftreten von Myokardinfarkten bzw. zerebrovaskulären Ereignissen begünstigen kann.

In einigen Fällen kommt es bei herzinsuffizienten Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck unter Quinapril-Therapie zu einer weiteren Abnahme des systemischen Blutdrucks. Diese Wirkung ist zu erwarten und gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Bei symptomatischer Hypotonie

kann eine Dosisreduktion und/oder ein Absetzen des Diuretikums und/oder von Quinapril erforderlich werden.

Herzinsuffizienz/Herzkrankheiten

Bei empfindlichen Personen sind Veränderungen der Nierenfunktion infolge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu erwarten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kann die Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig sein und die Therapie mit Quinapril daher zur Oligurie und/oder progressiven Azotämie sowie selten zu akutem Nierenversagen und/oder zum Tod führen.

Husten

Unter Anwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet; er ist typischerweise nicht produktiv, aber hartnäckig und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differenzialdiagnose eines Hustens sollte daher ein durch ACE-Hemmer ausgelöster Husten in Betracht gezogen werden.

Aorten- und Mitralklappenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie

Wie alle ACE-Inhibitoren sollte Quinapril mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit einer Mitralklappenstenose oder Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (z.B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie). Bei hämodynamisch relevanten Einschränkungen sollte die fixe Kombination nicht angewendet werden.

Nierenfunktionseinschränkung

Quinapril/Hydrochlorothiazid ist bei nierenkranken Patienten mit Vorsicht anzuwenden. Bei schweren Nierenfunktionseinschränkungen können Thiazide eine Azotämie auslösen, bei mittelschwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 10 - 20 ml/min) sind Thiazide generell unwirksam und können bei wiederholter Dosierung kumulieren. Wenn eine progrediente Niereninsuffizienz anhand ansteigender Nicht-Protein-Stickstoff-Werte festgestellt wird, sollte die Therapie sorgfältig überdacht und ein Abbruch der diuretischen Therapie in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Zu Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min) liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Bei nierentransplantierten Patienten ist vor einer Behandlung mit ACE-Hemmern eine Nierenarterienstenose auszuschließen.

Mit sinkender Kreatinin-Clearance steigt die Halbwertszeit von Quinapril. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min benötigen eine niedrigere Anfangsdosis von Quinapril (siehe Abschnitt 4.2). Die Dosierung bei diesen Patienten sollte entsprechend dem therapeutischen Ansprechen gesteigert und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden, obwohl erste Studien nicht darauf hinweisen, dass Quinapril eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion herbeiführt. Regelmäßige Kontrollen von Kalium und Creatinin gehören zum medizinischen Standard bei diesen Patienten.

In klinischen Studien mit hypertensiven Patienten mit ein- oder beidseitiger Nierenarterienstenose wurden bei einigen Patienten nach einer ACE-Hemmer-Therapie erhöhte Harnstoff- und Kreatininspiegel im Serum beobachtet; am häufigsten waren Patienten mit Niereninsuffizienz betroffen. Dies erhöhten Spiegel bildeten sich fast immer nach Abbruch der Behandlung mit dem ACE-Hemmer und/oder Diuretikum zurück. Wenn ein renovaskulärer Hochdruck vorliegt, ist das Risiko für eine ausgeprägte Hypotonie und Niereninsuffizienz erhöht. Bei den betroffenen Patienten sollte die Behandlung unter genauer ärztlicher Beobachtung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger Dosistitration begonnen werden. Da eine diuretische Therapie die oben beschriebene Situation verschärfen kann, sollten Diuretika abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Wochen der Therapie mit Quinapril häufig kontrolliert werden.

Bei einigen Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz ohne manifeste vorbestehende Nierenerkrankung wurde ein Anstieg des Blutharnstoff-Stickstoff - und Kreatininspiegels im Blut (auf mehr als das 1,25-Fache des oberen Normgrenzwerts) beobachtet. Diese meist geringfügigen und passageren Veränderungen traten insbesondere dann auf, wenn Quinapril gemeinsam mit einem Diuretikum verabreicht wurde.

Anstiege von Blut-Harnstoff-Stickstoff und Serumkreatinin wurden bei jeweils 2% der Patienten mit Hypertonie unter Quinapril-Monotherapie und bei 4% bzw. 3% der Patienten unter Quinapril/Hydrochlorothiazid beobachtet. Diese Zunahmen treten eher bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen auf.

Eine Dosisreduktion und/oder Beendigung der diuretischen und/oder Quinapril-Therapie kann in diesem Fall erforderlich werden.

Nierentransplantation

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Quinapril nach kürzlich erfolgter Nierentransplantation vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung mit Quinapril bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Leberfunktionseinschränkungen:

Quinapril/Hydrochlorothiazid ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progredienten Lebererkrankungen mit Vorsicht anzuwenden, da die unter Thiazidtherapie möglichen geringfügigen Verschiebungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein Coma hepaticum auslösen können.

Quinapril wird rasch zur Quinapril-Disäure hydrolysiert (dem Hauptmetaboliten Quinaprilat), die in Studien an Mensch und Tier eine starke Hemmwirkung auf das Angiotensin-konvertierende Enzym zeigt. Der Quinapril-Metabolismus verläuft unter normalen Umständen über hepatische Esterasen. Bei Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose sind die Quinaprilat-Spiegel aufgrund der eingeschränkten Esterspaltung von Quinapril reduziert.
In seltenen Fällen trat im Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie ein Syndrom auf, das mit einem cholestatischen Ikterus beginnt und sich zu einer fulminanten (in einigen Fällen tödlich verlaufenden) Leberzellnekrose weiterentwickelt. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist nicht bekannt. Wenn unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein Ikterus oder eine starke Erhöhung der Leberenzyme auftritt, sollte Quinapril/HCT daher abgesetzt und die Veränderungen in geeigneter Weise abgeklärt und behandelt werden.

Immunvermittelte Arzneimittelreaktionen/anaphylaktoide Reaktionen

Desensibilisierung

Bei Patienten, während einer Bienen-/Wespengift-Hyposensibilisierung mit ACE-Hemmern behandelt wurden, kam es zu protrahierten, lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen. Derartige Reaktionen konnten bei den betroffenen Patienten vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer-Therapie vorübergehend ausgesetzt wurde; bei versehentlicher Einnahme des Arzneimittels traten sie jedoch erneut auf.
Unter Thiazid-Therapie wurden Stevens-Johnson-Syndrom und Exazerbation/Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes beobachtet.

Angioödem

Unter Behandlung mit ACE-Hemmern wurden Angioödeme beobachtet. Beim Auftreten eines Kehlkopfstridors oder Angioödems im Bereich von Gesicht, Zunge oder Glottis ist die Behandlung sofort abzubrechen. Der Patient muss eine angemessene Behandlung entsprechend akzeptierter medizinischer Standards erhalten und sorgfältig überwacht werden, bis die Schwellung wieder abklingt. Falls die Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt ist, klingen die Symptome im Allgemeinen ohne Behandlung ab; Symptomlinderung können Antihistaminika nützlich sein.
Angioödeme mit Kehlkopfbeteiligung können tödlich verlaufen. Bei Beteiligung von Zunge, Glottis oder Larynx ist eine Atemwegsobstruktion wahrscheinlich und daher sofort eine geeignete Behandlung, z. B. subkutane Gabe von Adrenalin-Lösung 1:1000 (0,3 - 0,5 ml), einzuleiten. Die betroffenen Patienten sollten unter strenger ärztlicher Beobachtung bleiben, bis die Symptome vollständig und nachhaltig abgeklungen sind.
Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem ohne Zusammenhang mit einer ACE-Hemmer-Therapie ist wahrscheinlich auch das Risiko erhöht, unter Behandlung mit einem ACE-Hemmer ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Intestinales Angioödem

Intestinale Angioödeme wurden unter Therapie mit ACE-Hemmern beobachtet. Die betroffenen Patienten hatten abdominale Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in einigen Fällen ließ sich anamnestisch kein faziales Angioödem eruieren und die C1-Esterase-Spiegel waren normal. Angioödeme wurden unter anderem durch Abdomen-CT oder Sonografie oder bei chirurgischen Eingriffen diagnostiziert und die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Bei Patienten, die sich unter ACE-Hemmer-Therapie mit Bauchschmerzen vorstellen, sollte differenzialdiagnostisch daher auch an ein intestinales Angioödem gedacht werden.

Ethnische Besonderheiten

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe wurden häufiger Angioödeme beobachtet als bei nicht-schwarzen Patienten.
Es ist außerdem zu beachten, dass ACE-Hemmer in kontrollierten klinischen Prüfungen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe einen geringeren Einfluss auf den Blutdruck hatten als bei nicht-schwarzen Patienten.

Hämodialyse und LDL-Apherese

Bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt und mit High-Flux-Polyacrylnitril-Membranen (‚AN69'-Membranen) hämodialysiert werden, ist die Wahrscheinlichkeit anaphylaktoider Reaktionen sehr hoch. Diese Kombination ist daher zu vermeiden, entweder durch Anwendung alternativer Antihypertensiva oder Einsatz anderer Membranen für die Hämodialyse. Ähnliche Reaktionen wurden auch bei Low-density-Lipoprotein-(LDL-)Apherese mit Dextransulfat beobachtet. Diese Methode sollte daher bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, nicht angewendet werden.

Störung des Serumelektrolythaushalts

Bei Patienten, die mit Quinapril/Hydrochlorothiazid behandelt werden, sollte auf klinische Anzeichen Thiazid-induzierter Störungen des Flüssigkeits- oder Elektrolythaushalts geachtet werden. Bei diesen Patienten sollten die Serumelektrolyte (insbesondere Natrium und Kalium) regelmäßig kontrolliert werden. Da Quinapril die Aldosteronbildung hemmt, kann es in Kombination mit Hydrochlorothiazid die diuretikainduzierte Hypokaliämie minimieren.

Die entgegengesetzten Wirkungen von Quinapril und Hydrochlorothiazid auf das Serumkalium werden sich bei vielen Patienten vermutlich ausgleichen, sodass kein wirklicher Effekt auf das Serumkalium zu erwarten ist.
Die Calciumausscheidung wird durch Thiazide vermindert. Bei einigen wenigen Patienten, die eine langfristige Thiazidtherapie erhalten haben, wurden pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie beobachtet. Schwerwiegendere Komplikationen eines Hyperparathyreoidismus (Nierensteine, Knochenresorption und peptische Geschwüre) wurden nicht beobachtet.
Bei heißem Wetter kann es bei Patienten mit Ödemen zu einer Verdünnungshyponatriämie kommen. Der Chloridmangel ist dabei in der Regel wenig ausgeprägt und erfordert keine Therapie.
Vor der Durchführung von Untersuchungen zur Nebenschilddrüsenfunktion sollte die Behandlung mit Thiaziden abgesetzt werden.
Thiazide erhöhen die Ausscheidung von Magnesium über den Urin, und es kann eine Hypomagnesiämie entstehen (siehe Abschnitt 4.5).

Andere Stoffwechselstörungen

Thiaziddiuretika können die Glucosetoleranz verringern und einen Anstieg der Serumspiegel von Cholesterin, Triglyzeriden und Harnsäure verursachen. Diese Auswirkungen sind in der Regel geringfügig, dennoch kann eine klinisch evidente Gicht oder Diabetes bei anfälligen Patienten ausgelöst werden.

Hypokaliämie

Umgekehrt wurden Hypokaliämie, Hyponatriämie und hypochlorämische Alkalose mit einer Behandlung mit Thiaziddiuretika assoziiert. Diese Störungen haben sich manchmal als eines oder mehrere der folgenden Symptome manifestiert: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Schläfrigkeit, Rastlosigkeit, Muskelschmerzen und -krämpfe, Muskelermüdung, Hypotonie, Oligurie, Tachykardie, Übelkeit, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Erbrechen. Hypokaliämie kann auch die Reaktion des Herzens auf die toxischen Wirkungen von Digitalis sensibilisieren oder überhöhen. Ein Hypokaliämierisiko besteht insbesondere bei Leberzirrhose, unter forcierter Diurese, bei unzureichender Elektrolytzufuhr mit der Nahrung und bei gleichzeitiger Therapie mit Kortikosteroiden oder ACTH (adrenokortikotropem Hormon) (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperkaliämie

Bei manchen Patienten, die mit ACE-Hemmern (einschließlich Quinapril) behandelt wurden, wurden erhöhte Kaliumspiegel im Serum beobachtet. Ein Hyperkaliämierisiko besteht unter anderem bei Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus oder Komedikation mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsupplements oder kaliumhaltigen Salzersatzstoffen sowie bei Einnahme anderer Arzneimittel, die den Kaliumspiegel erhöhen können (z.B. Heparin). Gleichzeitige Medikationen, die zu einer Erhöhung des Kaliumspiegels führen, sollten sorgfältig erwogen werden. Patienten sollten angewiesen werden, keine Kaliumersatzstoffe oder kaliumhaltige Kochsalzersatzstoffe ohne Rücksprache mit ihrem Arzt einzunehmen.
Wenn die gleichzeitige Anwendung der genannten Wirkstoffe erforderlich ist, wird eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels empfohlen (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 Eine glykämische Kontrolle sollte bei diesen Patienten engmaschig erfolgen, insbesondere im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Behandlung (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

ACE-Hemmer wurden bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie seltener, aber bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion häufiger mit Neutropenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Anämie und Knochenmarkdepression in Verbindung gebracht, insbesondere wenn letztere auch eine Bindegewebserkrankung hatten bei gleichzeitiger Anwendung von Immunsuppressiva, Allopurinol, Procainamid oder anderen Wirkstoffen, die mit Neutropenie/Agranulozytose verbunden sein können. Patienten sollten angewiesen werden, jedes Anzeichen für eine Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) mitzuteilen, da dies Anzeichen für eine Neutropenie sein können (siehe Abschnitt 4.5).
Unter der Behandlung mit Quinapril wurde eine Agranulozytose selten berichtet. Wie bei anderen ACE-Hemmern sollte auch bei Patienten mit Kollagenose und/oder Nierenerkrankung die Überwachung der Leukozytenzahl erwogen werden.

Operationen/Anästhesie

Bei größeren operativen Eingriffen oder bei Anästhesien mit blutdrucksenkenden Wirkstoffen kann die durch den kompensatorischen Renin-Anstieg vermittelte Bildung von Angiotensin II durch Quinapril unterdrückt werden. Eine Hypotonie, die auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, kann durch Volumenexpansion korrigiert werden.

Akute Myopie mit sekundärem Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann idiosynkratische Reaktionen hervorrufen, die zu akuter vorübergehender Myopie und zu akutem Engwinkelglaukom führen können. Die Symptome umfassen eine akute Verminderung der Sehschärfe und/oder Augenschmerzen, die typischerweise innerhalb von Stunden bis Wochen nach Beginn der Medikamentengabe auftreten. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Die Erstbehandlung besteht im schnellstmöglichen Absetzen von Hydrochlorothiazid. Sofortige medizinische oder chirurgische Maßnahmen sind möglicherweise in Betracht zu ziehen, sollte der intraokulare Druck unkontrollierbar bleiben. Ein Risikofaktor für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms könnte eine vorbestehende Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie sein.

Lithium

Lithium sollte generell nicht zusammen mit Diuretika verabreicht werden. Diuretika vermindern die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko der Lithium-Toxizität (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetracycline und andere Arzneimittel, die mit Magnesium interagieren

Aufgrund des Magnesiumcarbonats in der Formulierung führte die gleichzeitige Verabreichung von Quinapril und Tetracyclin bei gesunden Probanden zu einer Abnahme der Tetracyclin-Resorption um 28 – 37%.

Es wird empfohlen, die gleichzeitige Verabreichung mit Tetracyclin zu vermeiden. Diese Wechselwirkung ist bei der gleichzeitigen Verordnung von Quinapril und Tetracyclinen zu beachten.

Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen

Quinapril/Hydrochlorothiazid enthält ein Thiaziddiuretikum, das die Ausscheidung von Kalium über den Urin tendenziell erhöht, es enthält aber auch einen ACE-Hemmer, der den Kaliumspiegel durch Herabsenkung des Aldosteronspiegels tendenziell aufrechterhält. Es ist nicht zu empfehlen, routinemäßig kaliumsparende Diuretika oder Kaliumergänzungsmittel gleichzeitig zu verabreichen, da erhöhtes Serumkalium die Folge sein kann.

Andere Diuretika

Quinapril/Hydrochlorothiazid enthält ein Diuretikum. Die gleichzeitige Anwendung eines anderen Diuretikums könnte eine additive Wirkung haben. Bei Patienten unter Diuretika, insbesondere bei denen ein Volumen- oder Salzmangel besteht, kann ein übermäßiger Blutdruckabfall zu Beginn der Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder bei Steigerung der Dosis auftreten.

Andere Antihypertensiva

Es kann zu additiven oder verstärkten Wirkungen kommen, wenn Quinapril/Hydrochlorothiazid in Kombination mit anderen Antihypertensiva wie Nitraten oder Vasodilatatoren gegeben wird.

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).

Operationen/Anästhesie

Obwohl keine Daten vorliegen, die auf eine Wechselwirkung zwischen Quinapril und Anästhetika, die eine Hypotonie hervorrufen, hinweisen, ist bei Patienten, die sich einer größeren Operation bzw. Anästhesie unterziehen, Vorsicht geboten, da ACE-Hemmer nachweislich die durch eine kompensatorische Reninfreisetzung hervorgerufene Bildung von Angiotensin II blockieren. Dies kann zu einer Hypotonie führen, die durch Volumenexpansion behoben werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Thiazide können die arterielle Gefäßreaktion auf Noradrenalin verringern. In der Notfallchirurgie sollten daher Prä-Anästhetika und Anästhetika in reduzierten Dosierungen verabreicht werden. Thiazide können die Reaktion auf Tubocurarin verstärken.

Lithium

Lithium sollte generell nicht zusammen mit Diuretika verabreicht werden. Diuretika reduzieren die renale Clearance von Lithium und erhöhen dadurch stark das Risiko der Lithium-Toxizität. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lithium und einem ACE-Hemmer behandelt wurden, wurden infolge der natriumsenkenden Wirkung dieser Arzneimittel erhöhte Serumlithium-Konzentrationen und Symptome einer Lithium-Toxizität berichtet. Das Risiko für eine Lithiumtoxizität kann bei Quinapril/Hydrochlorothiazid erhöht sein.

Die Verabreichung von Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte mit Vorsicht erfolgen; eine häufige Überwachung der Serumlithium-Spiegel wird empfohlen.

Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, Corticosteroide, Corticotropin (ACTH), stimulierende Laxanzien

Durch Hydrochlorothiazid können Elektrolytstörungen, insbesondere eine Hypokaliämie, verstärkt

werden.

Nicht-steroidale Antirheumatika

Bei einigen Patienten kann die Anwendung eines nicht-steroidalen Antirheumatikums die diuretische, natriuretische und antihypertensive Wirkung von Schleifendiuretika, kaliumsparenden Diuretika und Thiaziddiuretika und die antihypertensive Wirkung des ACE-Hemmers vermindern. Werden Quinapril/Hydrochlorothiazid und nicht-steroidale Antirheumatika zusammen angewendet, sollten die Patienten engmaschig beobachtet werden, um festzustellen, ob die erwünschte Wirkung von Quinapril/Hydrochlorothiazid erzielt wird. Ein additiver Effekt auf den Anstieg des Kaliumspiegels mit einer möglichen Verschlechterung der Nierenfunktion wurde zudem bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und ACE-Hemmern beschrieben. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel und treten insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf. In seltenen Fällen kann sich ein akutes Nierenversagen entwickeln. Davon sind insbesondere Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (z.B. ältere oder dehydrierte Patienten) betroffen. Die Patienten sollten stets ausreichend hydriert sein, und es ist daran zu denken, dass die Nierenfunktion zu Beginn der Therapie sowie im weiteren Verlauf in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden muss.

Allopurinol, Zytostatika und Immunsuppressiva, systemische Corticosteroide oder Procainamid

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

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika

Die Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kann auftreten.

Arzneimittel mit Torsade-de-pointes-Risiko

Aufgrund des Hypokaliämie-Risikos ist besondere Vorsicht geboten, wenn Hydrochlorothiazid gemeinsam mit Arzneimitteln wie Digitalisglykosiden oder Arzneimitteln, die mit der Entstehung von Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden, angewendet wird.

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von Quinapril/Hydrochlorothiazid vermindern.

Antidiabetika (orale hypoglykämische Mittel und Insulin)

ACE-Hemmer können bei Diabetikern die Insulinsensitivität erhöhen und wurden bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt wurden, mit Hypoglykämien in Verbindung gebracht. Eine glykämische Kontrolle sollte bei diesen Patienten engmaschig erfolgen, insbesondere im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Behandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Pressoramine (z. B. Noradrenalin)

Möglicherweise vermindertes Ansprechen auf Pressoramine, jedoch nicht ausreichend, um deren Anwendung auszuschließen.

Anionische Austauschharze

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird bei Anwesenheit anionischer Austauschharze wie Colestyramin und Colestipol beeinträchtigt. Einzeldosen der Harze binden das Hydrochlorothiazid und reduzieren dessen Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt jeweils um bis zu 85% und 43%. Die Arzneimittel sollten daher mit mehrstündigem Abstand eingenommen werden.

Sonstige Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Quinapril mit Propranolol, Hydrochlorothiazid, Digoxin oder Cimetidin führte zu keiner klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkung.

Die blutgerinnungshemmende Wirkung einer Einzeldosis Warfarin (gemessen anhand der Prothrombinzeit) war bei gleichzeitiger Verabreichung von Quinapril zweimal täglich nicht signifikant verändert.

Trizyklische Antidepressiva/Antipsychotika/Anästhetika/Narkotika

Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und bestimmten anästhesiologischen Arzneimitteln, trizyklischen Antidepressiva, Narkotika oder Neuroleptika kann zu einer additiven Blutdrucksenkung führen. Eine orthostatische Hypotonie kann auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Sympathomimetika

Sympathomimetika können die antihypertensive Wirkung der ACE-Hemmer herabsetzen.

Heparin

Ein Anstieg des Kalium-Serumspiegels ist möglich.

Calciumsalze

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Calciumsalzen und Thiazid-Diuretika kann es durch die verminderte Calciumausscheidung zu einem Anstieg des Calcium-Serumspiegels kommen.

Herzglykoside

Bei einer Thiazid-induzierten Hypokaliämie ist das Risiko für toxische Digitalis-Wirkungen erhöht.

Sulfonamid-Diuretika sollten immer mindestens eine Stunde vor oder vier bis sechs Stunden nach Quinapril/HCT Actavis eingenommen werden.

Trimethoprim

Bei gleichzeitiger Anwendung von Trimethoprim (mit seiner Amilorid ähnlichen Wirkung am distalen Tubulus) mit ACE-Hemmern und Thiaziden ist das Hyperkaliämie-Risiko erhöht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

ACE-Hemmer

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird während des ersten Schwangerschaftstrimenons nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach Exposition mit ACEHemmern im ersten Schwangerschaftstrimenon ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit dem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und eine alternative Therapie einzuleiten, sofern erforderlich.

Es ist bekannt, dass beim Menschen 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) haben kann. (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE- Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nieren und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, sollten engmaschig auf Anzeichen einer Hypotonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es gibt nur begrenzte Erfahrung mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid während der Schwangerschaft, vor allem während des ersten Trimenons. Die Aussagekraft von Tierstudien ist nicht ausreichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Ausgehend vom pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann dessen Anwendung während des zweiten und dritten Trimenons den Blutfluss zwischen Fetus und Plazenta beeinträchtigen und am Fetus oder Neugeborenen Auswirkungen wie Ikterus, Störungen des Elektrolythaushaltes und Thrombozytopenie verursachen.

Hydrochlorothiazid soll nicht bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder Präeklampsie angewendet werden, da ein Risiko für verringertes Plasmavolumen und plazentare Minderperfusion ohne einen Nutzen für den Verlauf der Erkrankung besteht.

Hydrochlorothiazid sollte nicht zur Behandlung einer essentiellen Hypertonie bei Schwangeren angewendet werden, außer im seltenen Fall, dass keine andere Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht.

Stillzeit:

Quinapril

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigten äußerst geringe Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2). Obwohl diese Konzentrationen klinisch unbedeutend erscheinen, wird die Anwendung von Quinapril/HCT Actavis während des Stillens von Frühgeborenen und für die ersten Wochen nach der Geburt nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen besteht und es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt.

Im Falle älterer Säuglinge, kann die Anwendung von Quinapril/HCT Actavis bei einer stillenden Frau in Erwägung gezogen werden, wenn die Behandlung für die Mutter unbedingt erforderlich ist und das Kind in Hinblick auf etwaige Nebenwirkungen beobachtet wird.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid tritt in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Hochdosierte Thiazide, die eine starke Diurese verursachen, können die Milchproduktion hemmen. Die Anwendung von Quinapril/HCT Actavis in der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Quinapril/HCT Actavis in der Stillzeit angewendet wird, sollte die Dosis so niedrig wie möglich sein.

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

Das Arzneimittel kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen in geringem bis mäßigem Ausmaß beeinträchtigen. Beim Autofahren und Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass gelegentlich Schwindelgefühl oder Müdigkeit insbesondere zum Behandlungsbeginn auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Quinapril/ Hydrochlorothiazid mit folgenden Häufigkeiten beobachtet und gemeldet:

Sehr häufig: ≥1/10

Häufig: ≥1/100, <1/10

Gelegentlich: ≥1/1.000, <1/100
Selten: ≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten: <1/10.000 oder Einzelfallberichte
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis#, Rhinitis
	Gelegentlich	Virusinfektion, Harnwegsinfektion, Sinusitis
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
	Gelegentlich	Glucosetoleranz beeinträchtigt
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlafstörungen#
	Gelegentlich	Verwirrtheit#, Depression#, Nervosität#
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schwindelgefühl#, Kopfschmerzen#, Somnolenz#
	Gelegentlich	Transiente ischämische Attacke#, Synkope#, Parästhesie#, Dysgeusie#
	Selten	Gleichgewichtsstörungen
	Nicht bekannt	Zerebrovaskuläres Ereignis#
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Amblyopie#
	Sehr selten	Verschwommensehen#
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo#, Tinnitus#
Herzerkrankungen	Häufig	Angina pectoris##, Tachykardie#, Palpitationen#, Myokardinfarkt#
	Nicht bekannt	Arrhythmie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Vasodilatation#
	Gelegentlich	Hypotonie#,
	Nicht bekannt	Orthostatische Hypotonie#
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Husten#
	Gelegentlich	Dyspnoe#, Rachentrockenheit
	Selten	Eosinophile Pneumonie##, Obstruktion der Atemwege durch Angioödem (kann tödlich verlaufen)#
	Nicht bekannt	Bronchospasmus#
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Erbrechen#, Durchfall#, Dyspepsie#, Bauchschmerzen#, Übelkeit#
	Gelegentlich	Flatulenz#, Mundtrockenheit
	Selten	Obstipation, Glossitis
	Sehr selten	Ileus#, Angioödem des Dünndarms
	Nicht bekannt	Pankreatitis#
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Hepatitis#, cholestatischer Ikterus#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie#, Photosensibilität#, Pruritus#, Ausschlag#, Angioödem##, Hyperhydrose##
	Selten	Hauterkrankungen können mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie, Arthralgie, Arthritis) Gefäßentzündungen (Vaskulitis) einhergehen, psoriasiforme Dermatitis#
	Sehr selten	Urtikaria#
	Nicht bekannt	Toxische epidermale Nekrolyse#, Erythema multiforme#, exfoliative Dermatitis#, Pemphigus#, Purpura, Stevens-Johnson-Syndrom#,
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-	Häufig	Rückenschmerzen#, Myalgie#

und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie#
	Nicht bekannt	Systemischer Lupus erythematodes
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Nierenfunktionsstörung#, Proteinurie
	Nicht bekannt	Tubulointerstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Erectile Dysfunction#
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Fatigue#, Asthenie#, Brustschmerzen#
	Gelegentlich	Generalisiertes Ödem##, Fieber#, peripheres Ödem#
	Nicht bekannt	Serositis
Untersuchungen	Häufig	Blutkreatinin erhöht#, Blutharnstoff erhöht#*
	Nicht bekannt	Blutfette Cholesterin und Triglyzeride erhöht#, Hämatokrit verringert#, Leberenzymwerte erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, antinukleäre Antikörper erhöht#, Blutkörperchensenkung erhöht.

* Solche Anstiege treten häufiger bei Patienten auf, die eine diuretische Begleitmedikation erhalten, als bei Patienten unter Quinapril-Monotherapie. Die beobachteten Anstiege bildeten sich unter fortgesetzter Therapie oft zurück.

\# Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Quinapril-Komponente; die beobachteten Häufigkeiten beziehen sich auf die Einnahme von Quinapril/Hydrochlorothiazid.

\## Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Quinapril-Komponente; die beobachteten Häufigkeiten beziehen sich auf die Einnahme von Quinapril; die Nebenwirkungen stehen nicht im Zusammenhang mit der Quinapril/ Hydrochlorothiazid-Komponente.

∞ Bei Patienten mit einem angeborenen G-6-PDH-Mangel wurde vereinzelt eine hämolytische Anämie# beobachtet.

Ergebnisse klinischer Labortests:

Serumelektrolyte: Siehe Abschnitt 4.4

Serumwerte für Harnsäure, Glukose, Magnesium, Nebenschilddrüsenparameter und Kalzium: Siehe Abschnitt 4.4.

Blutbild: Siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen mit Quinapril/Hydrochlorothiazid beim Menschen vor. Die wahrscheinlichste klinische Manifestation wären Symptome z. B. einer schweren Hypotonie, wie sie bei Überdosierung mit Quinapril allein auftreten, die in der Regel mit einer intravenösen Kochsalzinfusion behandelt wird.

Die am häufigsten beobachteten Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Hydrochlorothiazid allein sind solche, die durch eine Elektrolytdepletion hervorgerufen werden (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie) und Dehydratation als Folge einer übermäßigen Diurese. Falls gleichzeitig mit Digitalis behandelt worden ist, kann die Hypokaliämie zu verstärkten Herzrhythmusstörungen führen.

Es liegen keine spezifischen Daten zur Behandlung von Überdosierungen mit Quinapril/Hydrochlorothiazid vor.

Durch Hämodialyse und Peritonealdialyse lässt sich die Elimination von Quinapril und Quinaprilat nur in geringem Maß beeinflussen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika.
ATC-Code: C09BA06.
Quinapril/HCT Actavis ist eine Fixkombination des ACE-Hemmers Quinapril und des Diuretikums Hydrochlorothiazid. Bei gemeinsamer Anwendung dieser Wirkstoffe wird der Blutdruck in stärkerem Maße gesenkt als dies durch jede der Einzelkomponenten in Monotherapie möglich ist. Quinapril wirkt als ACE-Hemmer dem Kaliumverlust entgegen, der durch Hydrochlorothiazid hervorgerufen werden kann.
Quinapril ist ein Prodrug. Durch Hydrolyse entsteht der aktive Metabolit Quinaprilat, ein stark und lang wirksamer Hemmstoff des Angiotensin-converting-Enzyms (ACE) in Plasma und Geweben. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I in das vasokonstriktorisch hochwirksame Angiotensin II. Bei Inhibition von ACE nimmt die Plasmakonzentration von Angiotensin II und in der Folge die Aldosteronsekretion ab. Vermutlich wird darüber hinaus auch der Metabolismus von Bradykinin gehemmt.
In klinischen Studien erwies sich Quinapril als lipidneutral und zeigte keine nachteilige Wirkung auf den Glucosestoffwechsel.
Quinapril setzt den peripheren Gesamtwiderstand und den renovaskulären Widerstand herab. Im Allgemeinen lässt sich kein klinisch relevanter Einfluss auf den renalen Blutfluss oder die glomerulären Filtrationsrate feststellen.
Quinaprilat senkt den Blutdruck im Liegen, Sitzen und Stehen. Bei empfohlener Dosierung ist der Wirkungsgipfel nach 2 - 4 Stunden zu erwarten. In einigen Fällen kann es 2 - 4 Wochen dauern, bis die maximale antihypertensive Wirkung erreicht ist. In Tiermodellen zur arteriellen Hypertonie zeigte sich ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie unter Quinapril.
Daten zur Morbidität und Mortalität liegen nicht vor.
Hydrochlorothiazid gehört zu den Thiazid-Diuretika und entfaltet seine antihypertensive Wirkung durch Erhöhung der Renin-Aktivität im Plasma. Hydrochlorothiazid verringert die renale Rückresorption von Elektrolyten im distalen Tubulus und verstärkt so die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bicarbonat und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann dagegen vermindert sein. Durch die gleichzeitige Anwendung von Quinapril und Hydrochlorothiazid wird der Blutdruck in stärkerem Maße gesenkt als dies durch jede der Einzelkomponenten in Monotherapie möglich ist.
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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Quinapril

Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten Quinaprilat beträgt 30 – 40% der oral zugeführten Quinapril-Dosis. Der Plasmaspitzenspiegel wird nach etwa 2 Stunden erreicht. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption von Quinapril; lediglich ein extrem hoher Fettgehalt der Nahrung kann die Aufnahme verringern. Ungefähr 97% des Wirkstoffs wird an Plasmaproteine gebunden. Bei wiederholter Gabe hat Quinaprilat eine Halbwertszeit von 3 Stunden. Ein Steady State wird nach 2 – 3 Tagen erreicht. Quinaprilat wird vorwiegend in unveränderter Form

über die Nieren ausgeschieden. Die Clearance liegt bei 220 ml/min.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Halbwertszeit von Quinaprilat und die Plasmaspiegel sind erhöht. Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen haben dagegen erniedrigte Quinaprilatspiegel, da die Hydrolyse von Quinapril beeinträchtigt ist.

Stillzeit

Nach Einnahme von 20 mg Quinapril als orale Einzeldosis betrug der Milch-Plasma-Quotient (M/P) von Quinapril bei sechs stillenden Frauen 0,12. Vier Stunden nach der Einnahme war Quinapril nicht mehr in der Milch nachweisbar. Die Quinaprilat-Konzentration in der Milch lag zu allen Zeitpunkten unterhalb der Nachweisgrenze (<5 µg/l). Ein gestillter Säugling würde gewichtsbezogen eine Dosis von etwa 1,6% der mütterlichen Quinapril-Dosis erhalten.

Hydrochlorothiazid

Die Bioverfügbarkeit beträgt 60 – 80%. Die diuretische Wirkung setzt innerhalb von 2 Stunden nach der Anwendung ein, der Wirkungsgipfel wird nach ca. 4 Stunden erreicht. Die Wirkungsdauer liegt bei 6 – 12 Stunden. Hydrochlorothiazid wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die mittlere Plasmahalbwertszeit liegt im Bereich von 5 – 15 Stunden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit von Hydrochlorothiazid verlängert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, 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. Die Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten geben keine Hinweise auf eine Teratogenität oder einen nachteiligen Einfluss von Quinapril und/oder Hydrochlorothiazid auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsfähigkeit. Die Stoffklasse der ACE-Hemmer hat sich jedoch als fetotoxisch erwiesen, indem es bei Exposition im zweiten oder dritten Trimenon der Schwangerschaft zu fetalen Schädigungen und/oder Todesfällen kam.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat
Vorverkleisterte Maisstärke
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hydroxypropylcellulose
Hypromellose
Titandioxid
Macrogol
Gelbes Eisenoxid
Rotes Eisenoxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Blisterpackungen:

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Tablettenbehältnis:

Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (Aluminium/Polyamid/PVC):

10, 14, 30, 50 und 100 Tabletten.

Tablettenbehältnis (Polyethylen):

100 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island
8. Zulassungsnummer
1–28105
9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
14. April 2009 / 16. Oktober 2013
10. Stand der Information
November 2014
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.