

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinapril EG 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quinapril EG 40 mg tabletten bevatten quinaprilhydrochloride overeenkomend met 40 mg quinapril per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Roodbruine, ronde en biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van 11 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie en congestief hartfalen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Indien de aanbevolen dosis niet kan worden bereikt met quinapril 40 mg tabletten, zijn er andere sterktes beschikbaar.

1. Essentiële hypertensie

Monotherapie:

De aanbevolen aanvangsdosis quinapril bedraagt 10 mg eenmaal per dag. Afhankelijk van de klinische respons mag de dosering aangepast worden (door de dosis te verdubbelen) tot een onderhoudsdosis van 20 tot 40 mg per dag, eenmaal per dag of verdeeld in 2 doses. De meeste patiënten blijven op lange termijn voldoende onder controle met één enkele dosis per dag. Er werden patiënten behandeld met doses tot 80 mg per dag.

Gelijktijdige behandeling met diuretica:

Bij patiënten die behandeld worden met een diureticum bedraagt de aanvangsdosis 5 mg. Daarna moet de dosis aangepast worden (zoals hierboven beschreven) tot de optimale respons wordt bereikt.

Er kan symptomatische hypotensie optreden na de eerste dosis quinapril. Dit komt wellicht meer voor bij patiënten die in behandeling zijn met diuretica. Daarom is voorzichtigheid geboden aangezien deze patiënten een volume- of zouttekort kunnen hebben.

2. Congestief hartfalen

De aanbevolen aanvangsdosis bij congestief hartfalen NYHA-klasse II/III bedraagt 5 mg quinapril eenmaal per dag, maar de patiënt moet strikt gecontroleerd worden op de ontwikkeling van

symptomatische hypotensie.

De aanvangsdosis bij congestief hartfalen NYHA-klasse III/IV bedraagt 2,5 mg eenmaal per dag.

Het is van vitaal belang dat deze patiënten van dichtbij worden gevolgd en indien mogelijk dient de behandeling in het ziekenhuis te worden gestart (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

De dosis dient verhoogd te worden tot 40 mg per dag, in één of twee keer per dag in te nemen, afhankelijk van de ernst van de klinische aandoening, indien nodig, in combinatie met een diureticum en/of een hartglycoside. NYHA-klasse III-IV/IV patiënten kunnen baat hebben bij een tweemaal daagse dosering, vooral in geval van nachtelijke dyspneu. De meeste patiënten blijven echter voldoende onder controle met een dosis van 10 of 20 mg per dag, in één of twee keer in te nemen, gelijktijdig met een andere therapie.

3. Speciale condities

Ouderen (> 65 jaar)

Fysiologische veranderingen geassocieerd met het ouder worden kunnen het effect van de behandeling bij hypertensie beïnvloeden. Tegelijk vermindert de snelheid waarmee quinaprilat gevormd en geëlimineerd wordt bij patiënten ouder dan 65 jaar en staat ze in relatie tot de verminderde nierfunctie die vaak wordt gezien bij ouderen.

De leeftijd op zich lijkt de werkzaamheid of veiligheid van quinapril niet te beïnvloeden. Aangezien de nierfunctie neigt af te nemen met de leeftijd, bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis bij deze patiënten 5 mg quinapril eenmaal per dag, nadien aan te passen tot de optimale respons wordt bereikt.

Nierinsufficiëntie

Uit kinetische gegevens is gebleken dat de eliminatie van quinaprilat afhankelijk is van de mate van functioneren van de nieren. De aanbevolen aanvangsdosis van quinapril is 5 mg bij patiënten met een creatinineklaring hoger dan 30 ml/min en 2,5 mg bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 30 ml/min. Bij patiënten zonder uitzonderlijke hypotensie kan de dosis verhoogd worden in intervallen van 4 weken, afhankelijk van de klinische en hemodynamische respons.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie dienen de volgende doseringsinstructies in acht te worden genomen.

Creatinineklaring (ml/min)	Aanvangsdosis (mg/dag)
>60	10
30-60	5
10-30	2,5
<10	*

Patiënten met (pre)terminaal nierfalen (creatinineklaring < 10 ml/min.) en dialysepatiënten werden onvoldoende bestudeerd. Voorlopig vormt deze groep een contra-indicatie voor de behandeling met quinapril.

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Zwangerschap

Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6.

Wijze van toediening

De absorptie van quinapril wordt niet beïnvloed door voedsel. De tabletten dienen met een glas water te worden ingenomen. De tabletten mogen niet gekauwd worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer.
- Patiënten met antecedenten van angioneurotisch oedeem geassocieerd met een vroegere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Quinapril mag niet gebruikt worden bij patiënten met een dynamische uitstroomobstructie van het linkerventrikel.
- Het gelijktijdig gebruik van quinapril met aliskiren bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met quinapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Quinapril EG moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij geselecteerde patiënten met aortastenose wegens het potentiële risico van verminderde coronaire en cerebrale perfusie.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder antecedenten van allergie of bronchiaal astma, bijv. purpura, fotosensibiliteit, urticaria, necrotiserende angiitis, ademhalingsproblemen waaronder pneumonie en longoedeem, anafylactische reacties.

Dubbele blokkade van het renineangiotensinealdosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (waaronder acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van het RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensieve patiënten die quinapril krijgen, is de kans op hypotensie groter als de patiënt volumedepletie vertoont, bijv. door een behandeling met diuretica, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of als hij ernstige renineafhankelijke hypertensie vertoont (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat overdreven transpiratie en dehydratie kunnen leiden tot een overmatige bloeddrukdaling als gevolg van de water- en zoutdepletie.

Als symptomatische hypotensie optreedt, moeten de gebruikelijke maatregelen getroffen worden om de bloeddruk en het water- en zoutgehalte te herstellen: de patiënt moet in rugligging gebracht worden en, indien nodig, moet hij een intraveneuze infusie met een normale zoutoplossing krijgen. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses. Verlaging van de dosis quinapril of van een gelijktijdig toegediend diureticum moet echter overwogen worden als deze reactie zich voordoet.

Patiënten dienen erop gewezen te worden dat zij een licht gevoel in het hoofd moeten melden aan de arts, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling met quinapril. Indien de patiënt het bewustzijn verliest, moet hij de behandeling stopzetten tot de arts werd geraadpleegd.

Bij patiënten met congestief hartfalen met een risico op excessieve hypotensie moet de behandeling met quinapril in de aanbevolen dosis en onder strikt medisch toezicht worden opgestart. Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee weken van de behandeling en telkens na een verhoging van de dosis quinapril.

Gelijkaardige overwegingen gelden voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden bij wie een overdreven bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de nierfunctie, voor zover dit nodig wordt geacht, tijdens de behandeling gecontroleerd worden, hoewel de nierfunctie in de meeste gevallen niet zal veranderen of mogelijk zal verbeteren.

De halfwaardetijd van quinapril wordt langer naarmate de creatinineklaring afneemt. Patiënten met een creatinineklaring van <60 ml/min vereisen een lagere begindosis quinapril (zie rubriek 4.2). De dosering van deze patiënten moet op basis van de therapeutische respons opwaarts getitreerd worden en de nierfunctie moet nauwlettend in de gaten gehouden worden, hoewel eerste studies er niet op wijzen dat quinapril een verdere afname van de nierfunctie veroorzaakt.

Als gevolg van de remming van het renineangiotensinealdosteronsysteem kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij personen die daar gevoelig voor zijn. Bij patiënten met ernstig hartfalen, bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de werking van het renineangiotensinealdosteronsysteem, kan behandeling met quinapril leiden tot oligurie en/of progressieve azotemie, en in zeldzame gevallen tot acuut nierfalen en/of de dood.

Klinische studies bij hypertensieve patiënten met unilaterale of bilaterale nierarteriestenose lieten verhoogde concentraties ureumstikstof in het bloed en serumcreatinine zien bij een aantal patiënten na behandeling met een ACE-remmer. Deze verhogingen waren bijna altijd reversibel na het staken van de behandeling met de ACE-remmer en/of het diureticum. Bij deze patiënten moet de nierfunctie gecontroleerd worden tijdens de eerste weken van de behandeling.

Bij sommige patiënten met hypertensie of hartfalen zonder duidelijke, reeds bestaande nieraandoening zijn verhoogde concentraties ureumstikstof in het bloed en serumcreatinine waargenomen (>1,25 keer de bovengrens van de normaalwaarde), die meestal minimaal en van voorbijgaande aard waren, vooral wanneer quinapril gelijktijdig met een diureticum werd toegediend. Deze verhoogde concentraties ureumstikstof in het bloed en serumcreatinine zijn waargenomen bij respectievelijk 2% en 2% van de hypertensiepatiënten die monotherapie met quinapril kregen, en bij respectievelijk 4% en 3% van de hypertensiepatiënten die quinapril/hydrochloorthiazide kregen. Bij patiënten met een reeds verminderde nierfunctie is de kans groter dat deze verhogingen optreden. Een verlaging van de dosis en/of stopzetting van het diureticum en/of quinapril kan nodig zijn.

Er is onvoldoende ervaring met patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min). Daarom wordt behandeling bij deze patiënten niet aangeraden.

Gebruik in de geriatrie

Oudere patiënten vertoonden een toegenomen AUC en piekconcentraties van quinapriilaat vergeleken met jongere patiënten. Dit bleek gerelateerd te zijn aan een verlaagde nierfunctie en niet zozeer aan de leeftijd zelf (zie rubriek 5.2). In klinische studies werden geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid vastgesteld tussen oudere en jongere patiënten. Het wordt aanbevolen om bij het opstarten van de behandeling lage aanvangsdoses te geven en de nierfunctie te evalueren (zie rubriek 4.2).

Neutropenie/agranulocytose/anemie

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met agranulocytose en beenmergdepressie bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar dit komt vaker voor bij patiënten met een nierfunctiestoornis, vooral als zij ook een collageen-vasculaire ziekte hebben.

Agranulocytose werd zelden gemeld tijdens een behandeling met quinapril. Bij meer dan 2.000 patiënten die quinapril innamen tijdens klinische studies werden geen gevallen van neutropenie (< 1500 polymorfen/mm³) of agranulocytose (< 2.000 WBC/mm³) waargenomen door gebruik van quinapril.

Bij patiënten met een collageen-vasculaire ziekte en/of nierziekte dient een controle van het aantal witte bloedcellen te worden overwogen. De patiënten dienen elk teken van infectie (bijv. keelpijn, koorts) dat niet overgaat binnen 2 tot 3 dagen, zo snel mogelijk aan de arts te melden, aangezien dit op neutropenie zou kunnen wijzen.

Bij sommige patiënten die ACE-remmers kregen is anemie met een daling van het hemoglobinegehalte waargenomen. Deze daling is matig en is omkeerbaar bij stopzetting van de behandeling. De behandeling kan bij dit type van patiënten worden voortgezet, mits er regelmatige hematologische controle plaatsvindt.

Overgevoeligheid/Angio-oedeem

Angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Indien laryngeale stridor of angio-oedeem van het gezicht, de tong of de glottis optreedt, dient de behandeling onmiddellijk stopgezet te worden en moet de patiënt conform de aangewezen medische maatregelen behandeld worden. De patiënt dient strikt gecontroleerd te worden totdat de zwelling is verdwenen. Wanneer de zwelling zich beperkt tot het gezicht en de lippen, zal de aandoening gewoonlijk zonder behandeling verdwijnen; antihistaminica kunnen helpen bij het verlichten van de symptomen. Angio-oedeem waarbij de larynx is aangedaan kan fataal zijn. Wanneer de tong, glottis of larynx dermate opgezwollen zijn dat een luchtwegobstructie waarschijnlijk is, dient onmiddellijk met een adequate behandeling gestart te worden, bijv. subcutane toediening van een adrenalineoplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml).

Patiënten met antecedenten van angio-oedeem die geen verband houdt met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem als ze een ACE-remmer krijgen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis quinapril worden gestart. Behandeling met quinapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gemeld bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden abdominale pijn (al dan niet met misselijkheid of braken). In sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van angio-oedeem van het gezicht en was het C-1-esteraseniveau normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures als een CT-scan of echografie van de buik of tijdens operaties, en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met de ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden in de differentiaaldiagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en die abdominale pijn hebben.

Etnische verschillen

Van negroïde patiënten die behandeld werden met ACE-remmers is gemeld dat ze een hogere

incidentie van angio-oedeem hebben in vergelijking met niet-negroïde patiënten. Daarnaast moet opgemerkt worden dat in gecontroleerde klinische studies gezien werd dat het effect van ACE-remmers op de bloeddruk bij negroïde patiënten kleiner was dan bij niet-negroïde patiënten.

Desensitisatie

Patiënten die ACE-remmers kregen tijdens een desensitisatiebehandeling met hymenopteragif vertoonden langdurige, levensbedreigende anafylactoïde reacties. Bij diezelfde patiënten werden deze reacties vermeden door de ACE-remmers tijdelijk stop te zetten, maar ze traden weer op bij onopzettelijke, hernieuwde blootstelling.

Hemodialyse en LDL-afereze

Patiënten die gedialyseerd worden met high-flux polyacrylonitril ('AN69')-membranen lopen een zeer groot risico op anafylactoïde reacties wanneer ze met ACE-remmers worden behandeld. Deze combinatie moet dan ook vermeden worden door andere antihypertensieve geneesmiddelen of andere membranen voor hemodialyse te gebruiken. Vergelijkbare reacties zijn waargenomen tijdens LDL-afereze met dextraansulfaat. Deze methode mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden.

Leverinsufficiëntie

Voorzichtigheid is geboden wanneer quinapril samen met een diureticum wordt toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis of progressieve leverziekte, aangezien minimale veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een hepatisch coma kunnen bespoedigen. De omzetting van quinapril tot quinaprilaat is doorgaans afhankelijk van esterase uit de lever. Bij patiënten met alcoholcirrose zijn de quinaprialaatconcentraties verlaagd door verminderde de-esterificatie van quinapril.

Er is geen speciale dosisaanpassing vereist.

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en evolueert tot fulminante levernecrose (soms met fatale afloop). Patiënten die tijdens de behandeling met een ACE-remmer geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten stoppen met quinapril en aangepaste medische opvolging krijgen.

Hoest

Hoest werd gemeld bij gebruik van ACE-remmers. Typisch is dat de hoest niet-productief en hardnekkig is en verdwijnt na stopzetting van de behandeling. Hoest als gevolg van ACE-remmers moet beschouwd worden als een onderdeel van de differentiaaldiagnose van hoest.

Chirurgie/anesthesie

Bij patiënten die een zware chirurgische ingreep ondergaan of bij anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypotensie, kan quinapril de vorming van angiotensine II, secundair aan de compensatoire afgifte van renine, blokkeren. Als hypotensie optreedt en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan dit door volume-expansie gecorrigeerd worden (zie rubriek 4.5).

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Hyponatriëmie en syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Het syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) en de daaropvolgende hyponatriëmie werd waargenomen bij sommige patiënten behandeld met quinapril en andere ACE-remmers. Het wordt aanbevolen het serumnatriumgehalte bij ouderen en bij andere patiënten met een risico op hyponatriëmie regelmatig te controleren.

Diabetische patiënten

Bij diabetici kunnen ACE-remmers de gevoeligheid voor insuline verhogen en zijn ze in verband gebracht met hypoglykemie wanneer deze patiënten behandeld werden met orale antidiabetica of insuline. De bloedglucosespiegel moet zorgvuldig worden gecontroleerd, vooral tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer en bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Een behandeling met ACE-remmers mag niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Patiënten die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met een ACE-remmer als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Wanneer zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk te worden gestopt, en, indien aangewezen, met een alternatieve behandeling te worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renineangiotensinealdosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Andere antihypertensiva

Er kan een additief effect of een versterking van de werking optreden wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met andere antihypertensiva.

Tetracyclinen en andere geneesmiddelen die met magnesium interageren

Door de aanwezigheid van magnesiumcarbonaat in de formulering bleek de gelijktijdige toediening van quinapril de absorptie van tetracycline bij gezonde vrijwilligers met 28-37% te verminderen. Er moet rekening worden gehouden met deze interactie bij het gelijktijdig voorschrijven van quinapril en tetracycline.

Gelijktijdige behandeling met diuretica

Er kan een sterke daling van de bloeddruk optreden in het begin van een behandeling met quinapril bij patiënten onder diuretica, en in het bijzonder bij diegenen die recent met de therapie zijn begonnen. Deze hypotensieve effecten na de eerste dosis quinapril kunnen tot een minimum beperkt worden de toediening van het diureticum enkele dagen voor de eerste inname van quinapril te onderbreken. Indien het niet mogelijk is het diureticum te onderbreken, dient de aanvangsdosis van quinapril verlaagd te worden. Patiënten bij wie de behandeling met het diureticum wordt voortgezet, dienen gedurende twee uur na de eerste dosis quinapril te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met quinapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van quinapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van quinapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Chirurgie/anesthesie

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn waaruit blijkt dat er een interactie is tussen quinapril en anesthetica die hypotensie produceren, is voorzichtigheid geboden als patiënten een zware chirurgische ingreep of anesthesie ondergaan, aangezien ACE-remmers de vorming van angiotensine II, secundair aan de compensatoire afgifte van renine, blokkeren. Dit kan leiden tot hypotensie, wat door volume-expansie gecorrigeerd kan worden (zie rubriek 4.4).

Lithium

Verhoogde serumlithiumconcentraties en symptomen van lithiumtoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die tegelijk met lithium en een ACE-remmer behandeld werden, als gevolg van het natriumverliezende effect van deze geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden met het gelijktijdig gebruik van quinapril en lithium en een frequente monitoring van de serumlithiumconcentraties is aanbevolen. Het gelijktijdig gebruik van een diureticum kan het risico van lithiumtoxiciteit verhogen.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-inhibitoren (COX-2-inhibitoren)

NSAID's en ACE-remmers kunnen een additief effect uitoefenen op de toename van serumkalium, omdat de nierfunctie kan verminderd zijn. Bij oudere patiënten, patiënten met volumedepletie (inclusief patiënten die met diuretica worden behandeld) of patiënten met nierfunctiestoornissen, kan de gelijktijdige toediening van NSAID's (inclusief selectieve COX-2-inhibitoren) en ACE-remmers (inclusief quinapril) leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. De nierfunctie moet regelmatig gecontroleerd worden bij patiënten die quinapril en een NSAID krijgen. Het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers, waaronder quinapril, kan worden verminderd door NSAID's.

Goud

In zeldzame gevallen zijn nitritoïde reacties (symptomen zijn onder andere roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer werden behandeld.

Allopurinol, cytostatica en immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide

Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op leukopenie (zie rubriek 4.4).

Alcohol, barbituraten en narcotica

Er kan potentiëring van orthostatische hypotensie optreden.

Andere middelen

Bij het gelijktijdig gebruik van meervoudige doses van 10 mg atorvastatine met 80 mg quinapril zijn er geen belangrijke veranderingen in de steady-state farmacokinetische parameters van atorvastatine waargenomen.

Er zijn geen belangrijke kinetische reacties waargenomen bij het gelijktijdig gebruik van propranolol, hydrochloorthiazide, digoxine en cimetidine. De protrombinetijd werd niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van quinapril en warfarine.

Antacida

Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van quinapril verlagen.

Antidiabetica (orale hypoglykemiërende middelen en insuline)

Bij diabetici kunnen ACE-remmers de gevoeligheid voor insuline verhogen en zijn ze in verband gebracht met hypoglykemie wanneer deze patiënten behandeld werden met orale antidiabetica of insuline. De bloedglucosespiegel moet vooral tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer en bij patiënten met een verminderde nierfunctie zorgvuldig gecontroleerd worden (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen de bloeddrukverlagende effecten van de ACE-remmers verminderen; de patiënten dienen zorgvuldig te worden bewaakt om zeker te zijn dat het gewenste effect wordt bereikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er kunnen geen conclusies getrokken worden uit epidemiologische gegevens met betrekking tot het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een kleine toename van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die zwanger willen worden, dienen over te schakelen op een alternatieve antihypertensieve behandeling waarvan de veiligheid voor gebruik tijdens de zwangerschap werd aangetoond, tenzij een onafgebroken behandeling met een ACE-remmer als absoluut noodzakelijk wordt beschouwd. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Bij de mens staat bekend dat blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydrannie, vertraagde ossificatie van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) induceert (zie rubriek 5.3). Indien blootstelling aan een ACE-remmer heeft plaatsgevonden vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, is een echografie van de nierfunctie en schedel aanbevolen. Zuigelingen van wie de moeder ACE-remmers heeft ingenomen, dienen zorgvuldig op hypotensie te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Bepaalde farmacokinetische gegevens wijzen op zeer lage concentraties in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Quinapril EG bij borstvoeding niet aanbevolen voor vroegtijdig geboren baby's en gedurende de eerste weken na de bevalling, wegens het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale gevolgen en het gebrek aan voldoende klinische ervaring.

In het geval van een oudere zuigeling kan het gebruik van Quinapril EG door een moeder die borstvoeding geeft, overwogen worden als deze behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind gecontroleerd wordt op eventuele bijwerkingen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Het vermogen om activiteiten uit te voeren, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, kan verminderd zijn wegens het mogelijk optreden van duizeligheid of draaierigheid, vooral in het begin van de behandeling met quinapril.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden waargenomen tijdens een behandeling met quinapril en andere ACE-remmers. In deze rubriek zijn de frequenties van de bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($\leq 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De meest frequent gemelde bijwerkingen tijdens gecontroleerde klinische studies waren hoofdpijn (7,2%), duizeligheid (5,5%), hoest (3,9%), vermoeidheid (3,5%), rinitis (3,2%), misselijkheid en/of braken (2,8%), en myalgie (2,2%).

Systeem/Orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Agranulocytose, hemolytische anemie, neutropenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactoïde reactie
Endocriene aandoeningen	Niet bekend	Syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie, hyponatriëmie
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
	Soms	Verwardheid, depressie, zenuwachtigheid
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
	Soms	Voorbijgaande ischemische aanval, slaperigheid
	Zelden	Evenwichtsstoornis, syncope, neuropathie
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen	Soms	Amblyopie
	Zeer zelden	Gezichtsstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Myocardinfarct, angina pectoris, tachycardie, palpitaties, asystolie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
	Soms	Vasodilatatie
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu, hoest***
	Soms	Droge keel
	Zelden	Eosinofiele pneumonie, verergering van astma

	Niet bekend	Bronchospasmen. In individuele gevallen: obstructie van de bovenste luchtwegen door angio-oedeem (mogelijk met fatale afloop)
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Braken, diarree, dyspepsie, buikpijn, nausea
	Soms	Flatulentie, droge mond
	Zelden	Glossitis, constipatie, dysgeusie
	Zeer zelden	Ileus, angio-oedeem van de dunne darm
	Niet bekend	Pancreatitis*
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leverfunctiestoornissen
	Niet bekend	Hepatitis, cholestatische icterus
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Angio-oedeem, rash, pruritus, hyperhidrose
	Zelden	Erythema multiforme, pemphigus, urticaria
	Zeer zelden	Psoriasisachtige dermatitis
	Niet bekend	Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis, alopecia, fotosensitiviteit. Huidaandoeningen kunnen gepaard gaan met koorts, spier- en gewrichtspijn (myalgie, artralgie, artritis), ontsteking van de bloedvaten (vasculitis), serositis en bepaalde veranderingen van de laboratoriumwaarden (eosinofilie, leukocytose en/of verhoogde titer van antinucleaire antistoffen, verhoogde sedimentatiesnelheid van de rode bloedcellen). Psoriasis, psoriasis verergerd
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen	Vaak	Rugpijn, myalgie
	Soms	Artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Nierinsufficiëntie, proteïnurie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid, asthenie, pijn op de borst
	Soms	Gegeneraliseerd oedeem, koorts, perifeer oedeem
Onderzoeken	Vaak	Verhoogd creatinine in het bloed, verhoogd ureum in het bloed**
	Niet bekend	Verlaagd hemoglobine, verlaagd hematocriet en aantal witte bloedcellen, verhoogde concentraties leverenzymen, verhoogd bilirubine in het bloed. Bij patiënten met congenitale G-6-PDH-deficiëntie zijn individuele gevallen van hemolytische anemie gemeld.
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Faryngitis, rinitis
	Soms	Bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, infectie van de urinewegen, sinusitis

* Pancreatitis is in zeldzame gevallen gemeld bij patiënten die met ACE-remmers werden behandeld; in sommige gevallen was dit fataal.

** Dergelijke verhogingen komen eerder voor bij patiënten die tegelijkertijd met een diureticum behandeld worden dan bij patiënten die alleen met quinapril behandeld worden. Deze waargenomen verhogingen zijn bij voortzetting van de behandeling vaak reversibel.

*** Droge hoest kan optreden bij een aanzienlijk percentage patiënten dat met ACE-remmers behandeld wordt. Vrouwen en niet-rokers lijken kwetsbaarder. Doorgaans is de hoest niet-productief en aanhoudend en verdwijnt deze bij staking van de behandeling.

Vasculitis en gynaecomastie zijn gemeld bij gebruik van andere ACE-remmers en het kan niet uitgesloten worden dat deze ongewenste effecten groepspecifiek zijn.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

De orale LD₅₀-waarde van quinapril bij muizen en ratten varieert van 1440 tot 4280 mg/kg.

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling in geval van overdosering met quinapril. De meest waarschijnlijke klinische verschijnselen zouden bestaan uit symptomen toe te schrijven aan ernstige hypotensie, welke normaal gesproken behandeld dient te worden door intraveneuze volume-expansie.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend, in lijn met de gevestigde medische praktijk.

Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben weinig effect op de eliminatie van quinapril en quinapriolaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, enkelvoudig
ATC-code: C 09 AA 06

Quinaprilhydrochloride is het hydrochloridezout van quinapril, de ethylester van een langwerkende, non-sulphydrylgroep bevattende specifieke inhibitor van het enzym dat angiotensine I in angiotensine II omzet (angiotensineconversie-enzym (ACE) remmer).

Quinapril wordt snel gehydrolyseerd tot quinaprilaat (quinaprialdiacidum, de belangrijkste metaboliet), dat een sterke ACE-remmende activiteit vertoont in onderzoeken op mensen en dieren, die zelfs groter is dan die van quinapril zelf.

In het plasma wordt een IC₅₀ ratio (quinapril/quinaprilaat) van 135 gemeten met betrekking tot ACE-remming bij zowel normotensieve als hypertensieve patiënten.

De diketopiperazinemetabolieten van quinapril (M2 en M3) worden in kleine hoeveelheden (6% elk) teruggevonden in de urine en geven een verwaarloosbare ACE-remming in het plasma in vergelijking met quinapril. Daarentegen werden onvoldoende functionele (hemodynamische) studies verricht om een bijdrage tot het overall effect uit te sluiten. ACE is een peptidyldipeptidase die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. De aldosteronuitscheiding wordt ook gestimuleerd door angiotensine II. Het werkingsmechanisme van quinapril bij mensen en dieren bestaat eruit het ACE-enzym te remmen, waardoor de vasopressoractiviteit en de aldosteronsecretie afnemen. De onderdrukking van de negatieve feedback van angiotensine II op de reninesecretie leidt tot een verhoging van de plasmarenineactiviteit.

In de BANFF-studie (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) verbeterde bij post-CABG-patiënten een 8 weken durende behandeling met 20 mg quinapril per dag aanzienlijk de flow-gemedieerde vasodilatatie in de arterie brachialis.

In de TREND-studie (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), een placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek van 6 maanden, waarin normotensieve CHZ-patiënten met normale linkerventriculaire functie en normale lipidewaarden werden behandeld met 40 mg quinapril per dag, werd een verbetering waargenomen van de endotheliumafhankelijke vasodilatatie in de coronaire arteriën. Deze studies tonen aan dat quinapril de endotheliale functie kan verbeteren bij patiënten met coronaire en perifere vasculaire ziekten.

Endotheliale disfunctie wordt beschouwd als een belangrijk onderliggend pathofysiologisch mechanisme bij CHZ.

Deze werking kan toegeschreven worden aan een toename van NO door binding met weefsel ACE en een bradykinine gerelateerd werkingsmechanisme. Quinapril heeft ook een bloeddrukverlagend effect bij lage tot normale plasmarenineconcentraties. Dit suggereert dat andere mechanismen bijdragen tot de werking van quinapril. ACE is identiek aan kinase II, het enzym dat bradykinine, een krachtige vasodepressorpeptide, afbreekt. Bradykinine reageert op bradykinereceptoren in het vasculaire endothelium om de afgifte van vasodilatoren zoals NO en prostacycline te bevorderen.

Angiotensine II heeft ook een effect op de afgifte van perifere sympathische neuronale catecholamines.

Andere mogelijke werkingsmechanismen die daarom kunnen bijdragen tot de activiteit van quinapril zijn: verhoogde bradykinine en bradykinine regulerende prostaglandinenaafgifte; een verminderde afgifte van sympathische neurotransmitters en de toegankelijkheid van quinapril tot het weefsel ACE-compartiment. ACE-remmers, waaronder quinapril, kunnen de insulinegevoeligheid verhogen. De toediening van 10 tot 40 mg quinapril aan patiënten met essentiële hypertensie leidt tot een verlaging van de bloeddruk in zowel zittende als staande positie met een minimaal effect op de hartslag. De antihypertensieve werking treedt op binnen één uur met piekeffecten die gewoonlijk ongeveer twee tot vier uur na orale toediening bereikt worden.

Het bereiken van de maximale bloeddrukverlagende effecten kan bij sommige patiënten soms twee tot vier weken duren.

Bij de aanbevolen doses worden de bloeddrukverlagende effecten bij de meeste patiënten gedurende

het 24 uren dosisinterval aangehouden, zo ook tijdens langdurige behandeling, waarbij geen tekenen van tolerantie zijn waargenomen.

De gelijktijdige toediening van thiazidediuretica of bètablokkers verhoogt het bloeddrukverlagend effect van quinapril.

Na toediening van quinapril aan patiënten met congestief hartfalen nemen de perifere vasculaire resistentie, de gemiddelde arteriële druk, de systolische en diastolische bloeddruk en de pulmonaire capillaire wiggedruk af; de cardiale output neemt toe.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eindorgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan een standaardbehandeling met een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde klinische studie met richtdoses van 2,5; 5, 10 en 20 mg quinapril bij 112 kinderen en adolescenten met hypertensie of hoge normale bloeddruk gedurende 8 weken (2 weken dubbelblind en 6 weken extensieperiode), werd de primaire doelstelling, namelijk een daling van de diastolische bloeddruk, na 2 weken niet bereikt. De systolische bloeddruk (secundaire doelstelling voor werkzaamheid) vertoonde pas na 2 weken een statistisch significante lineaire dosisrespons tussen de behandelgroepen, waarbij een significant verschil werd gezien tussen de groep die eenmaal daags quinapril 20 mg kreeg en de placebogroep.

Er is geen onderzoek verricht naar de langetermijneffecten van quinapril op de groei, puberteit en algemene ontwikkeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening worden binnen één uur piekplasmaconcentraties van quinapril waargenomen.

Afgaande op de teruggevonden quinapril en zijn metabolieten in de urine bedraagt de absorptie ongeveer 60%.

De absorptie van quinapril wordt niet beïnvloed door voedsel. Na absorptie wordt quinapril omgezet in zijn belangrijkste metaboliet, quinaprilaat, een krachtige ACE-remmer, en verschillende inactieve metabolieten.

Quinapril heeft een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer één uur. De biologische beschikbaarheid van quinaprilaat na orale toediening van quinapril bedraagt ongeveer 35%.

Quinaprilaat heeft een schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 2-2,5 uur en de plasmaklaring bedraagt ongeveer 60 ml/min.

De piekplasmaconcentraties van quinaprilaat worden ongeveer twee uur na orale toediening waargenomen. Ongeveer 97% van quinapril en quinaprilaat in het plasma wordt gebonden aan plasmaproteïnen. Het distributievolume van quinaprilaat bedraagt ongeveer 11 liter. De klaring van quinaprilaat gebeurt hoofdzakelijk via renale excretie en deze renale klaring van quinaprilaat bedraagt ongeveer 95% van de totale plasmaklaring.

Na orale toediening van quinapril wordt ongeveer 30% van de toegediende dosis geëlimineerd in de urine als quinaprilaat.

Bij patiënten met een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min wordt de eliminatie van quinaprilaat vertraagd, waardoor een dosisverlaging noodzakelijk is (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie neemt de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van quinaprilaat toe wanneer de creatinineklaring afneemt. Er bestaat een lineaire correlatie tussen plasmaquinaprilaatklaring en creatinineklaring.

De eliminatie van quinaprilaat vermindert bij oudere patiënten (> 65 jaar) en is het resultaat van de verminderde nierfunctie die vaak voorkomt bij ouderen (zie rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

De quinaprilaatconcentraties zijn verminderd bij patiënten met cirrose als gevolg van de verminderde omzetting van quinapril.

Studies bij ratten tonen aan dat quinapril en/of zijn metabolieten de bloedhersenbarrière slechts beperkt passeren en dan enkel teruggevonden worden op die plaatsen van de hersenen met bekende hoge ACE-activiteit.

Borstvoeding:

Na één enkele orale dosis van 20 mg quinapril bij zes vrouwen die borstvoeding gaven, was de M/P (Melk/Plasmaratio) voor quinapril 0,12. Quinapril werd niet teruggevonden in moedermelk 4 uur na toediening van de dosis. Op geen enkel ogenblik werd er quinaprilaat in de melk gevonden (<5 µg/l). Naar schatting neemt een zuigeling die borstvoeding krijgt, ongeveer 1,6% van de door de moeder ingenomen dosis quinapril, aangepast aan haar gewicht, op.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van quinapril is onderzocht in een studie met enkelvoudige doses (0,2 mg/kg) bij 24 kinderen in de leeftijd van 2,5 maanden tot 6,8 jaar en in een studie met meervoudige doses (0,016-0,468 mg/kg) bij 38 kinderen in de leeftijd van 5 tot 16 jaar met een gemiddeld gewicht van 66-98 kg.

Net als bij volwassenen werd quinapril snel omgezet in quinaprilaat. Over het algemeen bereikten de quinaprilaatconcentraties 1 tot 2 uur na toediening hun piek en namen vervolgens af met een gemiddelde halfwaardetijd van 2,3 uur. Bij zuigelingen en jonge kinderen is de blootstelling na een enkelvoudige dosis van 0,2 mg/kg vergelijkbaar met die bij volwassenen na een enkelvoudige dosis van 10 mg. Bij een studie met meervoudige doses bij kinderen vanaf schoolgaande leeftijd en adolescenten namen de AUC en C_{max} van quinaprilaat lineair toe met een toename van de dosis quinapril op mg/kg-basis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Conventionele studies bij dieren met betrekking tot de veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit hebben geen andere risico's voor de patiënt aangetoond dan die te verwachten op basis van het farmacologisch werkingsmechanisme.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Magnesiumcarbonaat (E504)

Hydroxypropylcellulose (E463)
Crospovidon
Magnesiumstearaat (E470b)
Methacrylaatcopolymeer (Eudragit E)
Titaandioxide (E171)
Talk (E553b)
Macrogol
IJzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen van 14, 28, 30, 56, 84 of 98 tabletten, verpakt met een bijsluiter in een kartonnen doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE291785

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 maart 2007.
Datum van laatste verlenging: 25/02/2011.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2022.

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van herziening van de tekst: 03/2019.