Accuzide Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 10 mg Quinapril (als Hydrochlorid) und 12,5 mg Hydrochlorothiazid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Accuzide-Filmtablette enthält 32,35 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Accuzide Filmtabletten

Rosa, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchrillen auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Accuzide forte Filmtabletten

Rosa, dreieckige, bikonvexe Filmtablette mit einer Bruchrille auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essentielle Hypertonie, wenn die Monotherapie mit Quinapril keinen ausreichenden Behandlungserfolg gezeigt hat und eine Kombinationstherapie mit einem Diuretikum angezeigt ist (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Accuzide/Accuzide forte wird angewendet bei Erwachsenen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Anwendung der fixen Kombination wird eine Dosistitration der Einzelkomponenten empfohlen. Falls klinisch angezeigt, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination erwogen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Dosierung

Die übliche Erhaltungsdosis beträgt 10 mg Quinapril + 12,5 mg Hydrochlorothiazid einmal täglich morgens. Eine Dosissteigerung sollte erst nach ca. 3 Wochen durchgeführt werden. Die maximale Dosis beträgt 20 mg Quinapril + 25 mg Hydrochlorothiazid.

Besondere Patientengruppen

Vorbestehende Diuretikatherapie

Nach der ersten Dosis der fixen Kombination kann eine symptomatische Hypotension auftreten, vor allem bei Patienten mit Volumen- und/oder Elektrolytmangel infolge vorbestehender Diuretikatherapie. Bei diesen Patienten sollte das Diuretikum 2 – 3 Tage vor Therapiebeginn mit der fixen Kombination abgesetzt werden. Ist dies nicht möglich, sollte die Behandlung mit 5 mg Quinapril allein begonnen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 30 und 60 ml/min. sollten die individuellen Dosen der Einzelkomponenten mit besonderer Vorsicht titriert werden, bevor auf die fixe Kombination übergegangen wird. Die Dosis der fixen Kombination sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance <30 ml/ min) ist die fixe Kombination kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da sich die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter verschlechtern kann, sollten die individuellen Dosen der Einzelkomponenten mit besonderer Vorsicht titriert werden, bevor auf die fixe Kombination übergegangen wird. Die Dosis der fixen Kombination sollte so niedrig wie möglich gehalten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Accuzide/Accuzide forte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Accuzide/Accuzide forte wird daher für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder andere ACE-Hemmer, Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid) oder andere Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamestisch bekanntes Angioödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- hereditäres/idiopathisches Angioödem (siehe auch Abschnitt 4.4)
- hämodynamisch relevante ventrikuläre Ausflusstraktobstruktion
- schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance <30 ml/min)
- Anurie

– schwere Leberfunktionsstörungen
– zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
– gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit beeinträchtiger Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen können bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese auftreten, so etwa Purpura, Photosensitivität, Urtikaria, nekrotisierende Angiitis, Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem oder anaphylaktische Reaktionen. Unter der Behandlung mit Thiazid-Diuretika wurde über Stevens-Johnson-Syndrom oder eine Exazerbation oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Hypotonie

Quinapril/Hydrochlorothiazid kann zu einer symptomatischen Hypotonie führen, im Normalfall nicht häufiger als mit jedem der beiden Wirkstoffe als Monotherapie. Bei unkomplizierten Hochdruck- patienten tritt eine symptomatische Hypotonie selten auf. Sie tritt eher bei Patienten mit Elektrolyt- oder Flüssigkeitsmangel durch diuretische Therapie, salzarme Kost, Dialyse, Diarrhoe, Erbrechen oder mit reninabhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

In Kombination mit anderen Antihypertensiva sollte Accuzide/Accuzide forte mit Vorsicht angewendet werden, da die Thiazidkomponente den antihypertensiven Effekt verstärken kann. Im Speziellen sind hier Ganglienblocker und periphere antiadrenerge Antihypertensiva zu nennen. Der antihypertensive Effekt der Thiazidkomponente kann bei Patienten nach Sympathektomie verstärkt sein.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, mit oder ohne assoziierter Niereninsuffizienz, kann eine antihypertensive Behandlung mit ACE-Hemmern zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen. Dieser kann mit Oligurie, Azotämie und in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen und Tod verbunden sein. Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter strenger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und einer sorgfältigen Dosistitration bei gleichzeitiger Kontrolle der Nierenfunktion und des Kaliumspiegels eingeleitet werden. Falls möglich, sollte eine bestehende Diuretikatherapie vorübergehend abgesetzt werden.

Ähnliches gilt für Patienten mit Angina pectoris oder zerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen es aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls zu einem Myokardinfarkt oder einem zerebrovaskulären Ereignis kommen kann.

In einigen Fällen kommt es bei herzinsuffizienten Patienten mit normalem oder niedrigem Blutdruck unter Accuzide/Accuzide forte Therapie zu einer weiteren Abnahme des systemischen Blutdrucks. Diese Wirkung ist zu erwarten und gewöhnlich kein Grund für einen Therapieabbruch. Wenn eine nicht akute Hypotonie bei Patienten mit Herzinsuffizienz symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion und/oder ein Abbruch der Therapie mit Accuzide/Accuzide forte notwendig werden.

Falls es zu einer symptomatischen Hypotonie kommt, sollte der Patient in eine liegende Position gebracht werden. Es kann ein Volumenersatz mit intravenösen Flüssigkeiten erforderlich sein. Eine vorübergehende Hypotonie schließt nicht aus, dass nach deren effektiver Behandlung die Therapie mit Accuzide/Accuzide forte bei sorgfältiger Dosiseinstellung fortgesetzt wird; allerdings sollten im Falle eines solchen Ereignisses niedrigere Dosen von Quinapril oder einer begleitenden diuretischen Therapie in Erwägung gezogen werden.

Herzinsuffizienz/Herzerkrankungen

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sind bei prädisponierten Patienten Veränderungen der Nierenfunktion zu erwarten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängig ist, kann die Behandlung mit Quinapril mit Oligurie und/oder progredienter Azotämie und – in seltenen Fällen – mit Nierenversagen und/oder tödlichem Ausgang verbunden sein.

Aorten- oder Mitralklappenstenose/hypertrophe Kardiomyopathie

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder Obstruktionen im linksventrikulären Ausflusstrakt (z. B. Aortenstenose, hypertrophe Kardiomyopathie) mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Accuzide/Accuzide forte zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Doppelte 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.

Husten

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit ACE-Hemmern ist über Husten berichtet worden. Dieser Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, anhaltend und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück. Dieser Umstand ist bei der differentialdiagnostischen Beurteilung eines Hustens zu berücksichtigen.

Nierenfunktionsstörungen

Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden. Eine Thiazid-assoziierte Azotämie kann bei diesen Patienten vorkommen. Kumulative Effekte der Substanz können sich für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergeben.

Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatininclearance unter 30 ml/min.) ist Quinapril/Hydrochlorthiazid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Halbwertzeit von Quinapril ist bei einem Abfall der Kreatininclearance verlängert. Bei Patienten mit einer Kreatininclearance unter 60 ml/min. sollte die initiale Quinaprildosis entsprechend der Kreatininclearance und anschließend je nach Ansprechen des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Routinekontrollen von Kalium und Kreatinin und engmaschige Überwachung der Nierenfunktion sind übliche medizinische Praxis für diese Patienten, obwohl Studien bisher nicht zeigen, dass Quinapril eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion bedingt.

Bei einigen Patienten mit beidseitiger Nierenarterienstenose oder einseitiger Nierenarterienstenose bei nur einer funktionsfähigen Niere kam es unter ACE-Hemmern zu einem Anstieg von BUN und Serumkreatinin, der üblicherweise nach Absetzen der Behandlung reversibel war. Dies ist besonders wahrscheinlich bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit renovaskulärer Hypertonie und präexistenter Nierenarterienstenose besteht ein erhöhtes Risiko für starken Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz. Die Behandlung dieser Patienten sollte unter strenger ärztlicher Überwachung mit einer niedrigen Dosis und unter sorgfältiger Dosiseinstellung begonnen werden. Bestehende Medikationen mit Diuretika sollten vorübergehend abgesetzt und die Nierenfunktion während der ersten Therapiewochen mit Quinapril überwacht werden.

Bei einigen hypertensiven Patienten ohne bekannte renovaskuläre Vorerkrankungen wurden bei gleichzeitiger Verabreichung eines ACE-Hemmers mit einem Diuretikum erhöhte Harnstoff- und Kreatininwerte im Serum (>1,25faches der Obergrenze der Normalwerte) gemessen. (Erhöhte Harnstoff- (BUN-) bzw. Kreatininwerte wurden bei jeweils 2% hypertensiver Patienten unter Quinapril Monotherapie und bei 4% (BUN) und 3% (Kreatinin) hypertensiver Patienten unter Quinapril/HCT beobachtet.) Diese Erhöhungen waren in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend und betrafen gehäuft Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen von Accuzide/Accuzide forte kann erforderlich sein.

Nierentransplantation

Aufgrund fehlender Erfahrung bei Patienten mit rezenter Nierentransplantation wird die Behandlung mit Quinapril nicht empfohlen.

Hämodialyse und LDL-Apherese

Patienten, die unter Verwendung von Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) hämodialysiert werden, haben ein hohes Risiko, anaphylaktoide Reaktionen zu erleiden, wenn sie mit ACE-Hemmern behandelt werden. Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden, entweder durch Verwendung alternativer antihypertensiver Medikamente oder anderer Dialysemembranen.

Ähnliche Reaktionen wurden während LDL (low-density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat beobachtet. Diese Methode sollte deshalb nicht bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie verwendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Quinapril/Hydrochlorothiazid sollte bei Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion oder progressiver Lebererkrankung mit Vorsicht angewendet werden, da es in der Folge einer Behandlung mit Thiaziden zu leichten Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts kommen kann, die ein hepatisches Koma begünstigen könnten. Quinapril wird rasch zu seinem primären Metaboliten Quinaprilat entestert, der sich in Human- und Tierstudien als starker ACE-Hemmer erwiesen hat. Der Metabolismus von Quinapril ist üblicherweise von der hepatischen Esterase abhängig. Bei Patienten mit alkoholbedingter Zirrhose sind die Konzentrationen von Quinaprilat aufgrund der beeinträchtigten Entesterung von Quinapril reduziert.

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Zusammenhang gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und zu einer fulminanten hepatischen Nekrose fortschreitet (in einigen Fällen bis zum Tod). Der Mechanismus dieses Syndroms ist ungeklärt. Bei Patienten, die unter ACE-Hemmer-Therapie Gelbsucht oder eine deutliche Erhöhung hepatischer Enzyme entwickeln, sollte der ACE-Hemmer abgesetzt und es sollten entsprechende diagnostische und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Anaphylaktoide Reaktionen unter Desensibilisierungstherapie

Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie gegen Hymenopteragifte (z. B. Bienen-, Wespengift) ACE-Hemmer erhielten, erlitten zum Teil lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen. Derartige Reaktionen konnten bei den betroffenen Patienten vermieden werden, wenn die ACE-Hemmer-Therapie vorübergehend ausgesetzt wurde. Bei versehentlicher Wieder-Einnahme des Arzneimittels trat die Reaktion

jedoch erneut auf.
Falls eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, sind ACE-Hemmer vorübergehend durch andere Arzneimittel zu ersetzen.

Angioödem

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Angioödeme beobachtet. Bei Auftreten eines laryngealen Stridors, oder wenn sich ein Angioödem im Bereich des Gesichts, der Zunge oder als Glottisödem entwickelt, muss die Behandlung mit Quinapril sofort abgebrochen werden. Der Patient ist fachgerecht zu behandeln und bis zum Abklingen der Schwellung engmaschig zu überwachen. Wenn sich die Schwellungen auf das Gesicht und die Lippen beschränken, klingen diese gewöhnlich von selbst ohne Behandlungsmaßnahmen ab. Zur Linderung der Symptome können Antihistaminika helfen. Ein Angioödem mit Kehlkopfbeteiligung kann tödlich verlaufen. Wenn eine Beteiligung von Zunge, Glottis oder Kehlkopf einen Verschluss der Atemwege wahrscheinlich macht, müssen umgehend geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.9).
Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem, das nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie in Zusammenhang stand, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, nach Einnahme eines ACE-Hemmers ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).
Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mTOR(mammalian Target of Rapamycin)- Hemmer (z. B. Temsirolimus) oder mit einem DPP-4(Dipeptidylpeptidase-4)-Hemmer (z. B. Vildagliptin) erhalten, kann ein erhöhtes Risiko von Angioödemen bestehen. Bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer anwenden, ist daher bei Beginn einer Behandlung mit einem mTOR-Hemmer oder einem DPP-4-Hemmer Vorsicht geboten.

Intestinales Angioödem

Intestinale Angioödeme wurden bei Patienten beschrieben, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden. Diese Patienten klagten über Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen); in einigen Fällen lag keine Anamnese mit Angioödemen des Gesichts vor und die C1-Esterase-Werte waren normal. Das Angioödem wurde im Rahmen von Untersuchungen wie Abdominal-CT oder Ultraschall oder im Rahmen einer Operation diagnostiziert und die Symptome bildeten sich nach dem Absetzen des ACE-Hemmers zurück. Intestinale Angioödeme sollten bei der Differentialdiagnose bei Patienten mit Bauchschmerzen unter Behandlung mit ACE-Hemmern berücksichtigt werden.

Ethnische Unterschiede

Bei Patienten schwarzer Hautfarbe wurde unter Behandlung mit ACE-Hemmern eine höhere Inzidenz von Angioödemen berichtet als bei hellhäutigen Patienten. Es sollte auch angemerkt werden, dass ACE-Hemmer in kontrollierten klinischen Studien bei Patienten schwarzer Hautfarbe weniger stark auf den Blutdruck wirkten als bei hellhäutigen Patienten, möglicherweise aufgrund einer höheren Prävalenz eines Niedrig-Renin-Status bei Patienten schwarzer Hautfarbe.

Störungen im Elektrolythaushalt

Wie bei jeder Diuretikatherapie sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumelektrolyte (vor allem Natrium und Kalium) erfolgen.
Patienten, die Quinapril/HCT erhalten, sollten auf klinische Anzeichen einer Thiazid-induzierten Flüssigkeits- oder Elektrolytimbalance überwacht werden. Bei diesen Patienten sollten regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (v. a. Natrium und Kalium) durchgeführt werden. Da Quinapril die Aldosteron-Produktion reduziert, kann seine Kombination mit Hydrochlorothiazid die Diuretika-induzierte Hypokaliämie minimieren.
Die gegensätzlichen Effekte von Quinapril und Hydrochlorothiazid auf den Serum-Kalium-Spiegel können sich bei vielen Patienten die Waage halten, so dass keine Kaliumveränderungen festgestellt werden können. Bei anderen Patienten kann einer der Effekte überwiegen, und einige Patienten könnten sogar weiterhin Kaliumsupplemente benötigen. Deshalb sollten zu Beginn der Behandlung sowie in regelmäßigen Abständen während der Behandlung Elektrolytkontrollen durchgeführt werden, um eventuelle Entgleisungen frühzeitig zu erkennen.
Thiazide vermindern die renale Calciumausscheidung. Bei einigen Patienten unter längerfristiger Thiazid-Therapie wurden pathologische Veränderungen der Nebenschilddrüse mit Hypercalcämie und Hypophosphatämie beobachtet. Ernstere Komplikationen eines Hyperparathyreoidismus´ (Nierensteine, Knochenresorption, peptische Ulcera) wurden nicht festgestellt.
Thiazide sollten vor der Durchführung von Nebenschilddrüsenfunktionstests vorübergehend abgesetzt werden.
Ein im Zusammenhang mit Thiaziddiuretika auftretender Chloridmangel ist im Allgemeinen schwach ausgeprägt und erfordert normalerweise keine spezielle Behandlung.
Bei heißer Witterung kann bei ödematösen Patienten eine Verdünnungshyponatriämie auftreten.
Die renale Ausscheidung von Magnesium kann durch Thiazid-Diuretika erhöht sein, was die Entstehung von Hypomagnesiämie zur Folge haben kann.

Metabolische Effekte

Thiazid-Diuretika können zu einer Reduktion der Glukosetoleranz führen.
Cholesterin-, Triglycerid- und Harnsäurespiegel können durch sie erhöht werden. Diese Effekte sind normalerweise eher gering ausgeprägt, aber bei empfindlichen Patienten können sie sogar zum Auftreten von

Gicht oder Diabetes mellitus führen.

Hypokaliämie

Die Therapie mit Thiazid-Diuretika wurde assoziiert mit Hypokaliämie, Hyponatriämie, hypochlorämischer Alkalose. Diese Störungen können sich äußern als: Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie, Benommenheit, Unruhe, Muskelschmerzen oder -krämpfe, Muskelermüdung, niedriger Blutdruck, Oligurie, Tachykardie, Übelkeit, Verwirrtheit, Krämpfe und Erbrechen.

Hypokaliämie kann auch die kardiale Reaktion auf toxische Digitaliseffekte verstärken oder zumindest sensibilisieren.

Das Risiko einer Hypokaliämie ist am größten bei Patienten mit Leberzirrhose, forcierter Diurese, unangemessener Einnahme von Elektrolyten sowie bei Patienten, welche gleichzeitig mit Corticosteroiden oder adrenocorticotropem Hormon (ACTH) bzw. anderen Arzneimitteln behandelt werden, die bekanntermaßen das Risiko einer durch Thiazide induzierten Hypokaliämie erhöhen.

Hyperkaliämie

Begleitmedikationen, die den Kaliumspiegel erhöhen können, sollten wohlüberlegt werden. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie ohne Rücksprache mit ihrem Arzt keine Kalium- supplemente oder kaliumhaltige Salze verwenden sollten (siehe Abschnitt 4.5).

Diabetes mellitus

Eine durch Thiazid Diuretika bedingte Hyperglykämie kann die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen. Ein Mangel an Serumkalium kann zu einer Verstärkung der Glukoseintoleranz führen. Bei Bedarf sind daher eine entsprechende Überwachung der Blutzuckerwerte und die Gabe von Kaliumsupplementen erforderlich, um entsprechende Serumkaliumspiegel aufrechtzuerhalten; die Antidiabetika sind entsprechend anzupassen (siehe auch Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

ACE-Hemmer können bei Diabetikern die Insulinsensitivität steigern, und sie wurden bei Patienten unter Insulin oder oralen blutzuckersenkenden Medikamenten mit Hypoglykämie in Verbindung gebracht. Bei Diabetikern ist daher eine genaue Überwachung der Blutzuckerwerte, vor allem im ersten Monat der ACE-Hemmer-Therapie, erforderlich (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/Agranulozytose

ACE-Hemmer wurden bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie nur in seltenen Fällen mit Agranulozytose und Knochenmarksdepression assoziiert. Häufiger traten diese Symptome bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung auf, insbesondere bei gleichzeitiger Erkrankung des Gefäß- und Bindegewebssystems (wie z. B. systemischem Lupus erythematodes, Kollagenosen oder Sklerodermie) unter immunsuppressiver Therapie oder unter Therapie mit anderen mit Neutropenie/Agranulozytose assoziierten Medikamenten.

Die Patienten sind zu instruieren, jegliches Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsschmerzen, Fieber) zu melden, da dies auf eine zugrundeliegende Neutropenie hinweisen könnte.

Über Agranulozytose wurde bisher nur selten unter Anwendung von Quinapril berichtet.

Bei Patienten mit Kollagenosen oder Nierenerkrankungen unter ACE-Hemmer-Therapie sollten regelmäßige Kontrollen des weißen Blutbilds durchgeführt werden.

Chirurgische Eingriffe/Anästhesie

Während größerer chirurgischer Eingriffe und bei Anwendung von Anästhetika, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Quinapril die Bildung von Angiotensin II infolge kompensatorischer Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch die Gabe von Volumenexpandern behoben werden.

Akute Myopie und sekundäres Engwinkelglaukom

Hydrochlorothiazid, ein Sulfonamid, kann eine idiosynkratische Reaktion, die zu einer akuten transienten Myopie und einem Engwinkelglaukom führen kann, verursachen. Die Symptome treten üblicherweise innerhalb von Stunden oder Wochen nach Behandlungsbeginn auf und äußern sich in Form von akutem Verlust der Sehschärfe oder Augenschmerzen. Ein unbehandeltes akutes Engwinkelglaukom kann zu permanentem Sehverlust führen. Als Sofortmaßnahme sollte die Behandlung mit Hydrochlorothiazid so schnell wie möglich abgesetzt werden. Sofortige medizinische oder chirurgische Behandlungen sollten erwogen werden, falls der Augeninnendruck nicht unter Kontrolle gebracht werden kann. Zu den Risikofaktoren für die Entstehung eines akuten Engwinkelglaukoms gehören eine Vorgeschichte einer Sulfonamid- oder Penicillinallergie.

Anti-Doping-Test

Hydrochlorothiazid kann zu einem positiven (analytischen) Ergebnis eines Anti-Doping-Tests führen.

Lithium

Lithium sollte generell nicht gleichzeitig mit Diuretika verabreicht werden. Diese reduzieren die renale Lithium-Ausscheidung und erhöhen dadurch das Risiko einer Lithiumtoxizität (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Eine Therapie mit ACE-Hemmern soll während einer Schwangerschaft nicht begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem 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.

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt

und, falls erforderlich, mit einer alternativen antihypertensiven Behandlung begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose

Accuzide/Accuzide forte Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tetracycline und andere Arzneimittel, die mit Magnesium interagieren

Accuzide/Accuzide forte enthält Magnesiumcarbonat, welches bei gleichzeitiger Anwendung mit Tetracyclinen deren Resorption bei gesunden Probanden um 28 – 37% reduzieren kann. Es wird daher empfohlen, eine gemeinsame Anwendung mit Tetracyclinen zu vermeiden. Diese Wechselwirkung sollte bei der gleichzeitigen Verschreibung von Quinapril und Tetracyclin berücksichtigt werden.

Arzneimittel, die Serumkalium erhöhen

Accuzide/Accuzide forte enthält ein Thiazid-Diuretikum, das die Ausscheidung von Kalium im Harn erhöht, aber es enthält auch einen ACE-Hemmer, der durch eine Verminderung des Aldosteronspiegels die Kaliumspiegel aufrecht erhält. Es ist daher nicht ratsam, zusätzlich kaliumsparende Diuretika, Kaliumersatzstoffe oder andere Arzneimittel, die bekanntermaßen die Serumkaliumspiegel erhöhen, routinemäßig anzuwenden, da dies zu erhöhten Serumkaliumwerten führen kann. Wenn die gleichzeitige Anwendung aufgrund einer nachgewiesenen Hypokaliämie indiziert ist, sollte diese mit Vorsicht und unter häufiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). Bei älteren Patienten oder solchen mit beeinträchtigter Nierenfunktion war die Anwendung eines ACE-Hemmers gemeinsam mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim mit einer schweren Hyperkaliämie verbunden, die vermutlich durch Trimethoprim bedingt wird. Eine Anwendung von Quinapril gemeinsam mit Arzneimitteln, die Trimethoprim enthalten, sollte daher mit Vorsicht und unter entsprechender Kontrolle der Serum-Kaliumspiegel erfolgen.

Digoxin

Durch Thiazide bedingte Störungen des Elektrolythaushalts, wie etwa Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, erhöhen das Risiko einer Digoxintoxizität, die zu tödlich verlaufenden arrhythmischen Ereignissen führen kann (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

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).

Bei Patienten unter Behandlung mit Quinapril und anderen Arzneimitteln, die das RAAS-System beeinträchtigen, sind Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerte engmaschig zu überwachen.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei solchen mit beeinträchtiger Nierenfunktion (GFR < 60ml/min/1,73 m^2) darf Quinapril nicht gleichzeitig mit Aliskiren angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel gegen Gicht (Allopurinol, Urikosurika, Xanthinoxidasehemmer)

Eine durch Thiazide induzierte Hyperurikämie kann die Gichtkontrolle durch Allopurinol und Probenecid beeinträchtigen. Eine gleichzeitige Anwendung von Hydrochlorothiazid und Allopurinol kann die Inzidenz von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol erhöhen.

Diuretika (Thiazide oder Schleifendiuretika)

Accuzide/Accuzide forte enthält ein Diuretikum. Bei gleichzeitiger Anwendung eines anderen Diuretikums kann es daher zu additiven Effekten kommen. Zudem kann es bei Patienten mit bestehender Diuretikatherapie, vor allem bei Volumen- oder Salzmangel, bei Einleitung der Therapie oder bei höheren Dosen eines ACE-Hemmers zu einem übermäßigen Blutdruckabfall kommen.

Die hypotensiven Effekte können durch Absetzen des Diuretikums 2 - 3 Tage vor Einleitung der Behandlung mit Accuzide/Accuzide forte, Ausgleich des Volumen- oder Salzmangels und/oder eine niedrige Initialdosis von Quinapril vermindert werden. Zusätzliche Sulfonamiddiuretika sollen zeitversetzt zu Accuzide/Accuzide forte (mindestens 1 Stunde vor oder 4 - 6 Stunden nach Accuzide/Accuzide forte) eingenommen werden.

Andere Antihypertensiva

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Antihypertensiva inklusive Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann den hypotensiven Effekt von Quinapril erhöhen. In Kombination mit anderen Antihypertensiva sollte Accuzide/Accuzide forte mit Vorsicht angewendet werden, da die Thiazidkomponente den antihypertensiven Effekt potenzieren kann. Im Speziellen sind hier Ganglienblocker und periphere antiadrenerge Antihypertensiva zu nennen. Der antihypertensive Effekt der Thiazidkomponente kann bei Patienten post Sympathektomie verstärkt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Chirurgische Eingriffe/Anästhetika

Obwohl es keine gesicherten Daten gibt, die darauf hinweisen, dass eine Wechselwirkung zwischen Quinap-

ril und hypotonieauslösenden Anästhetika auftritt, sollte während größerer chirurgischer Eingriffe und bei Anwendung von Anästhetika, die eine Blutdrucksenkung bewirken, bedacht werden, dass Quinapril die, aufgrund kompensatorischer Reninfreisetzung auftretende Bildung von Angiotensin II, blockieren kann. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzu-führen ist, kann durch die Gabe von Volumenexpandern behoben werden (siehe Abschnitt 4.4).
Thiazide können die arterielle Reaktion auf Noradrenalin vermindern. Im Rahmen von Notoperationen sollten die Präanästhetika und Anästhetika in reduzierter Dosierung verabreicht werden.
Die Wirkung von Tubocurarin (Muskelrelaxans) kann durch Hydrochlorothiazid potenziert werden.

Lithium

Lithium sollte generell nicht gleichzeitig mit Diuretika verabreicht werden.. Diuretika verringern die renale Clearance von Lithium und erhöhen das Risiko für eine Toxizität von Lithium. Über Anstiege des Serumlithiums und Symptome einer Lithium-Toxizität wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern aufgrund des natriumvermindernden Effekts dieser Arzneimittel berichtet. Durch Accuzide/Accuzide forte kann das Risiko einer Lithiumtoxizität zunehmen. Falls die Kombination notwendig ist, müssen die Serumlithiumspiegel sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kortikosteroide, ACTH

Es wurde eine verstärkte Elektrolytdepletion, vor allem im Sinne einer Hypokaliämie, beobachtet.

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSARs) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer)

Bei manchen Patienten kann die Anwendung von NSARs den diuretischen, natriuretischen und antihypertensiven Effekt von Schleifendiuretika, kaliumsparenden Diuretika und Thiazid-Diuretika vermindern und die antihypertensive Wirkung von ACE-Hemmern vermindern. Bei gleichzeitiger Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid und NSARs sind die Patienten daher sorgfältig zu beobachten, ob die gewünschte Wirkung von Quinapril/Hydrochlorothiazid erreicht wird. NSARs und ACE-Hemmer haben einen additiven Effekt hinsichtlich des Anstiegs des Serumkaliums und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Effekte sind üblicherweise reversibel und treten vorwiegend bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf.

mTOR(mamalian Target of Rapamycin)- oder DPP-4(Dipeptidylpeptidase-4)-Hemmer

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit einem mTOR-Hemmer (z. B. Temsirolimus) oder mit einem DPP-4-Hemmer (z. B. Vildagliptin) erhalten, kann ein erhöhtes Risiko von Angioödemen bestehen. Bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer anwenden, ist daher bei Beginn einer Behandlung mit einem mTOR-Hemmer oder einem DPP-4-Hemmer Vorsicht geboten.

Allopurinol, Zytostatika oder Immunsuppressiva, systemische Kortikosteroide oder Procainamid

Bei gleichzeitiger Anwendung mit ACE-Hemmern besteht ein erhöhtes Leukopenierisiko (siehe Abschnitt 4.4).

Alkohol, Barbiturate oder Narkotika

Es kann zu einer Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Mittel, die mit Torsades de pointes in Zusammenhang stehen

Aufgrund des potentiellen Hypokaliämierisikos ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die mit Torsades de pointes in Zusammenhang stehen (z. B. bestimmte Antiarrhythmika, Antipsychotika), Vorsicht geboten.

Herzglykoside

Es besteht ein erhöhtes Risiko für eine Digitalisintoxikation aufgrund einer thiazidinduzierten Hypokaliämie.

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern reduzieren.

Antidiabetika (einschließlich Insulin)

ACE-Hemmer können bei Diabetikern die Insulin-Sensitivität verstärken, und bei Patienten, die unter oralen Antidiabetika oder Insulin stehen, wurden sie mit dem Auftreten von Hypoglykämien in Zusammenhang gebracht. Die Blutzuckerwerte sollten deshalb vor allem im ersten Monat einer ACE-Hemmer-Therapie genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Eine durch Thiazid Diuretika bedingte Hyperglykämie kann die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen. Ein Mangel an Serumkalium führt zu einer Verstärkung der Glukoseintoleranz. Bei Bedarf sind daher eine entsprechende Überwachung der Blutzuckerwerte und die Gabe von Kaliumsupplementen erforderlich, um entsprechende Serumkaliumspiegel aufrechtzuerhalten; die Antidiabetika sind entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Sympathomimetika (z. B. Noradrenalin)

Sympathomimetika können die antihypertensiven Effekte von ACE-Hemmern reduzieren.
Thiazide können die arterielle Reaktion auf Sympathomimetika wie Noradrenalin vermindern, wobei die Wechselwirkung nicht so stark ausgeprägt ist, dass eine gemeinsame Verwendung deshalb ausgeschlossen werden muss.

Anionenaustauscherharze (Colestyramin, Colestipol)

Die Resorption von Hydrochlorothiazid wird bei gleichzeitiger Gabe von Colestyramin um 85% und bei gleichzeitiger Gabe von Colestipol um 43% reduziert. Diese Arzneimittel sollen daher zeitversetzt (einige Stunden) zu Hydrochlorothiazid eingenommen werden.

Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika
Die gleichzeitige Anwendung gewisser Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann zu einer weiteren Blutdrucksenkung führen. Eine orthostatische Hypotension kann auftreten.
Heparin
Ein Anstieg des Kalium-Serumspiegels ist möglich.
Amphotericin B (parenteral), Carbenoxolon, sekretagog wirkende Laxantien
Hydrochlorothiazid kann die Elektrolytimbalance, besonders Hypokaliämie, verstärken.
Calciumsalze
Durch verminderte renale Calciumausscheidung kann es zu erhöhten Calciumserumspiegeln kommen, wenn Calciumsalze gemeinsam mit Thiazid-Diuretika verabreicht werden.
Trimethoprim
Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern/Thiazide und Trimethoprim erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.
Interaktionen mit Laboruntersuchungen
Accuzide/Accuzide forte sollte (wegen des enthaltenen Hydrochlorothiazids) vor der Durchführung von Nebenschilddrüsenfunktionstests vorübergehend abgesetzt werden.

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 ACE-Hemmern 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. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer alternativen Behandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenon beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädelossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3).
Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.
Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf eine 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 soll bei schwangeren Frauen mit essentieller Hypertonie nicht angewendet werden, außer in den seltenen Situationen, in denen keine andere Behandlung in Frage kommt.
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 Accuzide/Accuzide forte 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 Accuzide/Accuzide forte 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 Accuzide/Accuzide forte während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Wenn Accuzide/Accuzide forte während der Stillzeit angewendet wird, ist die Dosis so gering wie möglich zu halten.

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

Accuzide/Accuzide forte hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es sollte berücksichtigt werden, dass Schwindel oder Benommenheit auftreten können. Dies gilt vor allem zu Beginn der Behandlung und bei Dosiserhöhung.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten angeführten Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Quinapril/Hydrochlorothiazid mit folgenden Häufigkeiten beobachtet:
Die Häufigkeitsangaben für Nebenwirkungen sind folgendermaßen definiert:
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
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Häufig: Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis*, Rhinitis*
Gelegentlich: Virusinfektionen, Harnwegsinfektionen, Sinusitis, Sialadenitis

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Selten: Knochenmarkdepression
Nicht bekannt: Agranulozytose**, aplastische Anämie, hämolytische Anämie*, Neutropenie**, Thrombozytopenie*, Abnahme von Hämatokrit*, Leukopenie*, Eosinophilie*, Erhöhung der BSG (Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit); bei Patienten mit einem angeborenen G-6-PDH-Mangel wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie* beschrieben.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Anaphylaktoide Reaktionen*, erhöhte ANA-Titer im Blut*

Endokrine Erkrankungen
Gelegentlich: Der Insulinbedarf bei diabetischen Patienten kann sich durch Thiazide verändern, und es kann zu einem latenten Diabetes mellitus kommen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Häufig: Hyperkaliämie**, Störungen des Elektrolythaushalts (einschließlich Hyponatriämie und Hypokaliämie), Hyperurikämie*, Gicht*, Hyperglykämie, verminderte Glukosetoleranz, Glukosurie
Gelegentlich: Appetitlosigkeit
Nicht bekannt: Erhöhung von Cholesterin* und Triglyzeriden*

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Schlaflosigkeit*, Müdigkeit, Schläfrigkeit, depressive Stimmung
Gelegentlich: Schlafstörungen, Nervosität*, Depression*, Konfusion*
Selten: Ruhelosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Schwindel*, Kopfschmerzen*, Somnolenz*
Gelegentlich: Parästhesie*, Dysgeusie, transitorische ischämische Attacken*
Selten: Neuropathie, Benommenheit, Gleichgewichtsstörungen
Nicht bekannt: zerebrovaskulärer Zwischenfall (wahrscheinlich in Folge einer exzessiven Hypotonie bei Hochrisikopatienten)*

Augenerkrankungen
Gelegentlich: Amblyopie*, akute Myopie und akutes Engwinkelglaukom (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
Selten: Xanthopsie, (vorübergehende) Sehstörungen
Sehr selten: verschwommenes Sehen*

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus*, Vertigo*

Herzerkrankungen
Häufig: Palpitationen*, Tachykardie*, Angina pectoris**
Gelegentlich: Myokardinfarkt*, Asystolie
Nicht bekannt: Herzrhythmusstörungen

Gefäßerkrankungen
Häufig: Vasodilatation*
Gelegentlich: Hypotonie*, Synkope*
Selten: nekrotisierende Angiitis (Vaskulitis, kutane Vaskulitis)
Sehr selten: Raynaud-Phänomen
Nicht bekannt: orthostatische Hypotonie*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Husten*,
Gelegentlich: Dyspnoe*, trockener Rachen
Selten: eosinophile Pneumonitis**, Atemwegsobstruktion (eventuell tödlich) durch Angioödem*, Asthma-exazerbation, Atembeschwerden (einschließlich Pneumonitis und Lungenödem)
Nicht bekannt: Bronchospasmus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Bauchschmerzen*, Nausea*, Erbrechen*, Diarrhoe*, Dyspepsie*
Gelegentlich: Mundtrockenheit*, Flatulenz*, Meteorismus
Selten: Verstopfung, Glossitis
Sehr selten: Ileus*, intestinales Angioödem
Nicht bekannt: Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Leberfunktionsstörungen
Nicht bekannt: Hepatitis*, Ikterus (intrahepatischer cholestatischer Ikterus), Erhöhung von Leberenzymen und Serumbilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Exanthem*, Pruritus*, Hyperhidrose**, Alopezie*, Photosensibilität*, Angioödem**
Selten: Hautveränderungen, die mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie, Arthralgie, Arthritis) verbunden sein können, Gefäßentzündung (Vaskulitis), anaphylaktische Reaktionen, Pemphigus*, psoriasisähnliche Exantheme*
Sehr selten: Urticaria, kutane Lupus-erythematodes-ähnliche Reaktionen, Reaktivierung eines kutanen Lupus erythematodes
Nicht bekannt: toxische epidermale Nekrolyse*, Erythema multiforme*, exfoliative Dermatitis*, Purpura, Stevens-Johnson-Syndrom*, Onycholysis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Rückenschmerzen*, Myalgie*
Gelegentlich: Arthralgie*, Muskelspasmen
Nicht bekannt: Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Erhöhung von Serumkreatinin*, Erhöhung von BUN*†
Gelegentlich: gestörte Nierenfunktion*, Proteinurie
Nicht bekannt: interstitielle Nephritis
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Gelegentlich: Erektile Dysfunktion*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Asthenie*, Müdigkeit*, Brustschmerzen*
Gelegentlich: Fieber*, generalisiertes Ödem**, peripheres Ödem*
Nicht bekannt: Serositis

† Diese Erhöhungen treten bei Patienten mit gleichzeitiger diuretischer Therapie mit höherer Wahrscheinlichkeit auf als bei Patienten mit einer Monotherapie mit Quinapril. Solche Erhöhungen gehen häufig auch bei fortgesetzter Therapie wieder auf die Normalwerte zurück.

* Nebenwirkungen in Verbindung mit der Komponente Quinapril, die beschriebenen Häufigkeiten wurden mit der Anwendung von Quinapril/Hydrochlorothiazid beobachtet.

** Nebenwirkungen in Verbindung mit der Komponente Quinapril, die beschriebenen Häufigkeiten wurden mit der Anwendung von Quinapril beobachtet; Nebenwirkungen stehen nicht mit der Kombination Quinapril/Hydrochlorothiazid in Verbindung.

Klinische Labortestbefunde
Serumelektrolyte: (Siehe Abschnitt 4.4)
Serumharnsäure, Glukose, Magnesium, proteingebundenes Protein, Nebenschilddrüsenfunktionswerte und Calcium: (Siehe Abschnitt 4.4)
Hämatologische Werte: (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

Symptome

Es liegen keine spezifischen Daten zur einer Überdosierung von Quinapril/Hydrochlorothiazid beim Menschen vor.

Die wahrscheinlichsten klinischen Symptome sind: schwere Hypotonie, Störung des Elektrolythaushalts (Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hyponatriämie), Dehydratation in Folge einer übermäßigen Diurese, Bewusstseinseintrübung (bis hin zum Koma), Konvulsionen, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie und Nierenversagen.

Falls Digitalis ebenfalls verabreicht wurde, könnte eine Hypokaliämie etwaige Herzrhythmusstörungen verstärken.

Therapie

Es liegen keine spezifischen Daten zur Behandlung einer Überdosierung mit Quinapril/Hydrochlorothiazid vor.

Die Behandlung sollte symptomatisch und unterstützend erfolgen. Maßnahmen zur Verhinderung der Resorption sollten innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme erfolgen: Magenspülung, Gabe von Adsorbentien oder Natriumsulfat.

Bei Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden und eine intravenöse Volumenexpansion mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgen. Eine Behandlung mit Angiotensin II kann erwogen werden. Bradykardie sollte durch Atropingabe behandelt werden. Bei therapierefraktärer Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie indiziert.

Die kontinuierliche Überwachung von Flüssigkeits-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt sowie Blutzucker ist wesentlich. Bei Hypokaliämie ist Kalium zu substituieren.

Hämodialyse und peritoneale Dialyse haben kaum Einfluss auf die Elimination von Quinapril und Quinaprilat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer und Diuretika

ATC-Code: C09BA06

Accuzide/Accuzide forte ist die fixe Kombination eines Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmers (Quinaprilhydrochlorid) und eines Diuretikums (Hydrochlorothiazid). Die gleichzeitige Gabe beider Wirkstoffe vermindert den Blutdruck in einem stärkeren Ausmaß als die Monotherapie mit einer der beiden Einzelkomponenten. Quinapril kann, wie andere ACE-Hemmer, dem durch Hydrochlorothiazid induzierten Kaliumverlust entgegenwirken.

Quinapril ist ein Prodrug, welches zum aktiven Metaboliten Quinaprilat hydrolisiert wird, einem lang wirksamen Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzymes ACE in Plasma und Gewebe. ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zum vasokonstriktorisch wirkenden Angiotensin II, welches durch verschiedene zusätzliche Mechanismen, wie z. B. die Stimulation der Aldosteronsekretion, an der Funktion und der Regulierung des Kreislaufs beteiligt ist. Durch die quinaprilbedingte ACE-Hemmung wird die Vasokonstriktion und die Aldosteronsekretion vermindert. Der Bradykininmetabolismus wird wahrscheinlich ebenfalls gehemmt. Quinapril reduziert den peripheren Gesamtwiderstand und den Nierengefäßwiderstand.

Es kommt im Allgemeinen zu keinen relevanten Änderungen des renalen Blutflusses oder der glomerulären Filtrationsrate.

Der Blutdruck wird im Liegen, Sitzen und Stehen gesenkt. Der maximale Effekt nach einer Einzeldosis wird nach 2 - 4 Stunden erreicht. Im Rahmen der Therapie wird der maximale blutdrucksenkende Effekt nach etwa 2 - 4 Wochen erreicht.

In experimentellen arteriellen Hypertonietiermodellen zeigte sich eine Verminderung der linksventrikulären Hypertrophie. Daten zum Einfluss auf die Morbidität/Mortalität fehlen.

Hydrochlorothiazid, ein Benzothiadiazinderivat, vermindert die renale Reabsorption von Elektrolyten im distalen Tubulus und erhöht die Ausscheidung von Natrium, Chlorid, Kalium, Magnesium, Bikarbonat und Wasser. Die Ausscheidung von Calcium kann verringert sein. Die Reninaktivität im Plasma wird erhöht.

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

Quinapril wird rasch resorbiert. Die Resorption von Quinapril wird durch gleichzeitige Einnahme mit einer Mahlzeit nicht beeinflusst; lediglich bei extrem hohem Fettgehalt kann die Resorption vermindert sein.
Nach der Resorption wird Quinapril vor allem in der Leber rasch zum eigentlich aktiven Metaboliten Quinaprilat metabolisiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 30 – 40% einer oralen Quinaprildosis. Maximale Serumkonzentrationen von Quinaprilat wurden ungefähr zwei Stunden nach der oralen Gabe von Quinapril beobachtet.
Ungefähr 97% von Quinapril oder Quinaprilat sind im Plasma an Eiweiß gebunden.
Der Steady-State wird nach etwa 2 – 3 Tagen erreicht.
Quinaprilat wird vornehmlich über die Nieren ausgeschieden. Die Clearance beträgt 220 ml/min. Die Plasmahalbwertszeit von Quinaprilat beträgt nach wiederholter Gabe ca. 3 Stunden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit von Quinaprilat verlängert, die Quinaprilatplasmaspiegel sind erhöht.
Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion (Leberzirrhose) wurden erniedrigte Plasmaspiegel von Quinaprilat gemessen, was auf eine verminderte Metabolisierung von Quinapril bei der Leberpassage zurückzuführen ist.

Stillzeit

Nach der einmaligen Einnahme von 20 mg Quinapril von 6 stillenden Müttern war das Milch-Plasma-Verhältnis für Quinapril 0,12. Quinapril konnte 4 Stunden nach der Einnahme nicht nachgewiesen werden. Quinaprilat-Spiegel in der Milch waren zu keinem Messzeitpunkt nachweisbar (d. h. <5 µg/l). Es wird geschätzt, dass ein gestillter Säugling ungefähr 1,6% der an das Gewicht der Mutter angepassten Dosierung von Quinapril erhält.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe im Magen-Darm-Trakt gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 60 – 80%.
Der diuretische Effekt tritt innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme ein, erreicht sein Maximum nach etwa 4 Stunden und hält etwa 6 – 12 Stunden an.
Hydrochlorothiazid wird unverändert über die Niere ausgeschieden.
Die Plasmahalbwertszeit liegt in einem Bereich von 5 – 15 Stunden.
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Halbwertszeit verlängert; eine mögliche Kumulation ist zu beachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten weisen auf kein besonderes Risiko für den Menschen hin, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und karzinogenem Potenzial. Zur Kombination Quinapril + Hydrochlorothiazid wurden keine Studien zur Genotoxizität oder Karzinogenität durchgeführt.
Studien zur Reproduktionstoxizität an Ratten zeigten keinen Hinweis auf Teratogenität oder negative Einflüsse auf Fertilität oder Reproduktionsverhalten. ACE-Hemmer als Klasse haben sich als fetotoxisch erwiesen, wenn sie im zweiten oder dritten Trimenon gegeben werden (erhöhte fetale Morbidität und Mortalität).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
schweres basisches Magnesiumcarbonat
Povidon K 25
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Opadry Pink OY-S-6937, [Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E 171)],

Candelilla Wachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PA/PVC-Blisterpackungen zu 28 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Die Entsorgung sollte in gut verschlossenen Behältnissen erfolgen.

7. Inhaber der Zulassung

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. Zulassungsnummer

1–20206

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

13. Oktober 1993 / 29. September 2010

10. Stand der Information

August 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig