

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

- Accuzide® 10 mg/12,5 mg
Filmtabletten
- Accuzide® 20 mg/12,5 mg
Filmtabletten
- Accuzide® 20 mg/25 mg diuplus
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quinaprilhydrochlorid und Hydrochlorothiazid

Accuzide 10 mg/12,5 mg:
1 Filmtablette enthält 10,832 mg Quinaprilhydrochlorid (entsprechend 10 mg Quinapril) und 12,50 mg Hydrochlorothiazid. Die Filmtablette ist rosafarben, hat eine Bruchkerbe und ist elliptisch und bikonvex.

Accuzide 20 mg/12,5 mg:
1 Filmtablette enthält 21,664 mg Quinaprilhydrochlorid (entsprechend 20 mg Quinapril) und 12,50 mg Hydrochlorothiazid. Die Filmtablette ist rosafarben, hat eine Bruchkerbe und ist dreieckig und bikonvex.

Accuzide 20 mg/25 mg diuplus:
1 Filmtablette enthält 21,664 mg Quinaprilhydrochlorid (entsprechend 20 mg Quinapril) und 25,00 mg Hydrochlorothiazid. Die Filmtablette ist rosafarben, rund und bikonvex.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten Accuzide 10 mg/12,5 mg und Accuzide 20 mg/12,5 mg können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Essenzielle Hypertonie. Accuzide¹ Filmtabletten sind indiziert bei Patienten, deren Bluthochdruck mit Quinapril allein nicht ausreichend gesenkt werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Grundsätzlich sollte die Behandlung des Bluthochdrucks mit einem Einzelwirkstoff in niedriger Dosierung einschleichend begonnen werden.

Die Gabe der fixen Kombination Accuzide wird erst nach vorangegangener individueller DosisEinstellung (Dosis titration) mit den Einzelsubstanzen (d. h. Quinapril und Hydrochlorothiazid) empfohlen. Wenn klinisch vertretbar, kann eine direkte Umstellung von der Monotherapie auf die fixe Kombination in Erwägung gezogen werden.

Hinweis

Da es bei der Umstellung von der Quinapril-Monotherapie auf die Kombination Accuzide – insbesondere bei Patienten mit Salz- und/ oder Flüssigkeitsmangel (z. B. bei Er-

brechen/ Diarrhö, Diuretika-Vorbehandlung), schwerer Hypertonie – zu übermäßigem Blutdruckabfall kommen kann, sind diese Patienten mindestens 6 Stunden zu überwachen.

Accuzide 10 mg/12,5 mg:

Die übliche tägliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, morgens 1 Filmtablette Accuzide 10 mg/12,5 mg (entsprechend 10 mg Quinapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid). Wenn nötig, kann die Dosis im Abstand von 2 bis 3 Wochen gesteigert werden. Die Maximaldosis von 2 Filmtabletten Accuzide 10 mg/12,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Accuzide 20 mg/12,5 mg:

Die übliche tägliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, morgens 1 Filmtablette Accuzide 20 mg/12,5 mg (entsprechend 20 mg Quinapril und 12,5 mg Hydrochlorothiazid). Eine Dosierung von 1 Filmtablette Accuzide 20 mg/12,5 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Accuzide 20 mg/25 mg diuplus:

Die übliche tägliche Dosierung beträgt bei den Patienten, für die eine Kombinationsbehandlung angezeigt ist, morgens 1 Filmtablette Accuzide 20 mg/25 mg diuplus (entsprechend 20 mg Quinapril und 25 mg Hydrochlorothiazid). Eine Dosierung von 1 Filmtablette Accuzide 20 mg/25 mg diuplus pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Dosierung bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) und älteren Patienten (älter als 65 Jahre)

Die DosisEinstellung ist besonders sorgfältig vorzunehmen (Titration der Einzelkomponenten).

Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min) sollte mit einer Anfangsdosis von 5 mg Quinapril als Monotherapie begonnen werden, die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 5 bis 10 mg Quinapril pro Tag. Die Maximaldosis von 20 mg Quinapril pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Bei Patienten, die zusätzlich ein Diuretikum benötigen, kann anschließend die Dosis titration mit Hydrochlorothiazid (HCTZ) erfolgen. Die Kontrolle des Blutdrucks kann dann mit Accuzide fortgeführt werden.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sind von der Behandlung mit Accuzide ausgeschlossen.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Accuzide kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen. Die angegebene Tagesmenge sollte unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit auf einmal morgens eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Accuzide ist kontraindiziert

- bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Thiazide sowie Sulfonamide (mögliche Kreuzreaktionen beachten)
- bei hereditärem/ idiopathischem Angioödem oder bei anamnestisch bekanntem Angioödem (z. B. infolge einer früheren ACE[Angiotensin-Converting-Enzym]-Hemmer-Therapie)
- in Kombination mit Sacubitril/Valsartan aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems. Die Behandlung mit Accuzide darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).
- bei schweren Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin > 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance < 30 ml/min)
- bei Dialysepatienten
- bei Nierenarterienstenose (beidseitig oder bei Einzelniere)
- bei Zustand nach Nierentransplantation
- bei Anurie
- bei hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie
- bei dekompensierter Herzinsuffizienz
- bei primärem Hyperaldosteronismus
- bei schweren Leberfunktionsstörungen (Präkoma/ Coma hepaticum) oder primärer Lebererkrankung
- bei klinisch relevanten Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie)
- bei Kindern (mangels ausreichender Therapieerfahrungen)
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6; abstillen!)

Während einer LDL(low-density lipoprotein)-Apherese (bei schwerer Hypercholesterinämie) mit Dextransulfat können unter der Anwendung eines ACE-Hemmers lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten.

Während einer Behandlung zur Schwächung bzw. Aufhebung der allergischen Reaktionsbereitschaft (Hyposensibilisierungstherapie) gegen Insektengifte (z. B. Bienen-, Wespenstich) und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers können z. T. lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Blutdruckabfall, Atemnot, Erbrechen, allergische Hautreaktionen) auftreten.

Falls eine LDL-Apherese bzw. Hyposensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist das Präparat vorübergehend durch andere Antihypertensiva zu ersetzen.

Während der Behandlung mit Accuzide darf keine Blutwäsche (Dialyse oder Hämofiltration) mit Poly(acrylonitril,natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) erfolgen, da im Rahmen einer Dialyse oder Hämofiltration die Gefahr besteht, dass Überempfindlichkeitsreaktionen (anaphylaktoide Reaktionen) bis hin zum lebensbedrohlichen Schock auftreten können. Im Falle einer notfallmäßigen Dialyse oder Hämofiltration muss deshalb vorher auf ein anderes Arzneimittel gegen hohen Blutdruck (Hypertonie) – kein ACE-Hemmer –

¹ Alle für Accuzide gemachten Angaben gelten für Accuzide 10 mg/12,5 mg, Accuzide 20 mg/12,5 mg und Accuzide 20 mg/25 mg diuplus.

umgestellt oder eine andere Dialysemembran verwendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Accuzide mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Accuzide nicht zusammen mit Polyacrylnitril-methallylsulfonat-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“), während einer LDL-Apheresese mit Dextransulfat oder während einer Desensibilisierungsbehandlung gegen Insektengifte anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Accuzide darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- klinisch relevanter Proteinurie (> 1 g/Tag)
- gestörter Immunreaktion oder einer Kollagenose (z. B. Lupus erythematodes, Sklerodermie)
- gleichzeitiger systemischer Therapie mit Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken (z. B. Kortikoide, Zytostatika, Antimetaboliten), Allopurinol, Procainamid, Lithium, Digitalisglykosiden, Laxanzien
- Gicht
- Hypovolämie
- Zerebralsklerose
- Koronarsklerose
- manifestem oder latentem Diabetes mellitus
- eingeschränkter Leberfunktion

Hinweise (siehe Abschnitt 4.2)

Vor Anwendung von Accuzide muss die Nierenfunktion überprüft worden sein.

Bei Begleitmedikationen, die den Serumkaliumspiegel erhöhen könnten, ist Vorsicht geboten.

Lithium

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

Ein Salz-/ Flüssigkeitsmangel muss vor Beginn der Therapie ausgeglichen werden.

Insbesondere zu Therapiebeginn sollte Accuzide nur unter intensiver Überwachung von Blutdruck und/ oder repräsentativen Laborparametern angewendet werden bei

- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serumkreatinin bis 1,8 mg/dl bzw. Kreatinin-Clearance 30 bis 60 ml/min),
- Patienten mit schwerer Hypertonie,
- Patienten > 65 Jahre.

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.

Entsprechend den Anwendungsmöglichkeiten der Einzelsubstanzen kann Accuzide in den Fällen bei Herzleistungsschwäche gegeben werden, in denen zuvor mit den Einzelsubstanzen die Dosierung erreicht wurde, die der Zusammensetzung von Accuzide entspricht.

Hypotonie

Quinapril/HCTZ kann zu symptomatischer Hypotonie führen, normalerweise nicht häufiger als bei den Einzelsubstanzen als Monotherapie. Symptomatische Hypotonie wird bei Patienten mit unkomplizierter Hypotonie selten beobachtet. Bei hypertensiven Patienten, denen Quinapril verabreicht wird, tritt Hypotonie mit größerer Wahrscheinlichkeit auf, wenn bei dem Patienten ein Volumenverlust stattgefunden hat, z. B. bei diuretischer Therapie, diätetischer Salzrestriktion, Dialyse, Durchfall oder Erbrechen oder wenn der Patient an einer schweren Renin-abhängigen Hypertonie leidet (siehe Abschnitt 4.5).

Quinapril/HCTZ sollte bei Patienten mit Vorsicht verwendet werden, die eine Begleittherapie mit anderen Antihypertensiva erhalten. Der Thiazid-Bestandteil von Quinapril/HCTZ kann die Wirkung von anderen Antihypertensiva potenzieren, insbesondere von ganglionären oder peripheren adrenergen Blockern. Die antihypertensiven Wirkungen des Thiazid-Bestandteils können auch bei Patienten mit Postsympathektomie erhöht werden.

Bei Auftreten einer symptomatischen Hypotonie sollte der Patient in Rückenlage gebracht werden und, falls erforderlich, eine intravenöse Kochsalzinfusion erhalten. Eine vorübergehende hypotensive Reaktion ist nicht als Kontraindikation für die weitere Anwendung zu sehen, jedoch sollten, wenn dieses Ereignis auftritt, niedrigere Dosen von Accuzide in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit oder ohne Niereninsuffizienz kann eine ACE-Hemmer-Therapie gegen Hypertonie zu einem übermäßigen Blutdruckabfall führen, der zu Oligurie, Azotämie und in seltenen Fällen zu akutem Nierenversagen und Tod führen kann. Eine Therapie mit Quinapril/HCTZ sollte unter engmaschiger

ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Patienten sollte in den ersten 2 Wochen der Behandlung und bei Erhöhung der Dosis genau beobachtet werden.

Herzinsuffizienz/ Herzerkrankung

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können Veränderungen der Nierenfunktion bei anfälligen Einzelpersonen erwartet werden. Bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen könnte, könnten bei einer Behandlung mit Quinapril eine Oligurie und/ oder progressive Azotämie und selten eine akute Niereninsuffizienz und/ oder Tod auftreten.

Bei einigen Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz mit keiner offensichtlichen bereits bestehenden Nierenerkrankung ist es zu einem Anstieg (> 1,25-Faches der oberen Normgrenze) von Harnstoff-Stickstoff im Blut und Serumkreatinin gekommen, der normalerweise unbedeutend war und transient verlief, insbesondere dann, wenn Quinapril als Begleitmedikation zu einem Diuretikum verabreicht wurde. Ein Anstieg von Harnstoff-Stickstoff im Blut und Serumkreatinin wurde bei jeweils 2 % der hypertensiven Patienten unter Quinapril-Monotherapie bzw. bei 4 % und 3 % der hypertensiven Patienten unter Quinapril/HCTZ beobachtet. Dieser Anstieg tritt häufiger bei Patienten mit einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz auf. Die Verringerung der Dosis und/ oder das Absetzen des Diuretikums und/ oder von Quinapril können erforderlich sein.

Veränderung von Leberwerten

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das als cholestatische Gelbsucht beginnt und sich zu einer fulminanten Lebernekrose (in manchen Fällen tödlich) entwickelt. Patienten, die während der ACE-Hemmer-Therapie an Gelbsucht oder stark erhöhten Leberenzymen erkranken, sollten die Einnahme von Quinapril/HCTZ unterbrechen und sich einer entsprechenden medizinischen Nachsorge unterziehen.

Unter Thiaziden wurden das Stevens-Johnson-Syndrom und Exazerbationen oder Aktivierung eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Husten

Bei Verwendung von ACE-Hemmern, einschließlich Quinapril, wurde über Husten berichtet. Der Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, hartnäckig und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Dementsprechend sollte ein durch ACE-Hemmer ausgelöster Husten auch bei der Differenzialdiagnose eines Hustens mit in Betracht gezogen werden.

Angioödem

Im Kopfbereich:

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurden Angioödem beobachtet, bei Quinapril mit einer Häufigkeit von 0,1 %. Bei Auftreten eines pfeifenden Atemgeräusches oder wenn sich ein Angioödem im Bereich des Gesichts, der Zunge oder der Glottis 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 einer Anamnese von Angioödem, die nicht mit der ACE-Hemmer-Therapie in Verbindung stehen, können ein erhöhtes Risiko für Angioödem haben, wenn ihnen ein ACE-Hemmer verabreicht wird (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems ist die Kombination von Quinapril mit Sacubitril/Valsartan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis der Quinapril-Therapie begonnen werden. Nach Absetzen der Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf die Quinapril-Therapie frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Die gleichzeitige Einnahme anderer NEP(Neprilysin)-Hemmer (z.B. Racecadotril) und ACE-Hemmer kann ebenso das Risiko eines Angioödems erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung erforderlich, bevor die Behandlung mit NEP-Hemmern (z.B. Racecadotril) bei Patienten, die Quinapril einnehmen, begonnen wird.

Patienten, die zu therapeutischen Zwecken gleichzeitig einen mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Hemmer (z.B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder DPP-4(Dipeptidyl-Peptidase-4)-Hemmer (z.B. Vildagliptin) erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für angioneurotische Ödeme (z.B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge mit oder ohne Atembeschwerden). Besondere Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten, die schon einen ACE-Hemmer erhalten, eine Therapie mit einem mTOR-Hemmer oder DPP-4-Hemmer begonnen wird.

Im Intestinum:

Bei Patienten, die ACE-Hemmer erhielten, wurden intestinale Angioödem beobachtet. Diese Patienten klagten über Bauchschmerzen (mit oder ohne Übelkeit oder Erbrechen). In einigen Fällen war bisher kein Angioödem im Gesicht aufgetreten und die C1-Esterase-Werte waren normal. Das Angioödem wurde bei Untersuchungen wie beispielsweise einer Abdomen-CT, Ultraschall oder einem chirurgischen Eingriff diagnostiziert. Nach Absetzen des ACE-Hemmers bildeten sich die Symptome zurück. Intestinale Angioödem sollten in die Differenzialdiagnose mit aufgenommen werden, wenn Patienten unter ACE-Hemmern über Bauchschmerzen klagen.

Akute Atemwegstoxizität

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

Die Anwendung von Accuzide kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Accuzide als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

Ethnische Unterschiede

Bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe, die eine ACE-Hemmer-Therapie bekommen, traten Angioödem häufiger auf als bei nicht schwarzen Patienten. Es sei auch darauf hingewiesen, dass sich ACE-Hemmer bei kontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger auf den Blutdruck auswirken als bei nicht schwarzen Patienten.

Störungen der Serumelektrolyte

Patienten, denen Quinapril/HCTZ verabreicht wird, sollten auf klinische Anzeichen von Thiazid-induzierter Flüssigkeits- oder Elektrolytstörung hin beobachtet werden. Bei solchen Patienten sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumelektrolyte (insbesondere Natrium und Kalium) durchgeführt werden. Da Quinapril die Produktion von Aldosteron verringert, kann dessen Kombination mit Hydrochlorothiazid die Diuretikum-induzierte Hypokaliämie verringern.

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

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

Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion sollten Thiazide abgesetzt werden.

Thiazide erhöhen die Ausscheidung von Magnesium im Harn, und es kann zu einer

Hypomagnesiämie kommen (siehe Abschnitt 4.5).

Andere metabolische Störungen

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

Serumkalium

ACE-Hemmer können eine Hyperkaliämie bewirken, da sie die Freisetzung von Aldosteron verhindern. Die Wirkung ist im Allgemeinen bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nicht bedeutsam. Allerdings kann es bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion und/oder bei Patienten, die Kalium-Ergänzungsmittel (einschließlich Salzersatzmittel), kaliumsparende Diuretika, Trimethoprim oder Cotrimoxazol (auch als Trimethoprim/Sulfamethoxazol bekannt) und insbesondere Aldosteron-Antagonisten oder Angiotensin-Rezeptor-Blocker einnehmen, zu einer Hyperkaliämie kommen. Kaliumsparende Diuretika und Angiotensin-Rezeptor-Blocker sollten bei Patienten, die ACE-Hemmer erhalten, mit Vorsicht angewendet werden. Serumkalium und Nierenfunktion sind zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypokaliämie

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

Hyponatriämie und Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

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

Diabetes

Thiazid-induzierte Hyperglykämie kann die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen. Der Abbau von Serumkalium steigert die Glucosetoleranz. Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle, wenn nötig eine ergänzende

Gabe von Kalium, um die entsprechende Serumkaliumkonzentration zu erhalten und die Anpassung der Diabetes-Medikation wenn erforderlich, sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Diabetes können ACE-Hemmer die Insulinsensitivität erhöhen, und sie wurden bei Patienten, die mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelt wurden, mit Hypoglykämie in Verbindung gebracht. Die Blutzuckerkontrolle sollte insbesondere während des 1. Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer genau überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Neutropenie/ Agranulozytose

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

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

Operation/ Anästhesie

Bei Patienten, bei denen eine größere Operation vorgenommen wird, oder bei Anästhesie mit Wirkstoffen, die zu einer Hypotonie führen, kann Quinapril die Angiotensin-II-Bildung nach der kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Wenn eine Hypotonie auftritt und als Folge dieses Mechanismus betrachtet wird, kann sie mittels Volumenexpansion korrigiert werden.

Aderhauterguss (choroidaler Erguss), akute Myopie und sekundäres Winkelblockglaukom

Sulfonamide und Sulfonamid-Derivate, wie z. B. Hydrochlorothiazid, können eine idiosynkratische Reaktion auslösen, die zu einem Aderhauterguss mit Gesichtsfelddefekt, transientser Myopie und zu einem akuten Winkelblockglaukom führen kann. Symptome sind u. a. akutes Einsetzen einer verringerten Sehschärfe oder Augenschmerzen; sie treten typischerweise innerhalb von Stunden bis hin zu Wochen nach Beginn der Einnahme auf. Unbehandelte Winkelblockglaukome können zu einem dauerhaften Sehverlust führen. Die Primärbehandlung besteht in dem möglichst schnellen Absetzen von Hydrochlorothiazid. Umgehende medizinische oder chirurgische Behandlungen können angezeigt sein, wenn der Augeninnendruck nicht unter Kontrolle gebracht wird. Risikofaktoren für die Entwicklung eines Winkelblockglaukoms können u. a. eine Sulfonamid- oder Penicillin-Allergie in der Anamnese sein.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

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

Schwangerschaft

Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Accuzide unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Accuzide nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Accuzide, anderen ACE-Hemmern oder Hydrochlorothiazid sind beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von

- Kochsalz: Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Accuzide,
- Antihypertensiva (z. B. andere Diuretika, Betarezeptorenblocker), Nitraten, Vasodilatoren, Barbituraten, Phenothiazinen, trizyklischen Antidepressiva, Alkohol: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Accuzide,
- Operation/ Anästhesie: verstärkter Blutdruckabfall; bei einer Notoperation sollten Präanästhetika und Anästhetika in reduzierten Dosen verabreicht werden (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Accuzide),
- Analgetika, nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR einschließlich COX[Cyclooxygenase]-2-Hemmer), Antiphlogistika (z. B. Salizylsäurederivate, Indometacin): mögliche Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Accuzide (regelmäßige Kontrolle!).

NSAR und ACE-Hemmer haben eine additive Wirkung auf den Anstieg der Serumkaliumkonzentration und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese Wirkungen sind in der Regel reversibel. Selten, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie beispielsweise dehydrierten Patienten, kann ein akutes Nierenversagen auftreten (regelmäßige Kontrolle!).

- hochdosierten Salizylatgaben: Verstärkung der toxischen ZNS-Wirkung von Salizylaten durch Hydrochlorothiazid,
- Lithium: Erhöhung der Serumlithiumkonzentration (regelmäßige Kontrolle!), somit Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium,
- Alkohol: Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung von Accuzide; verstärkte Alkoholwirkung, Verstärkung von orthostatischer Hypotonie (auch mit Barbituraten oder Narkotika),
- Digitalisglykosiden: Wirkungen und Nebenwirkungen von Digitalisglykosiden können bei vorhandenem Kalium- und/ oder Magnesiummangel verstärkt werden. Thiazid-induzierte Elektrolytstörungen, z. B. Kalium- und/ oder Magnesiummangel, erhöhen das Risiko der Digitalisglykosidtoxizität, welches zu tödlichen Arrhythmien führen kann (siehe Abschnitt 4.4),
- Arzneimittel, die mit Torsade de pointes in Verbindung gebracht werden: Aufgrund des Risikos einer Hypokaliämie ist bei der Anwendung von Hydrochlorothiazid mit Arzneimitteln wie z. B. Digitalisglykosiden und anderen Arzneimitteln, die dafür bekannt sind, Torsade de pointes zu bewirken, Vorsicht geboten.
- orale Antidiabetika, Insulin: Erhöhung der Insulinsensitivität und damit verbundene Hypoglykämie möglich (regelmäßige Kontrolle; siehe Abschnitt 4.4). Thiazid-induzierte Hyperglykämie kann die Blutzuckerkontrolle beeinträchtigen. Der Abbau von Serumkalium steigert die Glukoseintoleranz. Eine Überwachung der Blutzuckerkontrolle, wenn nötig eine ergänzende Gabe von Kalium, um die entsprechende Serumkaliumkonzentration zu erhalten und die Anpassung der Diabetes-Medikation, wenn erforderlich, sind zu beachten (siehe Abschnitt 4.4),
- Katecholaminen (z. B. Epinephrin, Noradrenalin): mögliche Wirkungsabschwächung durch Hydrochlorothiazid, aber nicht ausreichend, um deren Verwendung auszuschließen,
- kaliuretischen Diuretika (z. B. Furosemid), Glukokortikoiden, ACTH, Carbenoxolon, Amphotericin B, Penicillin G, Salizylaten oder Laxanzienabusus: erhöhte Kalium- und/ oder Magnesiumverluste (insbesondere Hypokaliämie) durch Hydrochlorothiazid (regelmäßige Kontrolle!),
- Cholestyramin oder Colestipol: verminderte Resorption von Hydrochlorothiazid aus dem Magen-Darm-Trakt,
- Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemischen Kortikoiden, Procainamid: Abnahme der Leukozytenzahl im Blut, Leukopenie,
- Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Fluorouracil, Methotrexat): verstärkte Knochenmarktoxizität (insbesondere Granulozytopenie) durch Hydrochlorothiazid,

- Muskelrelaxanzien vom Curaretyp: Verstärkung und Verlängerung der muskelrelaxierenden Wirkung durch Hydrochlorothiazid (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Accuzide),
- Methyldopa: Einzelfälle von Hämolyse durch die Bildung von Antikörpern gegen Hydrochlorothiazid,
- Neuroleptika, Imipramin: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts von Quinapril,
- Tetracyclin und anderen Arzneimitteln, die mit Magnesium interagieren: bei gesunden Freiwilligen zeigte sich bei gleichzeitiger Verabreichung eine um bis zu 28 bis 37 % verminderte Resorption von Tetracyclin, da in der Rezeptur Magnesiumkarbonat vorhanden ist. Eine gleichzeitige Anwendung mit Tetracyclin sollte vermieden werden.
- Antazida: Antazida können die Bioverfügbarkeit von Quinapril/HCTZ verringern.
- anderen Wirkstoffen: keine klinisch wichtigen pharmakokinetischen Interaktionen traten auf, wenn Quinapril gleichzeitig mit Propranolol, Hydrochlorothiazid oder Cimetidin verwendet wurde.
- Warfarin: Die gerinnungshemmende Wirkung (gemessen an der Prothrombinzeit) einer Einzeldosis änderte sich durch die zusätzliche Verabreichung von Quinapril zweimal täglich nicht signifikant.

Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel

Kaliumsparende Diuretika (z. B. Spironolacton, Triamteren oder Amilorid), Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzmittel können zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliums führen (siehe Abschnitt 4.4). Vorsicht ist auch geboten, wenn Quinapril (die ACE-Hemmer-Komponente) zusammen mit anderen Mitteln gegeben wird, die das Serumkalium erhöhen, wie Trimethoprim und Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol), weil Trimethoprim bekanntermaßen wie ein kaliumsparendes Diuretikum ähnlich wie Amilorid wirkt. Bei älteren Patienten oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde die gleichzeitige Einnahme von ACE-Inhibitoren mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol mit schwerer Hyperkaliämie in Verbindung gebracht. Es wird angenommen, dass dies auf Trimethoprim zurückzuführen ist. Deshalb wird die Kombination von Quinapril mit den vorgenannten Arzneimitteln nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung angezeigt ist, muss sie mit Vorsicht und unter regelmäßiger Kontrolle des Serumkaliums erfolgen.

Ciclosporin

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

Heparin

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

Andere Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie ein Angioödem verursachen
Patienten, die zu therapeutischen Zwecken gleichzeitig einen mTOR-Hemmer (z. B. Temsirolimus, Everolimus, Sirolimus) oder DPP-4-

Hemmer (z. B. Vildagliptin) erhalten, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für angioneurotische Ödeme. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten, die schon einen ACE-Hemmer erhalten, eine Therapie mit einem mTOR-Hemmer oder DPP-4-Hemmer begonnen wird.

NEP(Neprilysin)-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Quinapril und Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von NEP und ACE das Risiko für ein Angioödem erhöhen kann. Die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan darf erst 36 Stunden nach Einnahme der letzten Dosis der Quinapril-Therapie begonnen werden. Eine Quinapril-Therapie darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Sacubitril/Valsartan-Dosis begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Einnahme anderer NEP-Hemmer (z. B. Racecadotril) und Quinapril kann ebenso das Risiko eines Angioödems erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Duale Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems

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) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Bei Patienten, die Accuzide und andere Wirkstoffe erhalten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, müssen Blutdruck, Nierenfunktion und die Elektrolyte engmaschig überwacht werden.

Aliskiren

Verwenden Sie Quinapril nicht zusammen mit Aliskiren bei Diabetikern oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min/1,73 m²).

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von ACE-Hemmern und HCTZ in der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

ACE-Hemmer

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädellosi-

fikation) 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 häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Hydrochlorothiazid

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Hydrochlorothiazid in der Schwangerschaft vor, insbesondere während des ersten Trimesters. Ergebnisse aus Tierstudien sind unzureichend.

Hydrochlorothiazid ist plazentagängig. Auf Grund des pharmakologischen Wirkmechanismus von Hydrochlorothiazid kann es bei Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters zu einer Störung der fetoplazentaren Perfusion und zu fetalen und neonatalen Auswirkungen wie Ikterus, Störung des Elektrolythaushalts und Thrombozytopenien kommen.

Aufgrund des Risikos eines verringerten Plasmavolumens und einer plazentaren Hypoperfusion, ohne den Krankheitsverlauf günstig zu beeinflussen, sollte Hydrochlorothiazid bei Schwangerschaftsödemen, Schwangerschaftshypertonie oder einer Präeklampsie nicht zur Anwendung kommen.

Stillzeit

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Accuzide in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, sollte Accuzide während des Stillens von Frühgeborenen sowie in den ersten Wochen nach Entbindung nicht angewendet werden, da ein mögliches Risiko von kardiovaskulären und renalen Effekten beim Säugling besteht und für eine Anwendung in der Stillzeit keine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt.

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

Die Behandlung des Bluthochdrucks mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Quinapril/HCTZ mit den folgenden Häufigkeiten beobachtet: Sehr häufig (≥ 1/10); Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10); Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100); Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000); Sehr selten (< 1/10.000); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

| Systemorganklassen | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|--|------------------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Häufig | virale Infektionen, Bronchitis, Infektion der oberen Atemwege, Pharyngitis [#] , Rhinitis [#] |
| | Gelegentlich | Harnwegsinfektion, Sinusitis |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) | Nicht bekannt | Nicht-melanozytärer Hautkrebs (Basalzellkarzinom und Plattenepithelkarzinom) [^] |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Gelegentlich | Anämie, Leukopenie, Neutropenie ^{##} , Eosinophilie [#] (insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenkrankheiten oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken) |
| | Selten | hämolytische Anämie ^{##} , Thrombozytopenie [#] |
| | Sehr selten | Agranulozytose ^{##} , Panzytopenie (insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenosen oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken) |
| Erkrankungen des Immunsystems | Selten | anaphylaktoide Reaktion [#] |
| Endokrine Erkrankungen | Nicht bekannt | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Häufig | Hyperkalämie ^{##} , Gichtanfall [#] , Hyperurikämie [#] , Hyponatriämie |
| | Gelegentlich | eingeschränkte Glukosetoleranz |
| Psychiatrische Erkrankungen | Häufig | Schlaflosigkeit [#] (z. T. durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts) |
| | Gelegentlich | Verwirrtheit [#] , Depressionen [#] , Nervosität [#] , Änderungen der Gemütslage (z. T. durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts) |
| Erkrankungen des Nervensystems | Häufig | Schwindelgefühl [#] , Kopfschmerzen [#] , Schläfrigkeit [#] , Apathie, Benommenheit (z. T. durch Wasser- und Elektrolythaushaltsstörungen) |
| | Gelegentlich | transitorische ischämische Attacke [#] , Synkope [#] , Parästhesie [#] , Geschmacksveränderungen oder vorübergehender Geschmacksverlust (z. T. durch Wasser- und Elektrolythaushaltsstörungen) [#] , Gleichgewichtsstörungen |
| Augenerkrankungen | Gelegentlich | Amblyopie [#] , verschwommenes Sehen [#] ; unter Hydrochlorothiazid kann eine Einschränkung der Bildung von Tränenflüssigkeit auftreten |
| | Nicht bekannt | Aderhauterguss, akute Myopie und Winkelblockglaukom |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Häufig | Schwindel [#] |
| | Gelegentlich | Tinnitus [#] |
| Herzerkrankungen | Sehr häufig | EKG-Veränderungen sowie Herzrhythmusstörungen (durch Hypokaliämie unter Hydrochlorothiazid) |
| | Häufig | Angina pectoris ^{##} , Tachykardie [#] , Palpitationen [#] |
| | Gelegentlich | Myokardinfarkt [#] |
| | Nicht bekannt | Arrhythmie |
| Gefäßerkrankungen | Häufig | Vasodilatation [#] |
| | Gelegentlich | Insbesondere zu Beginn der Accuzide-Therapie sowie bei Patienten mit Salz- und/ oder Flüssigkeitsmangel (z. B. bei Erbrechen/ Durchfall, Diuretika-Vorbehandlung), schwerer Hypertonie, aber auch bei Erhöhung der Dosierung von Accuzide: Hypotonie [#] mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen; unter hohen Dosen von Hydrochlorothiazid kann es infolge von Hämokonzentrationen – insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen von Venenerkrankungen – zu Thrombosen und Embolien kommen. |
| | Sehr selten | Apoplex (Einzelfallberichte für ACE-Hemmer in Zusammenhang mit einem verstärkten Blutdruckabfall) |
| | Nicht bekannt | orthostatische Hypotonie [#] |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Häufig | trockener Reizhusten, Husten [#] |
| | Gelegentlich | Atemnot [#] , trockener Hals |
| | Selten | eosinophile Pneumonie ^{##} , Obstruktion der oberen Luftwege durch Angioödem (kann tödlich sein) [#] |
| | Sehr selten | Bronchospasmus [#] , Durst, akutes Atemnotsyndrom (ARDS) (siehe Abschnitt 4.4), in Einzelfällen wurde ein plötzlich auftretendes Lungenödem mit Schocksymptomatik beschrieben; eine allergische Reaktion auf Hydrochlorothiazid wird angenommen. |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Häufig | Erbrechen [#] , Durchfall [#] , Verdauungsstörungen [#] , Oberbauchbeschwerden, Bauchschmerzen [#] , Übelkeit [#] |
| | Gelegentlich | Blähungen [#] , Mundtrockenheit [#] , Verstopfung, Appetitlosigkeit |
| | Selten | Glossitis, Pankreatitis [#] |
| | Sehr selten | (Sub-)Ileus [#] , Angioödem des Darms |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Gelegentlich | akute Cholezystitis (insbesondere bei vorbestehender Cholelithiasis) |
| | Selten | Hepatitis (unter ACE-Hemmer-Therapie) [#] |
| | Sehr selten | cholestatischer Ikterus [#] , Leberfunktionsstörungen (unter ACE-Hemmer-Therapie) |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | Siehe Abschnitte 4.3 und 4.6 | |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklassen | Häufigkeit | Nebenwirkungen |
|---|---------------|--|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Gelegentlich | allergische Hautreaktionen wie Exanthem [#] , Urtikaria [#] , Pruritus [#] sowie toxische epidermale Nekrolyse oder ein Angioödem ^{##} mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/ oder Extremitäten (sehr selten mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/ oder Zunge [s. Abschnitt 4.9]), Alopezie [#] , Photosensibilität [#] , Hyperhidrose ^{##} |
| | Selten | Störungen der Haut können verbunden sein mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgien, Arthralgien, Arthritis), Entzündungen der Gefäße (Vaskulitis), psoriasiforme Dermatitis [#] , Erythema multiforme [#] , Stevens-Johnson-Syndrom [#] , exfoliative Dermatitis [#] , Pemphigus [#] |
| | Sehr selten | Flush, Diaphoresis, Onycholyse, Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik, kutaner Lupus erythematodes (unter Hydrochlorothiazid); bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss die Therapie mit Accuzide abgebrochen werden. Hinweis: Es besteht eine erhöhte Gefahr der Ausbildung eines Angioödems bei schwarzhäutigen Patienten. In Einzelfällen können die genannten Hautveränderungen mit Eosinophilie, Leukozytose und/ oder erhöhten ANA-Titern, erhöhter BSG einhergehen. |
| | Nicht bekannt | Purpura, Psoriasis, Psoriasis-Schübe |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Häufig | Rückenschmerzen [#] , Muskelschmerzen [#] |
| | Gelegentlich | Arthralgien [#] , Muskelkrämpfe, Schwäche der Skelettmuskulatur, Paresen (infolge Hypokaliämie) |
| | Nicht bekannt | systemischer Lupus erythematodes |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Häufig | Es können Nierenfunktionsstörungen auftreten oder verstärkt werden [#] |
| | Gelegentlich | Proteinurie, teilweise mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion |
| | Sehr selten | akutes Nierenversagen, abakterielle interstitielle Nephritis mit konsekutivem akuten Nierenversagen (unter Hydrochlorothiazid) |
| | Nicht bekannt | tubulo-interstitielle Nephritis |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Gelegentlich | erektiler Dysfunktion [#] |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig | Müdigkeit [#] , Schwäche [#] (z. T. durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts), Schmerzen im Brustbereich [#] |
| | Gelegentlich | generalisierte Ödeme ^{##} , Fieber [#] , periphere Ödeme [#] |
| | Nicht bekannt | Serositis |
| Untersuchungen | Häufig | Anstieg der Serumkonzentrationen von Harnstoff ^{##} und Kreatinin [#] (insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen), Abfall von Hämoglobin, Hämatokrit [#] , Leukozyten- oder Thrombozytenzahl; Abfall der Natriumkonzentration im Serum (insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen); der Bestandteil Hydrochlorothiazid kann Hypokaliämie, Hypochlorämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Glukosurie und metabolische Alkalose hervorrufen. |
| | Sehr selten | In Einzelfällen kann es zu einer Erhöhung der Bilirubin- und Leberenzymkonzentrationen [#] kommen; in Einzelfällen wurde Hämolyse/ hämolytische Anämie, auch im Zusammenhang mit G-6-PDH-Mangel berichtet, ohne dass ein ursächlicher Zusammenhang mit dem ACE-Hemmer gesichert werden konnte; Erhöhungen von Blutzucker, Cholesterin [#] , Triglyceriden [#] , Harnsäure, Amylase im Serum wurden beobachtet; bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde ein Serumkaliumanstieg beobachtet; im Urin kann eine vermehrte Eiweißausscheidung auftreten. |
| | Nicht bekannt | antinukleäre Antikörper erhöht [#] , Blutkörperchengeschwindigkeit erhöht |

* Derartige Anstiege erscheinen mit größerer Wahrscheinlichkeit bei Patienten, die eine Begleittherapie mit Diuretika erhalten als bei Patienten unter einer Monotherapie mit Quinapril und gehen bei fortgeführter Therapie oft wieder zurück.
 ^ Nicht-melanozytärer Hautkrebs: Auf der Grundlage der vorliegenden Daten aus epidemiologischen Studien wurde ein kumulativer dosisabhängiger Zusammenhang zwischen HCTZ und NMSC festgestellt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).
 # Nebenwirkungen, die mit dem Bestandteil Quinapril in Verbindung gebracht werden, Häufigkeiten bei der Einnahme von Quinapril/HCTZ.
 ## Nebenwirkungen, die mit dem Bestandteil Quinapril in Verbindung gebracht werden, Häufigkeiten bei der Einnahme von Quinapril. Nebenwirkungen, die nicht mit den Bestandteilen Quinapril/HCTZ in Verbindung gebracht werden.
 ∞ Bei Patienten mit einem kongenitalen G-6-PDH-Mangel wurden einzelne Fälle von hämolytischer Anämie[#] berichtet.

Ergebnisse von klinischen Labortests

Serumelektrolyte: siehe Abschnitt 4.4.

Serumharnsäure, Glucose, Magnesium, Funktionstests der Nebenschilddrüse und Calcium: siehe Abschnitt 4.4.

Hämatologietest: siehe Abschnitt 4.4.

Anmerkungen:

Die oben genannten Laborparameter sollten vor und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung mit Accuzide überwacht werden. Insbesondere bei Beginn der Behandlung und bei Risikopatienten

(Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenosen, Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid, Digitalisglykosiden, Glucocorticoiden, Laxanzien, älteren Patienten) sollten Serumelektrolyte, Serumkreatinin, Blutzucker und Blutbild genau überwacht werden.

Wenn Symptome wie Fieber, geschwollene Lymphknoten und/ oder Entzündungen im Hals während der Therapie mit Accuzide auftreten, muss die Leukozytenzahl unverzüglich untersucht werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für die Kombination von Quinapril/HCTZ gibt es keine spezifischen Daten zu Überdosierungen und deren Behandlung beim Menschen.

Symptome bei Überdosierung bzw. Intoxikation

In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung sind folgende Symptome möglich: anhaltende Diurese, Elektrolytstörungen, schwere Hypotonie, Bewusstseinsstörungen (bis zum Koma), Krämpfe, Paresen, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie, Kreislaufschock, Nierenversagen, paralytischer Ileus.

Therapie von Intoxikationen

a) Bei einem lebensbedrohlichen **Angio-ödem** mit Zungen-, Glottis- und/ oder Kehlkopfbeteiligung werden folgende Notfallmaßnahmen empfohlen:

Sofortige subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 mg Epinephrin (z. B. 0,3 bis 0,5 ml einer 1:1.000-Lösung) bzw. **langsame** intravenöse Gabe von 0,1 mg Epinephrin (Verdünnungsanweisung beachten!) unter EKG- und Blutdruckkontrolle, im Anschluss daran systemische Glukokortikoidgabe.

Ferner wird die intravenöse Gabe von Antihistaminika und H₂-Rezeptor-Antagonisten empfohlen.

Zusätzlich zur Epinephrin-Anwendung kann mit bekanntem C₁-Inaktivator-Mangel die Gabe von C₁-Inaktivator erwogen werden.

b) Bei Überdosierung bzw. Intoxikation richten sich die Therapiemaßnahmen nach Art und Zeitpunkt der Verabreichung sowie nach Art und Schwere der Symptome. Neben allgemeinen Maßnahmen, die der Elimination von Accuzide dienen (z. B. Magenspülung, Verabreichung von Adsorbentien und Natriumsulfat innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme von Accuzide), müssen unter intensivmedizinischen Bedingungen die Vitalparameter überwacht bzw. korrigiert werden. Quinapril und Hydrochlorothiazid sind nicht quantitativ dialysierbar.

Bei Hypotonie sollte zunächst eine Kochsalz- und Volumensubstitution erfolgen, bei Nichtansprechen sollten dann zusätzlich Katecholamine intravenös gegeben werden. Eine Therapie mit Angiotensin II kann erwogen werden.

Bei therapierefraktärer Bradykardie sollte eine Schrittmachertherapie durchgeführt werden.

Kontrollen des Wasser-, Elektrolyt- und des Säure-Basen-Haushalts sowie des Blutzuckers und der harnpflichtigen Substanzen müssen engmaschig durchgeführt werden. Bei Hypokaliämie ist eine Kaliumsubstitution erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kombination von Angiotensin-Converting-Enzym-

Hemmer und Thiaziddiuretikum, ATC-Code: C09BA06

Accuzide hat sowohl antihypertensive als auch diuretische Wirkung.

Quinapril und Hydrochlorothiazid werden allein und in Kombination zur Hochdruckbehandlung eingesetzt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen beider Komponenten sind etwa additiv, Quinapril kann den mit Hydrochlorothiazid einhergehenden Kaliumverlust abschwächen.

Wirkungsmechanismus

Quinapril

Quinapril wird in der Leber zu Quinaprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) ist. Das Angiotensin-Converting-Enzym ist eine Peptidyl-dipeptidase, welche die Umwandlung von Angiotensin I zu der vasokonstriktorisch wirksamen Substanz Angiotensin II bewirkt. Eine Hemmung von ACE führt zu einer verminderten Bildung des vasokonstriktorisch wirksamen Angiotensins II in Gewebe und Plasma, wodurch es zur Abnahme der Aldosteronsekretion und somit zu einem Anstieg der Serumkaliumkonzentration kommen kann. Aus dem Fortfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninsekretion resultiert eine Erhöhung der Plasmapreninaktivität.

Da ACE auch Bradykinin, ein vasodepressorisches Peptid, abbaut, resultiert aus der Hemmung von ACE eine erhöhte Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und somit eine Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus an der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer beteiligt und für bestimmte Nebenwirkungen mitverantwortlich ist.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid ist ein Benzothiadiazin. Thiazide wirken direkt an den Nieren, indem sie die Natriumchlorid- und die damit verbundene Wasserausscheidung vermehren. Ihr klinisch relevanter Hauptangriffsort ist der frühdistale Tubulus. Dort hemmen sie den elektroneutralen NaCl-Cotransport in der luminalen Zellmembran. Kalium und Magnesium werden vermehrt, Calcium vermindert ausgeschieden. Hydrochlorothiazid bewirkt eine geringe Hydrogencarbonatausscheidung, und die Chloridausscheidung überschreitet die Ausscheidung des Natriums. Unter Hydrochlorothiazid kann sich eine metabolische Alkalose entwickeln. Hydrochlorothiazid wird aktiv im proximalen Tubulus sezerniert. Die diuretische Wirkung bleibt bei metabolischer Azidose oder metabolischer Alkalose erhalten.

Als Mechanismen der antihypertensiven Wirkung von Hydrochlorothiazid werden ein veränderter Natriumhaushalt, eine Reduktion des extrazellulären Wasser- und Plasmavolumens, eine Änderung des renalen Gefäßwiderstands sowie eine reduzierte Ansprechbarkeit auf Norepinephrin und Angiotensin II diskutiert.

Pharmakodynamik

Quinapril

Quinapril führt bei Patienten mit Hypertonie zu einer Senkung des Blutdrucks im Liegen

und im Stehen, ohne dass die Herzfrequenz kompensatorisch ansteigt.

Bei hämodynamischen Untersuchungen bewirkte Quinapril eine deutliche Verringerung des peripheren arteriellen Widerstands. In der Regel kam es zu keinen klinisch relevanten Veränderungen von renalem Plasmafluss und glomerulärer Filtrationsrate.

Bei den meisten Patienten zeigte sich der Beginn der antihypertensiven Wirkung ca. 1 Stunde nach oraler Gabe von Accuzide, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach ca. 2 bis 4 Stunden erreicht. Der maximale blutdrucksenkende Effekt einer definierten Quinapril-Dosis war in der Regel nach 3 bis 4 Wochen ersichtlich.

Bei der empfohlenen täglichen Dosis bleibt die antihypertensive Wirkung auch während der Langzeittherapie erhalten. Kurzfristiges Absetzen von Accuzide führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

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).

Hydrochlorothiazid

Die Elektrolyt- und Wasserausscheidung von Hydrochlorothiazid setzt nach 2 Stunden ein, erreicht ein Wirkungsmaximum nach 3 bis 6 Stunden und hält 6 bis 12 Stunden an.

Die antihypertensive Wirkung tritt erst nach 3 bis 4 Tagen ein und kann bis zu 1 Woche nach Therapieende anhalten.

Nicht-melanozytärer Hautkrebs

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Quinapril

Nach oraler Gabe von Quinapril werden maximale Quinapril-Konzentrationen innerhalb von 1 Stunde beobachtet. Die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Resorption von Quinapril. Nach der Resorption wird Quinapril rasch und nahezu vollständig zum eigentlich aktiven Hauptmetaboliten Quinaprilat metabolisiert. Daneben entstehen einige weitere, mengenmäßig unbedeutende und pharmakologisch inaktive Metaboliten. Maximale Plasmaspiegel von Quinaprilat, dem wirksamen Metaboliten, werden ca. 2 bis 3 Stunden nach oraler Gabe von Quinapril beobachtet. Die Proteinbindung von Quinapril und Quinaprilat beträgt ca. 97%. Ca. 60% einer Quinapril-Dosis werden renal, 40% fäkal eliminiert. Quinaprilat wird vornehmlich über die Nieren ausgeschieden; die effektive Kumulationshalbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden, die Dissoziationshalbwertszeit vom ACE ca. 26 Stunden. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden bis zu einer Kreatinin-Clearance von 60 ml/min normale Quinapril- und Quinaprilat-Plasmaspiegel-Verläufe gemessen. Bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 60 ml/min steigen die Quinaprilat-Spiegel an, die Zeit bis zum Auftreten des Plasmaspiegelmaximums ist verlängert, die Eliminationshalbwertszeit ist ebenfalls verlängert.

Pharmakokinetikstudien an Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen, die chronisch hämodialysiert waren oder mit ambulanter Peritonealdialyse behandelt wurden, zeigten, dass Dialyse nur einen geringen Einfluss auf die Elimination von Quinapril und Quinaprilat hat.

Die Elimination von Quinaprilat ist ebenfalls bei älteren Patienten (> 65 Jahre) und bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verlangsamt, die Verlangsamung korreliert mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, die oft bei älteren Patienten vorliegt. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 30 bis 60 ml/min) und älteren Patienten kann es demzufolge erforderlich sein, die Quinapril-Dosis zu reduzieren. Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden erniedrigte Plasmaspiegel von Quinaprilat gemessen, was auf eine verminderte Metabolisierung von Quinapril bei der Leberpassage zurückzuführen ist.

Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid wird nach oraler Gabe zu 60 bis 80% resorbiert. Plasmaspitzenkonzentrationen von Hydrochlorothiazid von 70 ng/ml wurden 1,5 bis 4 Stunden nach oraler Gabe von 12,5 mg Hydrochlorothiazid erreicht, von 142 ng/ml 2 bis 5 Stunden nach 25 mg Hydrochlorothiazid p.o. und von 260 ng/ml 2 bis 4 Stunden nach 50 mg Hydrochlorothiazid p.o.

Hydrochlorothiazid wird zu 65% an Plasmaproteine gebunden; das relative Verteilungsvolumen beträgt 0,5 bis 1,1 l/kg.

Hydrochlorothiazid wird nahezu vollständig unverändert renal ausgeschieden ($> 95\%$), nach oraler Einzeldosis werden 50 bis 70% der Dosis innerhalb von 24 Stunden ausgeschieden, bereits nach 60 Minuten erschienen nachweisbare Mengen im Urin.

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 6 bis 8 Stunden.

Bei Niereninsuffizienz treten eine Abnahme der Ausscheidung und eine Verlängerung der Halbwertszeit ein. Die renale Clearance von Hydrochlorothiazid zeigt dabei eine enge Korrelation zur Kreatinin-Clearance.

Bei Leberzirrhose zeigte sich keine relevante Veränderung der Pharmakokinetik von Hydrochlorothiazid. Untersuchungen der Kinetik von Hydrochlorothiazid bei Patienten mit Herzinsuffizienz liegen nicht vor.

Bioverfügbarkeit

Quinapril

Basierend auf Wiederfindungsstudien im Urin beträgt das Ausmaß der Resorption von Quinapril nach oraler Gabe ca. 60%.

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

Hydrochlorothiazid

Nach oraler Applikation beträgt die Bioverfügbarkeit von Hydrochlorothiazid ca. 70%.

Gemeinsame Gabe von Quinapril und Hydrochlorothiazid

Accuzide Filmtabletten sind bioäquivalent mit der gleichzeitigen Gabe der jeweiligen Einzelsubstanzen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Quinapril

Akute Toxizität

Die LD_{50} -Werte bei oraler Verabreichung von Quinapril betragen 1.440 bis 2.150 mg/kg KG bei Mäusen und 3.541 bis 4.280 mg/kg KG bei Ratten. Nach intravenöser Gabe betragen die Werte 504 bis 523 mg/kg KG (Mäuse) und 107 bis 300 mg/kg KG (Ratten).

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität wurde an Ratten und Hunden mit Dosierungen bis zu 100 mg/kg KG über 1 Jahr untersucht. Es traten Gewichtsverluste, ein Anstieg von Serum-Harnstoff-Stickstoff, Renin und eine Abnahme der Glucosewerte ein. Die Herzgewichte waren erniedrigt, die Nieren zeigten degenerative Veränderungen sowie eine juxtaglomeruläre Hypertrophie oder Hyperplasie. Ein ähnliches Bild ergab sich bei der Untersuchung an Hunden. Auch hier wurden ein Anstieg der Plasma-Renin-Werte und eine juxtaglomeruläre Hypertrophie beobachtet. Unter der höchsten Dosierung waren bei einigen Tieren die Serum-Harnstoff-Stickstoff-Werte sowie die Leberenzymwerte erhöht.

Einige Tiere zeigten Magenerosionen; in der Gruppe mit der höchsten Dosis wurden fokale Entzündungen der Leber beobachtet. Die bei Ratten und Hunden unter sehr hohen Dosierungen beobachteten Veränderungen der Nieren sind typisch für ACE-Hemmer und scheinen nicht auf einer direkten toxischen Wirkung, sondern auf übersteigerten pharmakologischen Effekten (markante prolongierte Blutdrucksenkung, Stimulation von Renin-haltigen Zellen) zu beruhen.

Tumorerzeugendes und mutagenes Potenzial

In Studien an Ratten und Mäusen wurden unter Tagesdosierungen von 75 bzw. 100 mg/kg KG keine tumorerzeugenden Wirkungen beobachtet.

Quinapril wirkte bei einer ausreichenden Prüfung in Gen- und Chromosomenmutationsstests *in vitro* und *in vivo* nicht mutagen.

Reproduktionstoxizität

Untersuchungen haben bis zu Dosen von 300 mg/kg KG/Tag bei Ratten bzw. 1,5 mg/kg KG/Tag bei Kaninchen keine Hinweise für ein teratogenes Potenzial ergeben. Während bei der Ratte keine embryotoxischen Wirkungen beobachtet wurden, traten beim Kaninchen maternaltoxische und embryotoxische Effekte ab einer Dosis von 1 mg/kg KG/Tag auf. Bei der Verabreichung während der Fetalentwicklung und der Laktation kam es ab einer Dosis von 25 mg/kg KG/Tag bei der Ratte zu Wachstumsretardierungen der Nachkommen. Beeinträchtigungen der Fertilität

wurden weder bei den Elterntieren noch bei den Nachkommen beobachtet.

Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

In tierexperimentellen Studien zur Akuttoxizität an Mäusen war die LD₅₀ größer als 10.000 mg/kg KG bei oraler Gabe von Suspension und 884 mg/kg KG bei intravenöser Gabe. Bei Ratten war die akute LD₅₀ größer als 10.000 mg/kg KG bei oraler Gabe von Suspension und 3.130 mg/kg KG bei intraperitonealer Verabreichung der Suspension. Beim Kaninchen lag die akute LD₅₀ bei intravenöser Verabreichung bei 461 mg/kg KG, und beim Hund betrug sie etwa 1.000 mg/kg KG. Hunde tolerierten wenigstens 2.000 mg/kg KG ohne Anzeichen von Toxizität.

Subchronische und chronische Toxizität

In Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität an Ratte und Hund zeigten sich außer Veränderungen im Elektrolytgleichgewicht keine auffälligen Befunde.

Kanzerogenität

Hydrochlorothiazid wurde 2 Jahre lang männlichen und weiblichen Ratten in Konzentrationen von bis zu 2.000 ppm sowie männlichen und weiblichen Mäusen in Konzentrationen von bis zu 5.000 ppm mit dem Futter verabreicht. Bei männlichen und weiblichen Ratten sowie an weiblichen Mäusen wurde keine kanzerogene Wirkung nachgewiesen. Bei männlichen Mäusen wurde ein gesteigertes Auftreten von Leberzelltumoren beobachtet, deren Bedeutung bezüglich einer möglichen Kanzerogenität fraglich ist.

Mutagenität

Hydrochlorothiazid zeigte in einer ausreichenden *In-vitro*- und *In-vivo*-Prüfung keine relevanten mutagenen Wirkungen.

Reproduktionstoxizität

Hydrochlorothiazid passiert im Tierversuch die Plazenta. Untersuchungen an drei Tierarten (Ratte, Maus, Kaninchen) ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung. Beim Menschen liegen Erfahrungen mit der Anwendung in der Schwangerschaft für über 7.500 Mutter-Kind-Paare vor. Davon wurden 107 im 1. Trimenon exponiert. Es besteht der Verdacht, dass bei Neugeborenen eine Thrombozytopenie ausgelöst werden kann. Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushalts der Schwangeren auf den Feten sind möglich.

Hydrochlorothiazid geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Für Thiaziddiuretika ist bekannt, dass sie die Laktation hemmen können.

Toxikologische Eigenschaften der Kombination von Quinapril und Hydrochlorothiazid

Akute Toxizität

Die LD₅₀ bei oraler Gabe der Kombination Quinapril/Hydrochlorothiazid lag bei weiblichen Mäusen bei 1.073 mg/kg KG Quinapril/669 mg/kg KG Hydrochlorothiazid. Die akute Toxizität der Kombination unterscheidet sich nicht signifikant von der der Monosubstanz Quinapril.

Subchronische Toxizität

Wiederholte Verabreichung von Quinapril/Hydrochlorothiazid an Ratten und Hunde

zeigte keine anderen unerwarteten toxischen Effekte, als wenn beide Wirkstoffe einzeln gegeben worden wären. Die Häufigkeit der zu erwartenden renalen und gastrointestinalen Effekte war unter der Kombination jedoch höher als nach Quinapril allein.

Bei therapeutischer Anwendung sind diese toxischen Wirkungen der kombinierten Gabe von Quinapril und Hydrochlorothiazid nicht zu erwarten.

Kanzerogenität und Mutagenität

Studien mit der Kombination wurden nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Die Gabe der Kombination Quinapril/Hydrochlorothiazid an Ratten zwischen dem 6. und 15. Tag der Gestation rief bei 2 von 20 Tieren bei einer Dosierung von 150/93,8 mg/kg KG/Tag den Tod des Muttertiers hervor. Bei Dosen von mehr als 50/31,3 mg/kg KG/Tag war der Gewichtszuwachs des Muttertiers verringert. Das mittlere Körpergewicht bei weiblichen Rattenfeten war ab einer Dosis von 5/3,1 mg/kg KG/Tag erniedrigt. Diese Gewichtsreduktion trat ab der 10-fach höheren Dosis bei Feten beiderlei Geschlechts auf.

Bei Gabe der Kombination in Dosen von 0,05/0,03 mg/kg KG/Tag bis 0,5/0,31 mg/kg KG/Tag an Kaninchen zwischen dem 6. und 18. Tag der Gestation traten keine Todesfälle auf. Ein Gewichtsverlust der Muttertiere war aber in allen Dosierungsgruppen zu erkennen.

Untersuchungen zum Übergang in die Muttermilch und zum Plazentatransfer liegen nicht vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Candelillawachs, Crospovidon, Hyprolose, Lactose-Monohydrat, Macroglol 400, schweres basisches Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Povidon K 25, Titandioxid (E171), Eisenoxidhydrat (E172), Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus einem Polyamid/Aluminium/PVC-Komplex und einer Aluminiumfolie

Accuzide 10 mg/12,5 mg:
30 Filmtabletten N 1
100 Filmtabletten N 3
300 (10 × 30) Filmtabletten (AP)

Accuzide 20 mg/12,5 mg:
30 Filmtabletten N 1
100 Filmtabletten N 3
300 (10 × 30) Filmtabletten (AP)

Accuzide 20 mg/25 mg diuplus:
30 Filmtabletten N 1
100 Filmtabletten N 3

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Friedrichstr. 110
10117 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Accuzide 10 mg/12,5 mg:
26902.00.00
Accuzide 20 mg/12,5 mg:
26902.02.00
Accuzide 20 mg/25 mg diuplus:
26904.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Accuzide 10 mg/12,5 mg
Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Januar 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. März 2005

Accuzide 20 mg/12,5 mg
Datum der Erteilung der Zulassung:
15. Juni 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. März 2005

Accuzide 20 mg/25 mg diuplus
Datum der Erteilung der Zulassung:
25. Januar 1993
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt