

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Accupro<sup>®</sup> 5 mg Filmtabletten  
Accupro<sup>®</sup> 10 mg Filmtabletten  
Accupro<sup>®</sup> 20 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### *Accupro 5 mg Filmtabletten*

1 Filmtablette enthält 5 mg Quinapril (als Hydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 38 mg Lactose.

#### *Accupro 10 mg Filmtabletten*

1 Filmtablette enthält 10 mg Quinapril (als Hydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 76 mg Lactose.

#### *Accupro 20 mg Filmtabletten*

1 Filmtablette enthält 20 mg Quinapril (als Hydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 33,34 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

#### *Accupro 5 mg Filmtabletten*

Rot-braune, ovale, bikonvexe Filmtablette mit Bruchrillen und Prägung "5" auf beiden Seiten  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Accupro 10 mg Filmtabletten*

Rot-braune, dreieckige, bikonvexe Filmtablette mit Prägung "10" auf einer Seite und Bruchrillen auf beiden Seiten  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

#### *Accupro 20 mg Filmtabletten*

Rot-braune, runde, bikonvexe Filmtablette mit Prägung "20" auf einer Seite und Bruchrillen auf beiden Seiten  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Essentielle Hypertonie
- Herzinsuffizienz (NYHA II und III), zusätzlich zu Diuretika und/oder Herzglykosiden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1)

Accupro wird angewendet bei Erwachsenen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### *Essentielle Hypertonie*

Die Tagesdosis kann als Einzeldosis oder verteilt auf zwei Dosen pro Tag (morgens und abends) gegeben werden. Bei den meisten Patienten war in der Langzeitbehandlung der Hypertonie eine einmal tägliche Gabe ausreichend.

#### *Monotherapie*

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt bei Patienten, die nicht mit Diuretika behandelt werden, einmal täglich 10 mg. Nach ca. 3 - 4 Wochen kann die Dosis je nach Ansprechen des Patienten schrittweise bis zu einer Erhaltungsdosis von 20 mg bis maximal 40 mg pro Tag titriert werden.

#### *Gleichzeitige Behandlung mit Diuretika bzw. Kochsalzrestriktion*

Bei Patienten, die unter Behandlung mit einem Diuretikum stehen, kann es zu Therapiebeginn zu einer symptomatischen Hypotonie kommen. Um das zu vermeiden, soll das Diuretikum zwei bis drei Tage vor Beginn der Therapie mit Accupro abgesetzt werden. Wenn dies nicht möglich ist, soll mit einer niedrigeren Dosis (2,5 mg bis 5 mg) begonnen werden, um festzustellen, ob ein übermäßiger Abfall des Blutdrucks auftritt. Anschließend sollte die Dosis langsam bis zum optimalen Ansprechen des Patienten titriert werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

#### *Herzinsuffizienz*

Accupro wird als Zusatzmedikation zusammen mit Diuretika und/oder Herzglykosiden angewendet (siehe Abschnitte 4.3, 4.4, 4.5 und 5.1).

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 5 mg als Einzeldosis. Nach der ersten Dosis soll der Patient engmaschig unter strenger medizinischer Überwachung auf Anzeichen eines symptomatischen Blutdruckabfalls beobachtet werden (Wirkungsmaximum nach ca. 1½ - 4 Stunden).

Wird die Anfangsdosis von 5 mg gut toleriert, kann Accupro am folgenden Tag zweimal täglich (morgens und abends je 5 mg) verabreicht werden. Danach wird (bei gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika und/oder Herzglykosiden) die Dosis schrittweise, im Abstand von 2 bis 3 Wochen, bis zu maximal 40 mg pro Tag (morgens und abends je 20 mg) den Bedürfnissen des Patienten angepasst.

Bei Dauertherapie genügen zur Behandlung der Patienten normalerweise Dosierungen von 10 bis 20 mg Quinapril pro Tag als Begleittherapie, aufgeteilt in zwei Einzeldosen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Die Dosis muss auf Grund der Nierenfunktion reduziert und/oder das Dosisintervall verlängert werden.

Für Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min) und Dialysepatienten liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Accupro wird daher bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von mehr als 30 ml/min beträgt die empfohlene Anfangsdosis 5 mg Accupro.

Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min werden 2,5 mg Quinapril als Anfangsdosis empfohlen. Wird die Anfangsdosis von 2,5 mg gut toleriert, kann Accupro am folgenden Tag zweimal täglich (morgens und abends je 2,5 mg) verabreicht werden. Kommt es nicht zu einem übermäßigen Blutdruckabfall oder einer Verschlechterung der Nierenfunktion, so kann die Dosis schrittweise (im Abstand von 2 - 3 Wochen) bis zum optimalen Ansprechen des Patienten gesteigert werden.

Die Erhaltungsdosis sollte so niedrig wie möglich gewählt werden.

Richtwerte für Anfangsdosierungen basierend auf klinischen und pharmakokinetischen Daten von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind:

Kreatinin-Clearance (ml/min)	Höchste empfohlene Anfangsdosis (mg)
> 60	10
30 - 60	5
10 - 30	2,5
< 10	*

\* Es liegen bisher keine ausreichenden Daten für eine spezifische Dosisempfehlung bei diesen Patienten vor, daher wird die Anwendung nicht empfohlen.

Die Kreatinin-Clearance kann aus dem Serumkreatinin mittels folgender Formel ermittelt werden:

$$\text{Männer:} \quad \text{Kreatinin-Clearance} = \frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dl)}}$$

*Frauen:* Obiger Wert ist mit dem Faktor 0,85 zu multiplizieren.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Accupro sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden, da keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Ein höheres Lebensalter alleine scheint die Sicherheit und Wirksamkeit von Accupro nicht zu beeinflussen. Da sich die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter jedoch verschlechtern kann, wird empfohlen, die Dosierung anhand der Kreatinin-Clearance zu ermitteln (siehe oben).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit des Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere ACE-Hemmer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- anamnestisch bekanntes Angioödem infolge einer früheren ACE-Hemmer-Therapie
- hereditäres oder idiopathisches Angioödem
- Nierenarterienstenose (beidseitig oder einseitig bei Einzelniere)
- dynamische linksventrikuläre Ausflusobstruktion
- hämodynamisch relevante Aorten- oder Mitralklappenstenose
- systolischer Blutdruck ≤ 100 mm Hg vor Beginn der Behandlung mit Accupro
- kardiogener Schock
- gleichzeitige Anwendung von Accupro und Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) zur notfallmäßigen Dialyse (siehe Abschnitt 4.4)
- zweites und drittes Schwangerschaftstrimenon (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

- gemeinsame Anwendung mit Arzneimitteln, die Aliskiren enthalten, bei Patienten mit Diabetes mellitus oder bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate [GFR]  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1)
- gemeinsame Anwendung mit Sacubitril/Valsartan, da dadurch das Risiko für Angioödem erhöht ist

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die mehrere oder hochdosierte Diuretika ( $> 80 \text{ mg Furosemid/Tag}$ ) erhalten, Patienten mit Hypovolämie, Hyponatriämie (Natriumgehalt im Serum  $< 130 \text{ mmol/l}$ ), präexistenter Hypotonie, instabiler Herzinsuffizienz, eingeschränkter Nierenfunktion, hochdosierter Therapie mit Vasodilatoren und Patienten, die 70 Jahre oder älter sind, wird empfohlen, die Therapie mit Accupro stationär zu beginnen.

##### *Aortenklappenstenose*

ACE-Hemmer sollten bei Patienten mit Aortenklappenstenose mit Vorsicht angewendet werden. Falls die Obstruktion hämodynamisch relevant ist, ist Quinapril kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Überempfindlichkeitsreaktionen*

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

##### *Symptomatische Hypotonie*

Quinapril kann, insbesondere nach der Initialgabe, einen starken Blutdruckabfall bewirken.

Bei unkomplizierten Hochdruckpatienten kommt es nur selten zu einer symptomatischen Hypotonie. Sie tritt eher bei Patienten mit Elektrolyt- oder Flüssigkeitsmangel z. B. durch diuretische Therapie, salzarme Kost, Dialyse, Diarrhoe oder Erbrechen auf, oder bei Patienten mit schwerer reninabhängiger Hypertonie (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Im Falle einer Hypotonie soll der Patient in Rückenlage gebracht und ihm gegebenenfalls eine physiologische Kochsalzlösung infundiert werden. Eine passagere hypotensive Reaktion ist keine Kontraindikation für eine Fortführung der Therapie, allerdings sollte in diesem Fall eine Dosisreduktion der Quinapril und/oder jeglicher begleitender Diuretika Therapie erwogen werden.

Bei Patienten mit Stauungsherzinsuffizienz, für die ein erhöhtes Risiko einer massiven Hypotonie besteht, sollte die Behandlung mit niedrigen Dosen und unter strenger ärztlicher Überwachung, vorzugsweise im Krankenhaus erfolgen. Diese Patienten sollten vor allem in den ersten zwei Therapiewochen und bei jeglicher Dosiserhöhung engmaschig überwacht werden.

Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder cerebrovaskulären Erkrankungen, bei denen es aufgrund eines übermäßigen Blutdruckabfalls zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kommen kann.

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

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

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

### *Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte die Nierenfunktion während der Behandlung nach Bedarf überwacht werden, obwohl sich bei der Mehrzahl der Patienten die Nierenfunktion nicht ändern wird oder sich sogar verbessern könnte.

Die Halbwertszeit von Quinaprilat verlängert sich mit sinkender Kreatinin-Clearance. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min benötigen eine geringere Initialdosis von Quinapril (siehe Abschnitt 4.2). Bei diesen Patienten sollte die Dosis je nach therapeutischem Ansprechen titriert werden, und die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden, obwohl erste Studien keine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion durch Quinapril zeigen.

Als Folge einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sind bei empfindlichen Patienten Veränderungen der Nierenfunktion zu erwarten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System abhängen könnte, kann eine Behandlung mit Quinapril mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und in seltenen Fällen mit akutem Nierenversagen oder Todesfällen verbunden sein.

In klinischen Studien mit hypertensiven Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose wurden bei einigen Patienten nach einer Therapie mit einem ACE-Hemmer erhöhte Werte für Harnstoff (BUN) und Kreatinin im Serum beobachtet. Diese Erhöhungen waren fast durchwegs nach dem Absetzen der Therapie mit dem ACE-Hemmer und/oder Diuretikum reversibel. Bei diesen Patienten sollte die Nierenfunktion in den ersten Therapiewochen entsprechend überwacht werden.

Wenn zusätzlich eine renovaskuläre Hypertonie vorliegt, besteht durch die Einnahme von Quinapril ein erhöhtes Risiko für starken Blutdruckabfall und Niereninsuffizienz. (Die Reduktion der Nierenfunktion kann eventuell mit nur leichten Veränderungen der Serum-Kreatinin-Werte einhergehen.)

Da eine Diuretika Therapie zu diesen Reaktionen beitragen kann, sollte das Diuretikum während der ersten Wochen der Therapie mit Quinapril abgesetzt und die Nierenfunktion überwacht werden.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung mit niedrigen Dosen und vorsichtiger, schrittweiser Dosiserhöhung begonnen werden.

Bei einigen Patienten mit Hypertonie oder Herzinsuffizienz ohne ersichtlicher präexistenter Nierenerkrankung kam es zu einem Anstieg von Harnstoff und Kreatinin im Serum (> 1,25-faches der Obergrenze des Normalwertes). Dieser war in der Regel vorübergehend und nicht schwerwiegend und trat insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Quinapril mit einem Diuretikum auf. (Harnstoff-erhöhungen wurden unter Quinapril Monotherapie bei 2 %, unter Quinapril/HCT Kombinationstherapie bei 4 % hypertensiver Patienten, Kreatininerhöhungen bei 2 % unter Monotherapie und bei 3 % unter Kombinationstherapie beobachtet.)

Diese Erhöhungen treten bei Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen weitaus häufiger auf. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Quinapril können erforderlich sein.

Hauptsächlich bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder Nierenerkrankungen (einschließlich Nierenarterienstenose) wurde über Nierenversagen im Zusammenhang mit ACE-Hemmern berichtet.

Es liegt keine ausreichende Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung vor (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min). Eine Behandlung wird daher bei solchen Patienten nicht empfohlen.

### *Nierentransplantation*

Es liegen nur beschränkte Erfahrungen mit der Anwendung von ACE-Hemmern bei Empfängern von Nierentransplantaten vor. Aus diesem Grund wird die Behandlung mit Quinapril nicht empfohlen.

### *Anämie*

Bei Hämodialysepatienten oder nierentransplantierten Patienten wurden Anämien mit verminderter Hämoglobinkonzentration beobachtet. Die Verminderung ist umso bedeutender, je höher die Ausgangswerte sind. Der Effekt scheint nicht dosisabhängig zu sein. Er hängt mit dem Wirkmechanismus der ACE-Hemmer zusammen. Die Verminderung ist moderat, sie tritt 1 - 6 Monate nach Beginn der Behandlung auf und bleibt dann stabil. Sie ist reversibel nach Beendigung der Therapie. Die Therapie kann fortgesetzt werden, jedoch sollte bei diesen Patienten eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes erfolgen.

### *Primärer Hyperaldosteronismus*

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Quinapril nicht empfohlen.

### *Proteinurie*

Bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionseinschränkung oder nach Gabe relativ hoher Dosen von Quinapril kann es in seltenen Fällen zu einer Proteinurie kommen. Bei klinisch relevanter Proteinurie (> 1 g/Tag) darf Quinapril nur nach sehr kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung unter regelmäßiger Kontrolle klinischer und laborchemischer Parameter angewendet werden.

### *Überempfindlichkeit/Angioödem (siehe auch Abschnitt 4.3)*

Bei Patienten unter ACE-Hemmer Therapie einschließlich Quinapril wurden Angioödeme beobachtet. Bei Auftreten eines laryngealen Stridors 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 Schwellung auf Gesicht und Lippen beschränkt, geht sie im Allgemeinen ohne Behandlung zurück. Zur Linderung der Symptome können Antihistaminika helfen. Angioödeme mit Larynxbeteiligung können lebensbedrohlich sein. Wenn eine Beteiligung der Zunge, der Glottis oder des Kehlkopfs einen Verschluss der Atemwege wahrscheinlich macht, müssen umgehend geeignete Notfallmaßnahmen eingeleitet werden. Diese sollen unter anderem auch die subkutane Gabe von 0,3 - 0,5 mg Adrenalin Lösung 1:1000 einschließen. Die Patienten müssen stationär aufgenommen werden. Eine geeignete Überwachung über mindestens 12 - 24 h sollte erfolgen, um den völligen Rückgang der Symptome vor Entlassung des Patienten zu gewährleisten.

Patienten mit anamnestisch bekanntem Angioödem, das nicht mit einer ACE-Hemmer-Therapie im Zusammenhang stand, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko, nach Einnahme eines ACE-Hemmers ein Angioödem zu entwickeln (siehe Abschnitt 4.3).

Die Kombination von Quinapril mit Sacubitril/Valsartan ist aufgrund des erhöhten Risikos eines Angioödems kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan darf nicht innerhalb von 36 Stunden nach der letzten Quinapril-Dosis initiiert werden. Wenn die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan beendet ist, darf die Therapie mit Quinapril nicht vor Ablauf von 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5). Die gleichzeitige Verabreichung anderer NEP-Hemmer (z. B. Racecadotril) und ACE-Hemmer dürfte auch das Risiko für Angioödeme erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Daher ist bei Patienten, die mit Quinapril behandelt werden eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vor Beginn einer Therapie mit NEP-Hemmern (z. B. Racecadotril), notwendig.

Bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie mit mTOR(mammalian Target of Rapamycin)-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) oder mit einem DPP-4(Dipeptidylpeptidase-4)-Hemmer (z. B. Vildagliptin) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko eines Angioödems (z. B. Schwellung der Atemwege oder der Zunge, mit oder ohne Beeinträchtigung der Atemwege) (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer anwenden, ist daher bei Beginn einer Behandlung mit einem mTOR-Hemmer oder einem DPP-4-Hemmer Vorsicht geboten.

### *Intestinales Angioödem*

Intestinale Angioödeme sind bei Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden, beobachtet worden. Die Patienten klagten über Abdominalschmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen). In einigen Fällen war bisher kein Angioödem im Gesichtsbereich aufgetreten, und die C1-Esterase-Konzentrationen lagen im Normbereich. Das Angioödem wurde bei Untersuchungen wie beispielsweise eines Abdomen-CT, eines Ultraschalls oder eines chirurgischen Eingriffs diagnostiziert. Nach Absetzen des ACE-Hemmers bildeten sich die Symptome zurück. Wenn Patienten unter ACE-Hemmern über Schmerzen im Abdominalbereich klagen, sollte ein intestinales Angioödem bei der Differentialdiagnose berücksichtigt werden.

### *Ethnische Unterschiede*

Es wurde beobachtet, dass unter einer Therapie mit ACE-Hemmern bei Patienten schwarzer Hautfarbe Angioödeme häufiger auftreten als bei anderen Patienten. Es sollte auch erwähnt werden, dass in kontrollierten klinischen Studien die Wirkung von ACE-Hemmern auf den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe geringer ist als bei Patienten anderer Hautfarbe.

### *Neutropenie/Agranulozytose*

Unter Therapie mit ACE-Hemmern kam es bei Hypertoniepatienten selten zu Agranulozytose bzw. Knochenmarkdepression. Diese trat jedoch häufiger bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion auf, insbesondere bei gleichzeitig bestehenden Kollagenosen (wie z. B. systemischem Lupus erythematodes oder Sklerodermie).

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

### *Desensibilisierungstherapie*

Patienten, die während einer Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte (z. B. Bienen-, Wespengift) ACE-Hemmer erhielten, erlitten lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen. Bei den gleichen Patienten konnten diese Reaktionen vermieden werden, wenn der ACE-Hemmer vorübergehend abgesetzt wurde, traten aber wieder auf bei neuerlicher versehentlicher Anwendung.

Falls eine Desensibilisierungstherapie gegen Insektengifte notwendig ist, ist Quinapril vorübergehend durch andere Arzneimittel (keine ACE-Hemmer) gegen Hypertonie bzw. Herzinsuffizienz zu ersetzen.

### *Hämodialyse und LDL-Apherese*

Patienten, die mit Poly(acrylonitril, natrium-2-methylallylsulfonat)-high-flux-Membranen (z. B. „AN 69“) hämodialysiert werden, haben unter ACE-Hemmer-Therapie ein hohes Risiko von anaphylaktoiden Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen). Diese Kombination sollte deshalb vermieden werden, entweder indem alternative antihypertensive Medikamente verabreicht werden oder durch die Verwendung alternativer Dialysemembranen.

Ähnliche Reaktionen wurden auch während einer LDL (Low Density Lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat beobachtet. Diese Methode sollte deshalb bei mit ACE-Hemmer behandelten Patienten nicht angewendet werden.

### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei Kombination mit einem Diuretikum sollte Quinapril bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder progressiver Leberkrankheit mit Vorsicht eingesetzt werden, da bereits geringe Veränderungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts ein hepatisches Koma herbeiführen könnten.

Die Metabolisierung von Quinapril zu Quinaprilat ist normalerweise von der hepatischen Esterase abhängig. Die Konzentrationen von Quinaprilat sind bei Patienten mit alkoholbedingter Zirrhose aufgrund einer beeinträchtigten Deesterifizierung von Quinapril reduziert.

In seltenen Fällen kam es in Verbindung mit ACE-Hemmern zu einem Syndrom, das als cholestatischer Ikterus begann und sich zu einer fulminanten hepatischen Nekrose entwickelte (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang). Bei Patienten, bei denen unter einer Therapie mit ACE-Hemmern Gelbsucht oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte festgestellt werden, sollte Quinapril abgesetzt und entsprechende Nachkontrollen durchgeführt werden.

#### *Husten*

Bei Verwendung von ACE-Hemmern wurde über Husten berichtet. Dieser Husten ist charakteristischerweise nicht produktiv, anhaltend und bildet sich nach Absetzen der Therapie zurück. Ein durch ACE-Hemmer bedingter Husten sollte bei der Differentialdiagnose von Husten in Erwägung gezogen werden.

#### *Chirurgische Eingriffe/Anästhesie*

Während größerer chirurgischer Eingriffe und bei Anwendung von Hypotonie-induzierenden Anästhetika kann Quinapril die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Ein Blutdruckabfall, der auf diesen Wirkmechanismus zurückzuführen ist, kann durch die Gabe von Volumenexpandern behoben werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Hyperkaliämie*

Während der Behandlung mit einem ACE-Inhibitor kann eventuell eine Hyperkaliämie auftreten. Zu den Patienten, für die das Risiko einer Hyperkaliämie besteht, gehören jene mit Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, Hypoaldosteronismus oder jene, die gleichzeitig kaliumsparende Diuretika, Kalium-Ergänzungsmittel oder kaliumhaltige Salzersatzstoffe anwenden; oder bei Patienten, die andere Wirkstoffe anwenden, die mit einem erhöhten Serum-Kalium-Spiegel zusammenhängen (z. B. Heparin, Co-Trimoxazol, auch bekannt als Trimethoprim/Sulfamethoxazol). Sollte die gleichzeitige Anwendung der oben genannten Wirkstoffe als angemessen erachtet werden, ist eine regelmäßige Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Bei gleichzeitiger Anwendung mit Thiazid-Diuretika kann Quinapril die durch Thiazid-Diuretika bedingte Hypokaliämie reduzieren.

#### *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 anderen ACE-Hemmern behandelt wurden, beobachtet. Regelmäßige Kontrollen der Serum-Natrium-Spiegel werden bei älteren Patienten und bei Patienten mit Risiko für Hyponatriämie empfohlen.

#### *Diabetiker*

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

#### *Schwangerschaft*

Die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sollte nicht während einer Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit einem ACE-Hemmer nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.6).

#### *Lactose*

1 Accupro 5 mg Filmtablette enthält 38 mg Lactose.

1 Accupro 10 mg Filmtablette enthält 76 mg Lactose.

1 Accupro 20 mg Filmtablette enthält 33,34 mg Lactose.



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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### Tetracycline und andere Arzneimittel, die mit Magnesium interagieren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Tetracyclin mit Quinapril reduzierte sich die Resorption von Tetracyclin bei gesunden Probanden um etwa 28 % bis 37 %. Diese reduzierte Resorption ist durch das Vorliegen von Magnesiumkarbonat als Hilfsstoff in der Tablettenformulierung begründet. Diese Wechselwirkung sollte bei einer gleichzeitigen Verschreibung von Quinapril und Tetracyclin berücksichtigt werden.

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

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1). Bei Patienten unter Behandlung mit Quinapril und anderen Arzneimitteln, die das RAAS-System beeinträchtigen, sind Blutdruck, Nierenfunktion und Elektrolytwerte engmaschig zu überwachen.

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

##### Diuretika

Normalerweise wird der antihypertensive Effekt von Quinapril durch die gleichzeitige Gabe von Diuretika additiv verstärkt.

Bei Patienten, die bereits mit Diuretika behandelt werden, besonders bei jenen, die erst seit kurzer Zeit Diuretika einnehmen, kann bei zusätzlicher Gabe von Quinapril gelegentlich ein massiver Blutdruckabfall auftreten. Das Risiko eines solchen massiven Blutdruckabfalls nach der ersten QuinapriLDosis kann durch das Absetzen des Diuretikums einige Tage vor Beginn der Behandlung reduziert werden. Falls es nicht möglich ist, das Diuretikum abzusetzen, sollte die Anfangsdosis von Quinapril reduziert werden. Bei Patienten, bei denen das Diuretikum weitergeführt wird, ist eine medizinische Überwachung für bis zu 2 Stunden nach der ersten Dosis von Quinapril erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

##### Kaliumsparende Diuretika, Kalium-Supplemente oder kaliumhaltige Salze

Quinapril ist ein ACE-Hemmer, der den Aldosteronspiegel reduzieren und so die Serum-Kalium-Konzentration erhöhen kann. Die gleichzeitige Verabreichung von kaliumsparenden Diuretika (z. B. Spironolacton, Amilorid, Triamteren), Kalium-Supplementen oder kaliumhaltigen Salzen sollte mit Vorsicht und unter häufigen Kontrollen des Serum-Kaliumspiegels erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

##### Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol)

Bei Patienten, die gleichzeitig Co-Trimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol) anwenden, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Hyperkaliämie (siehe Abschnitt 4.4).

Bei älteren Patienten oder solchen mit beeinträchtigter Nierenfunktion war die Anwendung eines ACE-Hemmers gemeinsam mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim mit einer schweren Hyperkaliämie verbunden, die vermutlich durch Trimethoprim bedingt wird. Eine Anwendung von Quinapril gemeinsam mit Arzneimitteln, die Trimethoprim enthalten, sollte daher mit Vorsicht und unter entsprechender Kontrolle der Serum-Kaliumspiegel erfolgen.

#### Chirurgische Eingriffe/Anästhetika

Es liegen zwar keine Daten vor, die eine Wechselwirkung zwischen Quinapril und Hypotonie-induzierenden Anästhetika bestätigen, entsprechende Vorsicht ist bei chirurgischen Eingriffen oder Narkosen dennoch geboten, da für ACE-Hemmer gezeigt wurde, dass sie die Bildung von Angiotensin II als Folge einer kompensatorischen Reninfreisetzung blockieren. Dies kann zu Hypotonie führen, die durch eine Volumenexpansion korrigiert werden kann. (siehe Abschnitt 4.4).

#### Lithium

Über erhöhte Lithiumwerte und Symptome einer Lithiumtoxizität wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Lithium und ACE-Hemmern berichtet, zurückzuführen auf den durch diese Wirkstoffgruppe ausgelösten gesteigerten Natriumverlust. Deshalb sollten Quinapril und Lithium nur unter äußerster Vorsicht gemeinsam verabreicht werden, und eine häufige Kontrolle der Serum-Lithium-Konzentration wird empfohlen. Falls zusätzlich auch noch ein Diuretikum verwendet wird, kann dieses das Risiko für eine Lithiumtoxizität weiter erhöhen.

#### Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer)

Bei manchen Patienten, unter anderem bei älteren Patienten, solchen mit Volumenverlust oder mit beeinträchtigter Nierenfunktion, kann der blutdrucksenkende Effekt von ACE-Hemmern durch NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer (COX-2-Hemmer) abgeschwächt werden.

Des Weiteren wurde beschrieben, dass eine gemeinsame Anwendung von NSAR und ACE-Hemmern zu einer additiven Erhöhung des Serumkaliumspiegels beiträgt sowie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann. Diese Wirkungen sind prinzipiell reversibel und treten hauptsächlich bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion auf.

Bei Patienten, die gleichzeitig Quinapril und NSAR erhalten, sollte die Nierenfunktion daher regelmäßig überwacht werden.

#### Gold

Nitritoide Reaktionen (mit Symptomen wie Flush im Gesicht, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden selten bei Patienten unter Therapie mit injizierbarem Gold (z. B. Natriumaurothiomalat) und gleichzeitiger ACE-Hemmertherapie beschrieben.

#### mTOR-Inhibitoren (z. B. Sirolimus, Everolimus, Temsirolimus) und andere Arzneimittel, die Angioödeme verursachen können

Bei Patienten, die gleichzeitig eine Therapie mit mTOR-Inhibitoren oder mit einem DPP-4-Hemmer (z. B. Vildagliptin) erhalten, besteht eventuell ein erhöhtes Risiko für Angioödeme (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten, die bereits einen ACE-Hemmer anwenden, ist daher bei Beginn einer Behandlung mit einem mTOR-Hemmer oder einem DPP-4-Hemmer Vorsicht geboten.

#### NEP-Hemmer

Die gemeinsame Verabreichung von Quinapril mit Sacubitril/Valsartan ist kontraindiziert, da die gleichzeitige Hemmung von Neprilysin (NEP) und ACE das Risiko von Angioödemem erhöht. Die Anwendung von Sacubitril/Valsartan darf nicht innerhalb von 36 Stunden nach der letzten Quinapril-Dosis initiiert werden. Wenn die Behandlung mit Sacubitril/Valsartan beendet ist, darf die Therapie mit Quinapril nicht vor Ablauf von 36 Stunden nach der letzten Dosis von Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Die gleichzeitige Verabreichung anderer NEP-Hemmer (z. B. Racecadotril) und Quinapril dürfte auch das Risiko für Angioödeme erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Allopurinol, Zytostatika, Immunsuppressiva, systemische Corticoide, Procainamid

Die gemeinsame Anwendung mit ACE-Hemmern kann ein erhöhtes Risiko für Leukopenie mit sich bringen.

Alkohol, Barbiturate, Narkotika

Es kann zu einer Verstärkung einer orthostatischen Hypotonie kommen.

Andere Antihypertensiva

Verstärkung des blutdrucksenkenden Effektes von Quinapril.

Andere Arzneimittel

Die wiederholte gleichzeitige Anwendung von 10 mg Atorvastatin gemeinsam mit 80 mg Quinapril bedingte keine signifikante Veränderung der Steady-State-Pharmakokinetik von Atorvastatin.

Antazida

Antazida können die Bioverfügbarkeit von Quinapril verringern.

Antidiabetika (Orale Antidiabetika und Insulin)

ACE-Hemmer können bei Diabetikern die Insulinsensitivität verstärken und wurden bei mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelten Patienten mit einer Hypoglykämie in Verbindung gebracht. Die Blutzuckerkontrolle sollte engmaschig überwacht werden, vor allem im ersten Monat der Behandlung mit einem ACE-Hemmer (siehe Abschnitt 4.4).

Baclofen (Muskelrelaxans)

Eine verstärkte antihypertensive Aktivität ist möglich. Blutdrucküberwachung mit Anpassung der Dosis wird empfohlen, sofern erforderlich.

Amifostin (Zytoprotektivum)

Verstärkung der antihypertensiven Wirkung

Sympathomimetika (z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Amphetamin, Ephedrin)

Diese können den blutdrucksenkenden Effekt von ACE-Hemmern vermindern.

Kochsalz

Abschwächung der blutdrucksenkenden und herzinsuffizienzverbessernden Wirkung von Quinapril.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Schwangerschaft*

Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimenon nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, soll die Behandlung mit einem ACE-Hemmer sofort abgesetzt und, falls erforderlich, mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.

Es ist bekannt, dass die Therapie mit einem ACE-Hemmer während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons beim Menschen fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslösen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Sollte es ab dem zweiten Schwangerschaftstrimenon zu einer Exposition mit einem ACE-Hemmer gekommen sein, werden Ultraschalluntersuchungen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Neugeborene, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypertonie überwacht werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### *Stillzeit*

Begrenzte pharmakokinetische Daten zeigten äußerst geringe Quinapril Konzentrationen in der Muttermilch (siehe Abschnitt 5.2).

Obwohl diese Konzentrationen klinisch unbedeutend erscheinen, wird die Anwendung von Accupro während des Stillens von Frühgeborenen und Neugeborenen nicht empfohlen, da ein hypothetisches Risiko für kardiovaskuläre und renale Nebenwirkungen besteht, und es keine ausreichenden klinischen Erfahrungen gibt.

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

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

Accupro hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. 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, Dosiserhöhung sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

## **4.8 Nebenwirkungen**

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 ( $\leq 1/10.000$ )

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

Die in klinischen Studien am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (7,2 %), Schwindel (5,5 %), Husten (3,9 %), Müdigkeit (3,5 %), Rhinitis (3,2 %), Übelkeit und/oder Erbrechen (2,8 %) und Myalgie (2,2 %).

### **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

*Nicht bekannt:* Neutropenie, Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, hämolytische Anämie, Abfall von Hämoglobin und Hämatokrit  
Bei Patienten mit angeborenem G-6-PDH-Mangel wurden Einzelfälle von hämolytischer Anämie beschrieben.

### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Nicht bekannt:* anaphylaktoide Reaktion

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

*Häufig:* Hyperkaliämie  
*Nicht bekannt:* Hyponatriämie (siehe Abschnitt 4.4)

## Psychiatrische Erkrankungen

*Häufig:* Schlaflosigkeit  
*Gelegentlich:* Nervosität, Depression, Verwirrtheit

## Erkrankungen des Nervensystems

*Häufig:* Schwindel, Kopfschmerzen, Parästhesien  
*Gelegentlich:* Somnolenz, transitorische ischämische Attacken  
*Selten:* Gleichgewichtsstörungen, Benommenheit, periphere Neuropathie, Synkope  
*Nicht bekannt:* zerebrovaskulärer Insult

## Augenerkrankungen

*Gelegentlich:* Amblyopie  
*Sehr selten:* verschwommenes Sehen

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

*Gelegentlich:* Tinnitus, Vertigo

## Herzkrankungen

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

## Gefäßerkrankungen

*Häufig:* Hypotonie  
*Gelegentlich:* Vasodilatation  
*Nicht bekannt:* Orthostatische Hypotonie

## Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

*Häufig:* trockener, hartnäckiger Reizhusten, Dyspnoe  
*Gelegentlich:* Halsschmerzen, Heiserkeit, trockener Rachen  
*Selten:* Eosinophile Pneumonie  
*Nicht bekannt:* Bronchospasmen  
 In Einzelfällen führte ein Angioödem mit Beteiligung der oberen Atemwege zu einer tödlich verlaufenden Atemwegsobstruktion.

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Bauchschmerzen  
*Gelegentlich:* Mundtrockenheit, Flatulenz, Appetitlosigkeit  
*Selten:* Störung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie), Verstopfung, Glossitis  
*Sehr selten:* Ileus, intestinales Angioödem  
*Nicht bekannt:* Pankreatitis\*

## Leber- und Gallenerkrankungen

*Nicht bekannt:* erhöhte Leberenzymwerte und erhöhtes Serumbilirubin, cholestatischer Ikterus, Hepatitis, Einzelfälle von Leberfunktionsstörungen und Leberinsuffizienz  
 In seltenen Fällen wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom mit cholestatichem Ikterus, fulminanter hepatischer Nekrose und Todesfällen in Verbindung gebracht.

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Gelegentlich:* Pruritus, Ausschlag, vermehrtes Schwitzen, Angioödem

*Selten:* Urtikaria, Erythema multiforme, Pemphigus

*Sehr selten:* psoriasisartige Effloreszenzen

*Nicht bekannt:* Stevens-Johnson-Syndrom, exfoliative Dermatitis, Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse, Photosensibilität, Flush, Onycholyse und Verstärkung einer Raynaud-Symptomatik

Hautveränderungen können mit Fieber, Muskel- und Gelenkschmerzen (Myalgie, Arthralgie, Arthritis), Gefäßentzündung (Vaskulitis), Entzündungen der serösen Gewebe und bestimmten Laborwertveränderungen (Eosinophilie, Leukozytose und/oder erhöhte ANA-Titer, erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit) verbunden sein.

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

*Häufig:* Rückenschmerzen, Myalgie

*Selten:* Muskelkrämpfe

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

*Häufig:* erhöhtes Serumkreatinin, erhöhter Blutharnstoffstickstoff (BUN)\*\*

*Gelegentlich:* Nierenfunktionsstörung, Proteinurie

*Sehr selten:* akutes Nierenversagen

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

*Gelegentlich:* erektile Dysfunktion

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Brustschmerzen, Müdigkeit, Asthenie

*Gelegentlich:* Fieber, generalisiertes Ödem, peripheres Ödem

## Infektionen und parasitäre Erkrankungen

*Häufig:* Pharyngitis, Rhinitis

*Gelegentlich:* Bronchitis, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Sinusitis

\* Pankreatitis wurde bei Patienten unter Behandlung mit ACE-Hemmer berichtet. (in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang)

\*\* Solche Erhöhungen werden eher bei Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit Diuretika als bei solchen mit einer Monotherapie mit Quinapril beobachtet. Die beobachteten Erhöhungen gehen häufig unter fortgesetzter Therapie zurück.

Vaskulitis und Gynäkomastie wurden mit anderen ACE-Hemmern beschrieben, und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Nebenwirkungen klassenspezifisch sind.

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und in weiterer Folge Hyponatriämie wurde bei einigen Patienten, die mit anderen ACE-Hemmern behandelt wurden, beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

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

## 4.9 Überdosierung

Die orale LD<sub>50</sub> von Quinapril bei Mäusen und Ratten liegt in einem Bereich von 1440 bis 4280 mg/kg.

Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Quinapril. Die wahrscheinlichsten klinischen Symptome entsprechen jenen, die bei massivem Blutdruckabfall auftreten (schwere Hypotonie, Schock, Bradykardie, Elektrolytstörungen und Nierenversagen).

Bei Überdosierung ist der Patient stationär zu überwachen, vorzugsweise auf einer Intensivstation. Vitalfunktionen, Elektrolyt- und Kreatinin-Konzentrationen sind häufig zu kontrollieren.

Maßnahmen zur Verhinderung der Absorption (Magenspülung, Gabe von Adsorbentien und Natriumsulfat) sollten innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme erfolgen.

Bei Hypotonie sollte der Patient in Schocklage gebracht werden und eine intravenöse Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung erhalten.

Falls verfügbar kann eine Behandlung mit Angiotensin II oder intravenösen Katecholaminen erwogen werden. Bradykardie sollte durch Atropin Gabe behandelt werden, bei therapieresistenter Bradykardie ist eine Schrittmachertherapie indiziert.

Quinapril und Quinaprilat können weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse in nennenswertem Umfang aus dem Kreislauf entfernt werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

*Pharmakotherapeutische Gruppe:* ACE-Hemmer, rein; Quinapril

*ATC-Code:* C09AA06

Quinapril wird im Organismus rasch zu dem eigentlich wirksamen Metaboliten Quinaprilat umgesetzt. Quinaprilat ist ein Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE). ACE katalysiert die Umwandlung von Angiotensin I zum vasokonstriktorisch wirkenden Angiotensin II, welches durch verschiedene zusätzliche Mechanismen, wie z. B. die Stimulation der Aldosteronsekretion, an der Funktion und der Regulierung des Kreislaufs beteiligt ist.

Durch die Hemmung des Plasma-ACEs wird die Vasokonstriktion und die Aldosteronsekretion vermindert. Der periphere Gefäßwiderstand nimmt ab. Quinapril senkt den Blutdruck im Sitzen und im Stehen ohne eine deutliche Änderung der Herzfrequenz.

Andere mögliche Mechanismen, die zur Wirksamkeit von Quinapril beitragen, umfassen die Bradykinin-induzierte Vasodilatation, eine Dämpfung der Aktivität des sympathischen Nervensystems und eine Hemmung des Gewebs-ACE. Obwohl der Hauptmechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zugeschrieben wird, senkt Quinapril den Blutdruck auch bei Patienten mit Low-Renin-Hypertonie.

Der antihypertensive Effekt beginnt nach ca. einer Stunde mit maximalem Effekt nach ca. zwei bis vier Stunden nach der Einnahme. Ein stabiler blutdrucksenkender Effekt tritt zumeist erst nach 2 Wochen kontinuierlicher Einnahme auf.

Hämodynamische Untersuchungen bei Hypertonikern haben gezeigt, dass die Blutdrucksenkung durch Quinapril mit einer Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes und des Nierengefäßwiderstandes mit geringen oder keinen Änderungen der Herzfrequenz, der Herzleistung (cardiac index), der Nierendurchblutung, der GFR oder der Filtrationsfraktion einhergeht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Diuretika und/oder anderen blutdrucksenkenden Mitteln ist der blutdrucksenkende Effekt von Quinapril verstärkt.

Der maximale blutdrucksenkende Effekt von Quinapril wird nach 3 - 4 Wochen erreicht.

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz bewirkt Quinapril eine Erniedrigung des pulmonalen Kapillardrucks. Vor- und Nachlast des Herzens werden gesenkt. Das Herzminutenvolumen steigt an, ohne dass gleichzeitig die Herzfrequenz erhöht wird. Die physische Belastbarkeit der Patienten wird gesteigert.

Bei älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jungen erwachsenen Patienten zeigten sich bei gleicher Dosierung keine Unterschiede in der Wirksamkeit von Accupro. Ein Anstieg der Nebenwirkungsrate wurde bei älteren Patienten nicht beobachtet.

In klinischen Studien an Patienten mit koronarer Herzkrankheit zeigte Quinapril Wirkungen im Sinne einer Verbesserung einer endothelialen Dysfunktion.

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).

### Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten klinischen Studie über 8 Wochen (2 Wochen doppelblind und 6 Wochen Verlängerung) mit Zieldosen von 2,5, 5, 10 und 20 mg Quinapril bei 112 Kindern und Jugendlichen mit Hypertonie oder hochnormalen Blutdruckwerten konnte das primäre Studienziel (Reduktion des diastolischen Blutdrucks nach 2 Wochen) nicht erreicht werden. Für den systolischen Blutdruck (sekundäres Wirksamkeitsziel) zeigte sich nur in Woche 2 für die untersuchten Dosierungen eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungs-Linearität und bei der Dosis von 20 mg Quinapril einmal täglich ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe.

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



## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Quinapril wird rasch resorbiert, wobei die Nahrungsaufnahme keinen Einfluss auf die Resorption von Quinapril hat. Die Resorption beträgt annähernd 60 %.

### Verteilung

Maximale Serumkonzentrationen von Quinapril werden nach etwa 1 Stunde erreicht.

Maximale Serumkonzentrationen von Quinaprilat, dem aktiven Hauptmetaboliten, werden ungefähr zwei Stunden nach der oralen Gabe von Quinapril beobachtet.

Ungefähr 97 % von Quinaprilat sind im Plasma an Eiweiß gebunden.

### Biotransformation

Nach der Resorption wird Quinapril vor allem in der Leber rasch zum eigentlich aktiven Hauptmetaboliten Quinaprilat metabolisiert.

### Elimination

Quinapril hat eine Plasma-Halbwertszeit von annähernd 1-2 Stunden.

Die Plasmahalbwertszeit von Quinaprilat beträgt 2-3 Stunden.

Quinaprilat wird vornehmlich über die Nieren ausgeschieden.

### ***Besondere Patientengruppen***

#### *Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz steigt die apparente Eliminationshalbwertszeit im selben Maß, in dem die Kreatinin-Clearance abnimmt. Pharmakokinetische Studien an Patienten mit terminalen Nierenerkrankungen unter chronischer Hämodialyse oder chronisch ambulanter Peritonealdialyse zeigten, dass Dialyse nur einen geringen Einfluss auf die Elimination von Quinapril und Quinaprilat hat.

#### *Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit Leberzirrhose wurden erniedrigte Plasmaspiegel von Quinaprilat gemessen, was auf eine verminderte Metabolisierung von Quinapril bei der Leberpassage zurückzuführen ist.

#### *Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)*

Die Elimination von Quinaprilat ist bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) verlangsamt. Die Verlangsamung korreliert mit der eingeschränkten Nierenfunktion, die oft bei älteren Patienten vorliegt. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und älteren Patienten kann es erforderlich sein, die Dosis zu reduzieren. Dies gilt auch für Patienten mit Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Pharmakokinetik von Quinapril wurde in einer Einzeldosisstudie (0,2 mg/kg) bei 24 Kindern im Alter von 2,5 Monaten bis 6,8 Jahren und in einer Studie mit Mehrfachdosen (0,016 - 0,468 mg/kg) bei 38 Kindern im Alter von 5 - 16 Jahren mit einem Durchschnittsgewicht von 26 - 116 kg untersucht.

Wie auch bei Erwachsenen wurde Quinapril rasch zu Quinaprilat umgewandelt. Die Konzentrationen von Quinaprilat erreichten generell 1 bis 2 Stunden nach der Verabreichung einen Maximalwert und gingen dann wieder mit einer mittleren Halbwertszeit von 2,3 Stunden zurück. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Exposition nach einer Einzeldosis von 0,2 mg/kg ähnlich wie jene bei Erwachsenen nach einer Einzeldosis von 10 mg. In der Studie mit Mehrfachdosen bei Kindern im Schulalter und Jugendlichen wurde beobachtet, dass AUC und  $C_{\max}$  von Quinaprilat linear mit zunehmender Quinapril Dosis (Basis: mg/kg KG) anstiegen.

### Stillzeit

Nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg Quinapril bei sechs stillenden Frauen betrug das Milch-Plasma-Verhältnis für Quinapril 0,12. Quinapril wurde 4 Stunden nach der Dosis nicht in der Muttermilch festgestellt. Konzentrationen von Quinaprilat in der Muttermilch waren zu keinem gemessenen Zeitpunkt nachweisbar (d. h.  $< 5 \mu\text{g/l}$ ). Es wird geschätzt, dass ein gestilltes Kind etwa 1,6 % der an das Gewicht der Mutter angepassten Dosis von Quinapril erhält.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Die in Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten und Hunden unter sehr hohen Dosierungen beobachteten Veränderungen der Nieren (juxtaglomeruläre Hypertrophie oder Hyperplasie) sind typisch für ACE-Hemmer und scheinen nicht auf einer direkten toxischen Wirkung, sondern auf übersteigerten pharmakologischen Effekten (markante prolongierte Blutdrucksenkung, Stimulation von reninhaltigen Zellen) zu beruhen.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise für ein teratogenes Potential ergeben. Während bei der Ratte keine embryotoxischen Wirkungen beobachtet wurden, traten beim Kaninchen maternaltoxische 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.

In Studien an Ratten und Mäusen wurden keine karzinogenen Wirkungen beobachtet. Es ergaben sich keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Kern*

Schweres basisches Magnesiumcarbonat  
Lactose  
Gelatine  
Crospovidon  
Magnesiumstearat

#### *Überzug*

Candelilla Wachs  
Farbstoff Opadry braun Y-5-9020-G [Eisenoxid rot (E 172), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose, Macrogol, Titandioxid (E 171)]

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

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

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Al-PA/Al/PVC - Blisterpackungen zu 28 Filmtabletten

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Accupro 5 mg Filmtabletten: 1-19359

Accupro 10 mg Filmtabletten: 1-19361

Accupro 20 mg Filmtabletten: 1-19363

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. November 2012

### **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2018

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig