



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Accupro® 5
5 mg Filmtabletten

Accupro® 10
10 mg Filmtabletten

Accupro® 20
20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Quinaprilhydrochlorid

Accupro 5:
1 Filmtablette enthält 5,416 mg Quinaprilhydrochlorid (entsprechend 5 mg Quinapril).

Accupro 10:
1 Filmtablette enthält 10,832 mg Quinaprilhydrochlorid (entsprechend 10 mg Quinapril).

Accupro 20:
1 Filmtablette enthält 21,664 mg Quinaprilhydrochlorid (entsprechend 20 mg Quinapril).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Essenzielle Hypertonie
- Herzinsuffizienz – zusätzlich zu Diuretika und insbesondere bei schwerer Herzinsuffizienz auch zu Digitalis

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Hinweis

Insbesondere bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. Erbrechen, Durchfall, Diuretikatherapie), Herzinsuffizienz, akutem Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris oder schwerer Hypertonie kann es zu Beginn der Therapie mit Accupro zu übermäßigem Blutdruckabfall kommen.

Falls möglich, sollten Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel vor Beginn der Accupro-Therapie ausgeglichen bzw. eine bestehende Diuretikatherapie reduziert oder ggf. abgesetzt werden. Bei diesen Patienten ist die Therapie unter intensiver Blutdruckkontrolle mit der geringsten Einzeldosis von 2,5 mg Quinapril morgens zu beginnen.

Nach Gabe der ersten Dosis, aber auch bei Erhöhung der Dosis von Quinapril und/oder Schleifendiuretika, sind diese Patienten mindestens 6 Stunden ärztlich zu überwachen, um eine unkontrolliert auftretende hypotone Reaktion zu vermeiden.

Bei Patienten mit maligner Hypertonie oder mit schwerer Herzinsuffizienz soll die Einstellung der Accupro-Therapie unter stationären Bedingungen erfolgen.

Ansonsten gelten, soweit nicht anders verordnet, folgende Dosierungsrichtlinien:

Essenzielle Hypertonie

Üblicherweise beträgt die Anfangsdosis 10 mg Quinapril pro Tag.

Wird mit dieser Dosis keine Blutdrucknormalisierung erreicht, kann die Dosis auf 20 mg pro Tag erhöht werden. Die Tagesdosis kann auf einmal eingenommen oder auf 2 Einzelgaben verteilt werden (morgens und abends). Eine Dosiserhöhung sollte erst nach 3 Wochen erfolgen. Die Erhaltungsdosis beträgt in der Regel 10 mg pro Tag, die Maximaldosis zweimal 20 mg pro Tag.

Herzinsuffizienz

Accupro kann als Zusatzmedikation zu einer bestehenden Therapie mit harntreibenden Mitteln (Diuretika) und Digitalis gegeben werden.

Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Quinapril morgens und abends.

Eine Dosiserhöhung darf nur schrittweise in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie erfolgen.

Die Erhaltungsdosis ist in der Regel 10 bis 20 mg Quinapril pro Tag, die Maximaldosis von zweimal 20 mg Quinapril pro Tag sollte nicht überschritten werden.

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

Die Anfangsdosis beträgt 5 mg Quinapril, die Erhaltungsdosis in der Regel 5 bis 10 mg Quinapril pro Tag.

Die Maximaldosis von 20 mg Quinapril pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Dosierung bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 10 bis 30 ml/min)

Die Anfangsdosis beträgt 2,5 mg Quinapril (entsprechend ½ Filmtablette Accupro 5), die Erhaltungsdosis in der Regel ebenfalls 2,5 mg Quinapril pro Tag (entsprechend ½ Filmtablette Accupro 5). Die tägliche Maximaldosis beträgt 5 mg Quinapril (entsprechend 1 Filmtablette Accupro 5). Der Abstand zwischen zwei Einnahmen sollte aufgrund der verlängerten Halbwertszeit mindestens 24 Stunden betragen.

Kinder und Jugendliche

Die derzeit vorliegenden Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme von Accupro kann unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen, die Tagesdosis kann auf einmal eingenommen oder auf zwei Einzelgaben verteilt werden.

Die Dauer der Anwendung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Accupro darf nicht angewendet werden:

- bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe
- bei anamnestisch bekanntem angioneurotischem Ödem oder sonstigem Angioödem (z. B. infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie)
- bei Nierenarterienstenose (beidseitig bzw. einseitig bei Einzelniere)
- bei Zustand nach Nierentransplantation

- bei hämodynamisch relevanter Aorten- oder Mitralklappenstenose bzw. hypertropher Kardiomyopathie
- bei primärem Hyperaldosteronismus
- in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Die gleichzeitige Anwendung von Accupro 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).

Während einer Therapie mit Accupro darf keine Dialyse oder Hämofiltration mit Poly(acrylonitril,natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) erfolgen, da im Rahmen einer Dialysebehandlung 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 Hypertonie bzw. Herzinsuffizienz, das kein ACE-Hemmer sein darf, umgestellt oder eine andere Dialysmembran verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Arzneimittel gegen Hypertonie bzw. Herzinsuffizienz zu ersetzen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Accupro nicht zusammen mit Poly(acrylonitril,natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“), während einer LDL-Apherese mit Dextransulfat oder während einer Desensibilisierungsbehandlung gegen Insektengifte anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Vorsichtsmaßnahmen

Da keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen, darf Accupro nicht angewendet werden bei:

- sehr schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min)
- Dialysepatienten
- primärer Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz

Accupro darf nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger

Kontrolle repräsentativer klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden bei:

- schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance: 10 bis 30 ml/min)
- klinisch relevanter Proteinurie (> 1 g/Tag)
- klinisch relevanten Elektrolytstörungen
- Vorliegen einer gestörten 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 oder Lithium

Hinweise (siehe Abschnitt 4.2)

Vor Anwendung von Accupro muss die Nierenfunktion überprüft worden sein.

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

- Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel
- Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
- Patienten mit Hypertonie
- Patienten > 65 Jahre
- Patienten mit Herzinsuffizienz (kardiogener Schock)

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.

Symptomatische Hypotonie

Das Auftreten einer symptomatischen Hypotonie wird bei Patienten mit einer unkomplizierten Hypertonie selten beobachtet. Bei mit Quinapril behandelten Hypertonikern ist das Auftreten einer Hypotonie eher wahrscheinlich, wenn ein Volumenmangel vorliegt, beispielsweise infolge einer vorausgegangenen diuretischen Behandlung, salz- armer Ernährung, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen, oder wenn der Patient an einer schwerwiegenden reninabhängigen Hypertonie leidet (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Auftreten einer 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 niedrigere Dosen

von Accupro oder von jeder begleitenden diuretischen Therapie in Betracht gezogen werden, wenn dieses Ereignis auftritt.

Bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die eine Gefährdung für einen übermäßigen Blutdruckabfall aufweisen, sollte eine Therapie mit Quinapril unter engmaschiger ärztlicher Überwachung eingeleitet werden. Patienten sollten in den ersten 2 Wochen der Behandlung und bei Erhöhung der Dosis genau beobachtet werden.

Ähnliches gilt auch für Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen oder zerebrovaskulären Krankheiten, bei denen ein starker Blutdruckabfall zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können Veränderungen der Nierenfunktion bei empfindlichen Personen erwartet werden. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen könnte, könnte die Therapie mit Quinapril zur Oligurie und/oder progressiven Azotämie sowie selten zu akutem Nierenversagen und/oder Tod führen.

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

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.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten mit oder ohne Allergie oder Bronchialasthma in der Anamnese können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wie z. B. Purpura, Lichtempfindlichkeit, Urtikaria, nekrotisierende Angiitis, Atemnot einschließlich Pneumonitis und Lungenödem, anaphylaktische Reaktionen.

Angioneurotische Ödeme

Im Kopfbereich:

Bei Patienten unter ACE-Hemmer-Therapie wurden angioneurotische Ödeme beobachtet,

bei Quinapril mit einer Häufigkeit von 0,1 %. Bei Auftreten eines pfeifenden Atemgeräusches oder wenn sich ein angioneurotisches Ödem 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 angioneurotisches Ödem 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. Diese sollten unter anderem auch die subkutane Gabe von 0,3 bis 0,5 ml Adrenalin(Epinephrin)-Lösung 1 : 1.000 einschließen.

Patienten, die zu therapeutischen Zwecken gleichzeitig einen mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Hemmer (z. B. Temsirolimus) oder DPP-4(Dipeptidyl-Peptidase-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.

Im Intestinum:

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

Bei Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem, das nicht infolge einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer auftrat, kann unter einer ACE-Hemmer-Therapie das Risiko, ein Angioödem zu entwickeln, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.3).

Ethnische Unterschiede

Es wurde beobachtet, dass unter einer ACE-Hemmer-Therapie bei schwarzen Patienten Angioödem häufiger auftreten als bei anderen Patienten. In klinischen Studien wurde weiterhin beobachtet, dass der Einfluss auf den Blutdruck bei schwarzen Patienten weniger ausgeprägt ist als bei anderen Patienten.

Neutropenie/Agranulozytose

Bei Patienten mit Hypertonie kam es unter einer ACE-Hemmer-Therapie selten zu Agranulozytose und Knochenmarkdepression. Diese trat jedoch häufiger bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf und

besonders bei gleichzeitig bestehender Kollagenose.

Während der Therapie mit Quinapril kam es selten zu einer Agranulozytose. Bei Patienten mit Kollagenosen und/oder Nierenerkrankungen sollte daher eine Kontrolle des weißen Blutbilds erwogen werden.

Hyperkaliämie

Unter der Therapie mit Quinapril alleine können die Kaliumspiegel erhöht sein. Wegen der Möglichkeit einer weiteren Erhöhung des Kaliumspiegels sollte eine Begleittherapie mit kaliumsparenden Diuretika oder anderen Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen, vorsichtig begonnen und der Kaliumspiegel engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Gabe kann Quinapril daher eine durch Thiaziddiuretika bewirkte Hypokaliämie abschwächen.

Veränderung von Leberwerten

In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt und zu einer fulminanten Lebernekrose fortschreitet (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang). Patienten, bei denen es unter der Behandlung mit einem ACE-Hemmer zu einem Ikterus oder einem deutlichen Anstieg der Leberenzymwerte kommt, müssen Quinapril absetzen und eine angemessene medizinische Nachsorge erhalten.

Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern können ACE-Hemmer die Insulinsensitivität erhöhen. Bei mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelten Patienten wurden sie mit dem Auftreten von Hypoglykämie in Verbindung gebracht. Während des 1. Behandlungsmonats mit einem ACE-Hemmer sollte daher der Blutzuckerspiegel engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Operationen/Anästhesie

Quinapril kann bei größeren chirurgischen Eingriffen oder während einer Anästhesie mit Hypotonie-induzierenden Substanzen die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Freisetzung von Renin blockieren. Falls eine Hypotonie auftritt, die auf diesen Mechanismus zurückgeführt wird, kann sie durch Volumenexpansion behoben werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen zwischen Accupro oder anderen ACE-Hemmern sind

beschrieben worden bei gleichzeitiger Anwendung von:

- Kochsalz: Abschwächung der blutdrucksenkenden Wirkung von Accupro
- Antihypertensiva: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts von Accupro, insbesondere durch Diuretika
- Analgetika, nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR einschließlich COX[Cyclooxygenase]-2-Hemmer): Die Therapie mit NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) kann die antihypertensive Wirkung eines ACE-Hemmers abschwächen. NSAR (einschließlich COX-2-Hemmer) und ACE-Hemmer wirken bezüglich des Anstiegs von Serumkalium additiv und können zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Diese ist gewöhnlich reversibel. Selten kann es auch zu akutem Nierenversagen kommen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, bei älteren Patienten oder Patienten mit verringertem Flüssigkeitsvolumen, einschließlich jenen, die mit Diuretika therapiert werden.
- Diuretika: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts von Accupro (Reduktion der Initialdosis von Accupro und Überwachung des Patienten für bis zu 2 Stunden nach der 1. Accupro-Dosis)
- Lithium: Erhöhung der Serumlithiumkonzentration (regelmäßige Kontrolle!), somit Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung von Lithium
- Alkohol: verstärkte Alkoholwirkung, vermehrte (orthostatische) Hypotonie
- Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemischen Kortikoiden, Procainamid: Abnahme der Leukozytenzahl im Blut (Leukopenie)
- Anästhetika: verstärkter Blutdruckabfall (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Accupro)
- orale Antidiabetika (z. B. Sulfonylharnstoffe/Biguanide), Insulin: Verstärkung des blutzuckersenkenden Effekts durch Accupro (regelmäßige Kontrolle!)
- Neuroleptika, Imipramin: Verstärkung des blutdrucksenkenden Effekts von Accupro
- Tetracyclinen und anderen Wirkstoffe, die mit Magnesium reagieren: verminderte Resorption
- Goldpräparaten: selten traten nitritoide Reaktionen bei gleichzeitiger Therapie mit Goldinjektionslösungen und ACE-Inhibitoren auf.
- Barbituraten: vermehrte orthostatische Hypotonie
- Narkotika: verstärkter Blutdruckabfall (Information des Anästhesisten über die Therapie mit Accupro), vermehrte orthostatische Hypotonie
- Antazida: vermindern evtl. die Bioverfügbarkeit von Quinapril

Arzneimittel, die das Serumkalium erhöhen

Die gleichzeitige Behandlung mit kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Amilorid, Triamteren), Kaliumsalzen oder Arzneimitteln, die den Serumkaliumspiegel erhöhen, sollte mit Vorsicht erfolgen: verstärkte Zunahme der Serumkaliumkonzentration (regelmäßige Kontrolle!, siehe Abschnitt 4.4). Bei älteren Patienten oder bei

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde die gleichzeitige Einnahme von ACE-Inhibitoren mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim mit schwerer Hyperkaliämie in Verbindung gebracht. Es wird angenommen, dass dies auf Trimethoprim zurückzuführen ist. Quinapril oder Trimethoprim enthaltende Produkte sollen daher mit Vorsicht zusammen verabreicht werden und es sollte eine regelmäßige Kontrolle des Serumkaliumspiegels erfolgen.

Duale 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) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Bei Patienten, die Quinapril und andere Wirkstoffe erhalten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, müssen Blutdruck, Nierenfunktion und die Elektrolyte engmaschig überwacht werden.

mTOR- oder DPP-4-Hemmer

Patienten, die zu therapeutischen Zwecken gleichzeitig einen mTOR-Hemmer (z. B. Temsirolimus) 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.

Aliskiren

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) 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 Abschnitt 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Einige wenige pharmakokinetische Daten zeigen, dass sehr geringe Konzentrationen von Accupro in der Muttermilch erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2). Auch wenn diese Konzentrationen als klinisch nicht relevant erscheinen, sollte Accupro 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 diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Therapie mit Accupro oder anderen ACE-Hemmern beobachtet:

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schmerzen im Brustkorb, Erschöpfung, Schwächegefühl

Gelegentlich: Fieber, generalisierte oder periphere Ödeme

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: anaphylaktoide Reaktionen

Herzkrankungen

Gelegentlich: Angina pectoris, Palpitationen, Tachykardie, Ödeme, Myokardinfarkt

Sehr selten: Herzrhythmusstörungen, zerebraler Insult

Gefäßerkrankungen

Häufig: Insbesondere zu Beginn der Accupro-Therapie sowie bei Patienten mit Salz- und/oder Flüssigkeitsmangel (z. B. bei Erbrechen, Durchfall, Diuretikavorbehandlung), Herzinsuffizienz oder schwerer Hypertonie, aber auch bei Erhöhung der Dosis von Accupro und/oder Diuretika kann eine übermäßige Blutdrucksenkung (Hypotonie, orthostatische Hypotonie) mit Symptomen wie Schwindel, Schwächegefühl, Sehstörungen, gelegentlich auch mit Bewusstseinsverlust (Synkope) auftreten.

Gelegentlich: Vasodilatation, TIA

Nicht bekannt: orthostatische Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, (Ober-)Bauchschmerzen, Dyspepsie, Pharyngitis, Verdauungsstörungen

Gelegentlich: Mundtrockenheit, trockener Hals, Blähungen, Pankreatitis (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang), Verstopfung, Appetitlosigkeit

Selten: Geschmacksveränderungen, Glossitis

Sehr selten: Ileus, intestinale Angioödeme

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Nicht bekannt: Neutropenie, Agranulozytose, hämolytische Anämie

Psychiatrische Erkrankungen/Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Benommenheit, Erschöpfung, Schlaflosigkeit, Parästhesien, Müdigkeit, Schwindel

Gelegentlich: Depressionen, Nervosität, Somnolenz, Schlafstörungen, Kribbeln, Gleichgewichtsstörungen, Verwirrtheit, vorübergehender Geschmacksverlust

Selten: Synkope

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: allergische Hautreaktionen wie Exanthem

Gelegentlich: Alopezie, vermehrte Schweißbildung, Pemphigus, Pruritus, Hautausschlag, angioneurotisches Ödem mit Beteiligung von Lippen, Gesicht und/oder Extremitäten (sehr selten mit Beteiligung von Kehlkopf, Rachen und/oder Zunge [siehe Notfallmaßnahmen]), Urtikaria, Photosensibilität

Selten: Erythema multiforme

Sehr selten: schwerwiegende Hautreaktionen wie psoriasiforme Hautveränderungen, Flush, Diaphoresis, Onycholyse, Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik

Nicht bekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, epidermale Nekrolyse

Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Hautreaktion muss sofort der behandelnde Arzt aufgesucht und ggf. die Therapie mit Accupro abgebrochen werden.

Hinweis: Es besteht eine erhöhte Gefahr der Ausbildung eines angioneurotischen Ödems bei schwarzhäutigen Patienten.

Hautveränderungen können mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgien, Arthralgien, Arthritis), Gefäßentzündungen (Vaskulitiden), Entzündungen seröser Häute und bestimmten Laborwertveränderungen (Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhte ANA-Titer, erhöhte BSG) einhergehen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Nierenfunktionsstörungen

Gelegentlich: Harnwegsinfektionen, Proteinurie (teilweise mit gleichzeitiger Verschlechterung der Nierenfunktion)

Sehr selten: akutes Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz

Selten: erektile Dysfunktion

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Amblyopie

Sehr selten: verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Tinnitus, Vertigo

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Rückenschmerzen, Myalgien

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten, trockener Reizhusten, Atemnot, Rhinitis

Gelegentlich: Sinusitis, obere Atemwegsinfektionen, Bronchitis, eosinophile Pneumonie

Selten: Durst

Nicht bekannt: Bronchospasmus

In Einzelfällen kam es bei angioneurotischen Ödemen der oberen Atemwege zur Verlegung der Atemwege mit tödlichem Ausgang.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Hepatitis

Sehr selten: cholestatischer Ikterus oder Leberfunktionsstörungen (Bei Auftreten von Ikterus oder bei einem deutlichen Anstieg der Leberenzyme ist die Therapie mit dem ACE-Hemmer abzubrechen.)

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Siehe Abschnitte 4.3 und 4.6

Untersuchungen

Häufig: Abfall von Hämoglobinkonzentration, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl sowie, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Anstieg der Serumkonzentrationen von Harnstoff oder Kreatinin (bei Begleittherapie mit Diuretika häufiger als unter Monotherapie mit Quinapril; häufig reversibel bei fortgesetzter Therapie), Kalium, Abfall der Natriumkonzentration im Serum

Gelegentlich: Insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Kollagenosen oder gleichzeitiger Therapie mit Allopurinol, Procainamid oder bestimmten Arzneimitteln, die die Abwehrreaktionen unterdrücken, kann es zu Anämie, Eosinophilie, selten sogar zu Panzytopenie kommen.

Sehr selten: Hämolyse, Erhöhung der Bilirubin- und Leberenzymkonzentrationen

Nicht bekannt: hämolytische Anämie im Zusammenhang mit G-6-PDH-Mangel

Bei Patienten mit Diabetes mellitus wurde ein Anstieg des Serumkaliums beobachtet. Im Urin kann eine vermehrte Eiweißausscheidung auftreten.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyperkaliämie

Hinweise

Die oben genannten Laborwerte sollen vor und regelmäßig während der Behandlung mit Accupro kontrolliert werden. Insbesondere zu Behandlungsbeginn und bei Risikopatienten (Patienten mit Niereninsuffizienz, Kollagenosen, Behandlung mit Immunsuppressiva, Zytostatika, Allopurinol, Procainamid, Digitalisglykosiden, Glukokortikoiden, Laxanzien, ältere Patienten) sind engmaschige Kontrollen der Serumelektrolyt- und Serumkreatininkonzentrationen sowie des Blutbilds angezeigt.

Sollten im Verlauf einer Accupro-Therapie Symptome wie Fieber, Lymphknotenschwell-

lungen und/oder Halsentzündungen auftreten, muss umgehend das weiße Blutbild untersucht werden.

Bei anderen ACE-Hemmern wurden Vaskulitis und Gynäkomastie beobachtet und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich hierbei um Gruppeneffekte handelt.

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

Die orale LD₅₀ von Quinapril bei Mäusen und Ratten reicht von 1.440 bis zu 4.280 mg/kg.

Zur Behandlung einer Überdosierung mit Quinapril liegen keine spezifischen Informationen vor. Die am wahrscheinlichsten zu erwartenden klinischen Manifestationen sind die Symptome einer schweren Hypotonie, die üblicherweise mit einer intravenösen Volumensubstitution behandelt werden.

Die Behandlung ist entsprechend der gängigen medizinischen Vorgehensweise symptomatisch und unterstützend.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, ATC-Code: C09AA06

Quinapril wird in der Leber zu Quinaprilat hydrolysiert, welches ein Hemmstoff des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE) ist. Das ACE 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 Angiotensin 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 Plasmareninaktivität.

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.

Ferner konnte klinisch gezeigt werden, dass Quinapril die Acetylcholin-induzierte Vaskokonstriktion vermindert, ein Zeichen für eine Verbesserung der endothelialen Dysfunktion.

Ein weiterer Effekt mit bisher unklarem Mechanismus ist die Erhöhung der Insulinsensitivität.

Pharmakodynamik

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 bewirkt 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, die maximale Wirkung wurde in der Regel nach 2 bis 4 Stunden erreicht.

Der maximal 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 Quinapril führt zu keinem schnellen, übermäßigen Blutdruckanstieg (Rebound).

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten hämodynamische Untersuchungen, dass Quinapril eine Abnahme des peripheren systemischen Widerstands und eine Erhöhung der venösen Kapazität bewirkte. Daraus resultierte eine Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens (Abnahme der ventrikulären Füllungsdrücke). Ferner wurde eine Zunahme von Herzminutenvolumen, Schlagarbeitsindex und Belastungskapazität unter der Behandlung von Quinapril beobachtet.

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 pharma-

kodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

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

In der „ALTITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besonders schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten klinischen Studie über 8 Wochen (doppelblind für 2 Wochen mit anschließender Verlängerungsphase über 6 Wochen) mit Zieldosen von 2,5, 5, 10 und 20 mg Quinapril bei 112 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie oder hochnormalem Blutdruck konnte das primäre Studienziel (Verringerung des diastolischen Blutdrucks nach 2 Wochen) nicht erreicht werden. Beim systolischen Blutdruck (sekundäres Studienziel der Wirksamkeit) zeigte sich nur in Woche 2 für die untersuchten Dosen eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Linearität und bei der Dosierung von 20 mg Quinapril einmal täglich ein signifikanter Unterschied gegenüber der Placebo-Gruppe.

Langzeitauswirkungen von Quinapril auf das Wachstum, die Pubertät und die allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik

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 Plasmahalbwertszeit 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-Plasma-

spiegel-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 peritonealer Dialyse 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) bzw. stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance: 10 bis 30 ml/min) sowie älteren Patienten kann es demzufolge erforderlich sein, die Quinapril-Dosis zu reduzieren.

Bioverfügbarkeit

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

Stillzeit

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 µg/l). Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind ungefähr 1,6 % der der Mutter verabreichten Quinapril-Dosis aufnehmen würde.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Quinapril wurde in einer Einzeldosisstudie (0,2 mg/kg KG) bei 24 Kindern im Alter von 2,5 Monaten bis 6,8 Jahren sowie in einer Studie mit Mehrfachgabe (0,016 bis 0,468 mg/kg KG) bei 38 Kindern im Alter von 5 bis 16 Jahren mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 66 (Schulkinder) bzw. 98 kg (Heranwachsende) untersucht. Wie auch bei Erwachsenen wurde Quinapril schnell in Quinaprilat umgewandelt. Die Konzentration von Quinaprilat erreichte im Allgemeinen 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung ihren Höhepunkt und nahm dann wieder mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 2,3 Stunden ab. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Exposition nach einer Einzeldosis von 0,2 mg/kg KG vergleichbar mit der von Erwachsenen nach einer Einzeldosis von 10 mg. In der Studie bei Kindern im Schulalter und Jugendlichen mit Mehrfachgabe konnte man beobachten, dass sich die AUC- und C_{max}-Werte von Quinaprilat mit zunehmender Quinapril-Dosis (Basis: mg/kg KG) linear erhöhten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD₅₀-Werte bei oraler Verabreichung von Quinapril betrugen 1.440 bis 2.150 mg/kg bei Mäusen und 3.541 bis 4.280 mg/kg bei

Ratten. Nach intravenöser Gabe betrugen die Werte 504 bis 523 mg/kg (Mäuse) und 107 bis 300 mg/kg (Ratten).

Chronische Toxizität

Die chronische Toxizität wurde an Ratten und Hunden mit Dosen bis zu 100 mg/kg über 1 Jahr untersucht. Es traten Gewichtsverluste, ein Anstieg von Serumharnstoffstickstoff, 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 Plasmareninwerte und eine juxtaglomeruläre Hypertrophie beobachtet. Unter der höchsten Dosis waren bei einigen Tieren die Serumharnstoffstickstoffwerte sowie die Leberenzymwerte erhöht.

Einige Tiere zeigten Magenerosionen, in der Gruppe mit der Höchstdosis wurden fokale Entzündungen der Leber beobachtet. Die bei Ratten und Hunden unter sehr hohen Dosen 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 Tagesdosen von 75 bzw. 100 mg/kg keine tumorerzeugenden Wirkungen beobachtet. Quinapril wurde ausreichend auf Mutagenität untersucht. Es ergaben sich keine relevanten Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. Im Ames-Test mit oder ohne metabolische Aktivierung zeigte auch Quinaprilat keine mutagenen Eigenschaften. Quinapril wirkte bei einer ausreichenden Prüfung in Gen- und Chromosomenmutationstests *in vitro* und *in vivo* nicht mutagen.

Reproduktionstoxizität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Candelillawachs, Crospovidon, Gelatine, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 400, schweres, basisches Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Accupro 5:

30 Filmtabletten **N 1**

100 Filmtabletten **N 3**

Accupro 10:

30 Filmtabletten **N 1**

100 Filmtabletten **N 3**

Accupro 20:

30 Filmtabletten **N 1**

100 Filmtabletten **N 3**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Accupro 5: 17443.00.00

Accupro 10: 17443.01.00

Accupro 20: 17443.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
24. Januar 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
29. Juli 2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2015

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt