

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accupril 5 mg filmomhulde tabletten
Accupril 10 mg filmomhulde tabletten
Accupril 20 mg filmomhulde tabletten
Accupril 40 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet van Accupril bevat 5 mg, 10 mg, 20 mg of 40 mg quinapril, als quinaprilhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke Accupril 5 mg filmomhulde tablet bevat 38 mg lactosemonohydraat.
Elke Accupril 10 mg filmomhulde tablet bevat 76 mg lactosemonohydraat.
Elke Accupril 20 mg filmomhulde tablet bevat 33,34 mg lactosemonohydraat.
Elke Accupril 40 mg filmomhulde tablet bevat 66,67 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Accupril 5 mg filmomhulde tabletten:
gele, ovale, biconvexe filmomhulde tablet met een breukstreep op elke kant en '5' op elke kant in tegengestelde richting gegraveerd.

Accupril 10 mg filmomhulde tabletten:
rode, driehoekige, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep aan de ene kant en '10' aan de andere kant gegraveerd.

Accupril 20 mg filmomhulde tabletten:
gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet met een breukstreep op elke kant en '20' aan één kant gegraveerd.

Accupril 40 mg filmomhulde tabletten:
rode, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met '40' aan de ene kant gegraveerd en 'PD 535' aan de andere kant gegraveerd.

De tabletten van 5 mg, 10 mg en 20 mg kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Arteriële hypertensie

Accupril is aangewezen voor de behandeling van essentiële arteriële hypertensie en is doeltreffend in monotherapie of in associatie met diuretica of bètablokkers (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Congestief hartfalen

Accupril is doeltreffend voor de behandeling van congestief hartfalen, in associatie met een diureticum en/of een hartglucoside.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De biobeschikbaarheid van quinapril wordt niet beïnvloed door voedsel. Accupril mag ongeacht de maaltijden worden toegediend.

Dosering volgens indicaties

1. Arteriële hypertensie

Monotherapie

De aanbevolen aanvangsdosering bedraagt bij patiënten zonder diuretica 10 mg in één inname per dag. In functie van de klinische respons kan de onderhoudsdosering worden verhoogd tot 20 mg à 40 mg per dag, in één enkele inname of verspreid over 2 innamen. Bij een klein aantal patiënten kan het nodig zijn de dosering te verhogen tot 80 mg/dag quinapril in één of twee innamen, echter zonder deze maximumdosis te overschrijden.

(Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)

Gelijktijdige behandeling met diuretica

Bij patiënten die reeds met diuretica worden behandeld, bedraagt de aanvangsdosering 5 mg quinapril per dag, teneinde het optreden van overdreven hypotensie te voorkomen. De dosering zal daarna aangepast worden (zoals hierboven wordt beschreven) om een optimale respons te bekomen.

(Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)

2. Congestief hartfalen

De aanbevolen aanvangsdosering bij patiënten met congestief hartfalen bedraagt 5 mg quinapril in één inname per dag. De patiënt zal hierbij nauwgezet worden gecontroleerd voor een eventuele symptomatische hypotensie. De patiënten kunnen echter op doeltreffende wijze onder controle worden gehouden met doses tot 40 mg per dag, in één of twee innamen, in associatie met een diureticum en/of een hartglycoside. De doeltreffende dosis bedraagt gewoonlijk 10 tot 20 mg per dag, in associatietherapie.

3. Bijzondere toestanden

Bejaarden

Omdat bij deze leeftijdsgroep de creatinineklaring verminderd is, bedraagt de aanvangsdosering bij bejaarden 5 mg quinapril in één inname per dag. De dosering zal daarna aangepast worden om een optimale therapeutische respons te bekomen.

Nierinsufficiëntie

De kinetische gegevens tonen aan dat de eliminatie van quinapril afhankelijk is van de staat van de nierfunctie. Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 60 ml/min, maar hoger dan 15 ml/min, is de aanvangsdosering 5 mg quinapril per dag; zij zal daarna aangepast worden om een optimale therapeutische respons te bekomen. Bij patiënten met een creatinineklaring lager dan 15 ml/min zal de dosering van quinapril nog verlaagd worden en/of het toedieningsinterval verlengd worden.

Patiënten met een creatinineklaring van minder dan 10 ml/min. of dialysepatiënten zijn onvoldoende onderzocht om specifieke doseringsaanbevelingen te kunnen verstrekken.

Nierarterie-stenose

Het gebruik van quinapril is gecontra-indiceerd in geval van nierarterie-stenose (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Levercirrose

Door een vermindering van de ontsteking van quinapril zijn de concentraties van quinapril iets lager bij patiënten die lijden aan levercirrose. De uitscheiding blijft echter normaal en er is geen accumulatie. Geen enkele speciale doseringsaanpassing is vereist.

Pediatrische patiënten

De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Zwangerschap

Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor quinapril of voor een van de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, of voor elk andere inhibitor van het angiotensine converterend enzym (ACE-inhibitor).
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Patiënten met voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem gerelateerd aan een eerdere behandeling met een ACE-inhibitor. Kruisgevoeligheid voor andere ACE-inhibitoren is niet onderzocht.
- Erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Combinatie met sacubitril/valsartan wegens een verhoogd risico op angioneurotisch oedeem.
- Bilaterale nierarterie-stenose of stenose aan één nier.
- Quinapril dient niet te worden gebruikt bij patiënten met een dynamische uitstroomobstructie van het linkerventrikel.
- Het gelijktijdig gebruik van Accupril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van quinapril bij geselecteerde patiënten met aortastenose.

Overgevoeligheidsreacties

Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van allergie of astma bronchiale, bijv. purpura, lichtgevoeligheid, urticaria, necrotiserende angitis, ademnood, waaronder pneumonitis en longoedeem, en anafylactische reacties.

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie is slechts zelden waargenomen bij patiënten met niet-gecompliceerde hypertensie. Bij patiënten met hypertensie behandeld met quinapril, is hypotensie waarschijnlijker bij patiënten met water- en zoutdepletie, bijv. bij behandeling met een diureticum, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of bij een ernstige renineafhankelijke hypertensie (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Aan de patiënten zal worden meegedeeld dat hevig transpireren en vochtverlies tot een daling van de bloeddruk kunnen leiden, door water- en zoutdepletie.

Bij patiënten behandeld met een diureticum is het belangrijk om, indien mogelijk, het diureticum gedurende 2 tot 3 dagen stop te zetten alvorens de behandeling met quinapril in te stellen. Indien de bloeddruk niet met quinapril alleen gecontroleerd kan worden, dient de diuretische behandeling opnieuw te worden ingesteld. Indien het niet mogelijk is om de diuretische behandeling te onderbreken, dient quinapril met een lage aanvangsdosis te worden ingesteld.

Indien symptomatische hypotensie optreedt, moet de behandeling met quinapril onmiddellijk onderbroken worden en moet de gebruikelijke maatregelen worden ondernomen om de bloeddruk en het water- en zoutvolume te herstellen: de patiënt dient plat op de rug gelegd te worden en indien nodig dient een intraveneuze infusie van een normale fysiologische NaCl-oplossing te worden toegediend. Een voorbijgaand bloeddrukverlagend effect is geen contra-indicatie voor het voortzetten van de behandeling. Een verlaging van de dosis quinapril of van een gelijktijdig toegediend diureticum moet echter overwogen worden als deze reactie zich voordoet.

De patiënten zullen gewaarschuwd worden om duizeligheid te melden, in het bijzonder tijdens de eerste dagen van de behandeling met quinapril. In geval van voorbijgaand bewustzijnsverlies moet de patiënt de behandeling met quinapril onmiddellijk staken en een arts raadplegen.

Bij patiënten met congestief hartfalen, die het risico lopen op een excessieve daling van de bloeddruk, dient de behandeling met quinapril op de aanbevolen dosering onder strikt medisch toezicht gestart te worden. Deze patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee weken van de behandeling en bij elke verhoging van de dosering van quinapril. Gelijkaardige maatregelen gelden ook voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, bij wie een excessieve daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

Aangetaste nierfunctie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de nierfunctie tijdens behandeling worden gecontroleerd, hoewel de nierfunctie in de meeste gevallen niet zal veranderen en zelfs zou kunnen verbeteren.

De halfwaardetijd van quinapril neemt toe indien de creatinineklaring vermindert. Patiënten met een creatinineklaring van <60 ml/min. vereisen een lagere aanvangsdosis van quinapril (zie rubriek 4.2). Bij deze patiënten dient de dosering in functie van de therapeutische reactie opwaarts getitreerd te worden en dient de nierfunctie van dichtbij gevolgd te worden, ofschoon de initiële studies niet aantonen dat quinapril een verdere verslechtering van de nierfunctie teweegbrengt.

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (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 (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van 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.”

Als gevolg van de inhibitie van het RAAS kunnen bij gevoelige personen nierfunctiewijzigingen worden verwacht. Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie en van wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan een behandeling met quinapril oligurie en/of toenemende azotemie en zelfs in zeldzame gevallen acute nierinsufficiëntie en/of dood veroorzaken.

In klinische studies bij hypertensieve patiënten met uni- of bilaterale nierarteriostenose zijn bij sommige patiënten toenames van de BUN en het serumcreatinine waargenomen na behandeling met een ACE-inhibitor. Deze toenames waren bijna altijd reversibel na de stopzetting van de ACE-inhibitor en/of van het diureticum. Het gebruik van quinapril is gecontra-indiceerd bij patiënten met uni- of bilaterale nierarteriostenose.

Sommige patiënten met hypertensie of hartinsufficiëntie zonder merkbare voorafbestaande vasculaire nieraandoening ontwikkelden een veelal lichte en voorbijgaande toename van de BUN en het serumcreatinine (> 1,25 maal de bovengrens van de normaalwaarde), vooral bij

concomitante toediening van quinapril en een diureticum. Stijgingen van BUN en serumcreatinine werden waargenomen bij respectievelijk 2% en 2 % van de hypertensieve patiënten die een monotherapie met quinapril kregen en bij respectievelijk 4% en 3% van de hypertensieve patiënten die quinapril/hydrochloorthiazide (HCTZ) kregen. De kans op deze stijgingen is groter bij patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie. Dosisvermindering en/of de stopzetting van het diureticum en/of quinapril kunnen vereist zijn.

Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met ernstige nierfunctie (creatinineklaring <10 ml/min.). Daarom is de behandeling niet aanbevolen bij deze patiënten.

Geriatrisch gebruik

Oudere patiënten vertoonden een toename van de AUC en van de maximale concentraties van quinapriilaat in vergelijking met jongere patiënten; deze toename bleek eerder aan de verminderde nierfunctie dan aan de leeftijd gerelateerd te zijn. In gecontroleerde en niet-gecontroleerde studies, waarin 21% van de patiënten 65 jaar of ouder was, werden geen algemene verschillen in doeltreffendheid of veiligheid gezien tussen oudere en jongere patiënten. Toch kan een grotere gevoeligheid van sommige oudere patiënten niet worden uitgesloten. Aan het begin van de behandeling is het aanbevolen om lage aanvangsdosissen toe te dienen en de nierfunctie te evalueren (zie rubriek 4.2).

Anemie

Anemie met een daling van het hemoglobinegehalte is aangetoond bij niertransplantatiepatiënten of patiënten onder hemodialyse; deze daling was des te groter naarmate de uitgangswaarden hoger waren. Dit effect blijkt niet dosisafhankelijk, maar zou in verband staan met het werkingsmechanisme van de ACE-inhibitoren. Deze daling is matig, doet zich voor in een periode van 1 tot 6 maanden en blijft vervolgens stabiel. Zij is reversibel bij stopzetting van de behandeling. Deze kan bij dit type van patiënten worden voortgezet mits een regelmatige hematologische controle.

Angioneurotisch oedeem

Voornamelijk na de eerste dosis quinapril kan angioneurotisch oedeem, waaronder larynx-oedeem, optreden. De patiënten zullen worden verzocht om onmiddellijk elk teken of symptoom dat op angioneurotisch oedeem kan wijzen (zwellen van het gelaat, de ogen, de lippen, de tong, ademhalingsmoeilijkheden) te melden, de behandeling onmiddellijk stop te zetten totdat een arts wordt geraadpleegd en ook geen andere ACE-inhibitor in te nemen. Angioneurotisch oedeem werd gemeld bij patiënten die met ACE-inhibitoren werden behandeld. In geval van larynx stridor of angioneurotisch oedeem van het gelaat, de tong of de huid, dient de behandeling onmiddellijk te worden onderbroken; de patiënt dient op adequate wijze te worden behandeld overeenkomstig de gewone medische zorg, en nauwgezet te worden gevolgd tot de zwelling verdwijnt. Indien de zwelling beperkt blijft tot het gelaat en de lippen, zal deze over het algemeen zonder behandeling verdwijnen; toediening van antihistaminica kan nuttig zijn om de symptomen te verlichten. Angioneurotisch oedeem in de keelstreek kan fataal aflopen. In geval van aantasting van de tong, de huid of de larynx, met mogelijke obstructie van de luchtwegen als gevolg, moet onmiddellijk een aangepaste behandeling worden ingesteld, bijv. subcutane toediening van een 1/1000 (0,3 tot 0,5 ml) adrenalineoplossing (epinefrine). Patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem die geen verband hield met ACE-inhibitoren, kunnen meer risico lopen op angioneurotisch oedeem bij behandeling met een ACE-inhibitor (zie rubriek 4.3).

De combinatie van quinapril met sacubitril/valsartan is gecontraïndiceerd wegens het verhoogd risico op angioneurotisch oedeem (zie rubriek 4.3). Therapie met sacubitril/valsartan dient enkel te worden gestart 36 uur na de laatste dosis quinapril. Indien een behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, dient therapie met quinapril enkel te worden gestart 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Het gelijktijdig gebruik van andere NEP-remmers (bijvoorbeeld racecadotril) met ACE-remmers kan eveneens het risico op angioneurotisch oedeem verhogen (zie rubriek 4.5). Daarom is een voorzichtige beoordeling van de verhouding tussen

voordelen en risico's noodzakelijk alvorens een behandeling met NEP-remmers (bijvoorbeeld racecadotril) te starten bij patiënten die reeds quinapril gebruiken.

Patiënten behandeld met een ACE-remmer die tegelijkertijd een mTOR-remmer (bijv. temsirolimus) of een DPP-4-remmer (bijv. vildagliptine) gebruiken, kunnen een verhoogd risico op angioneurotisch oedeem vertonen (zie rubriek 4.5).

Intestinaal angioneurotisch oedeem

Intestinaal angioneurotisch oedeem werd gemeld bij patiënten behandeld met ACE- inhibitoren. Deze patiënten vertoonden buikpijn (met of zonder misselijkheid en braken); in sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem van het gelaat en waren de C-1 esteraseconcentraties normaal. Het angioneurotisch oedeem werd gediagnosticeerd met een CT-scan of echografie van de buik, of bij chirurgie, en de symptomen verdwenen na stopzetting van de ACE- inhibitor. Intestinaal angioneurotisch oedeem moet worden opgenomen in de differentiële diagnose van patiënten op ACE- inhibitoren met symptomen van buikpijn.

Etnische verschillen

Bij personen van het zwarte ras die met een ACE- inhibitor behandeld worden, werd een grotere incidentie van angioneurotisch oedeem gemeld dan bij personen van andere rassen. Bovendien hebben ACE-inhibitoren in gecontroleerde klinische studies een minder uitgesproken bloeddrukverlagend effect bij personen van het zwarte ras dan bij patiënten van andere rassen. De incidentie van angioneurotisch oedeem bij zwarte patiënten en niet-zwarten tijdens een behandeling met quinapril werd berekend in 2 open-label klinische studies die de doeltreffendheid van quinapril voor de behandeling van hypertensie evalueerden. In de ene studie, waarin 1656 zwarte patiënten en 10583 niet-zwarte patiënten geëvalueerd werden, bedroeg de incidentie van angioneurotisch oedeem, onafhankelijk van het verband met de quinaprilbehandeling, 0,3% bij zwarte patiënten en 0,39% bij niet-zwarten. In de andere studie (1443 zwarte en 9300 niet-zwarte patiënten) bedroeg de incidentie van angioneurotisch oedeem 0,55% bij zwarte patiënten en 0,17% bij niet-zwarten.

Neutropenie/agranulocytose

ACE-inhibitoren werden zelden in verband gebracht met agranulocytose en/of beenmergdepressie bij patiënten met niet-gecompliceerde arteriële hypertensie. Dit wordt echter vaker gezien bij patiënten met nierinsufficiëntie, vooral indien deze patiënten ook aan vasculaire collagenose lijden.

Agranulocytose is zelden gemeld tijdens behandeling met quinapril. Bij patiënten met vasculaire collagenose en/of een nieraandoening moet een controle van de witte bloedcellen worden overwogen.

De patiënten moeten worden verzocht onmiddellijk melding te maken van elk infectiesymptoom, zoals keelpijn of koorts, dat 2 tot 3 dagen later nog niet verdwenen is, aangezien dit op neutropenie zou kunnen wijzen.

Desensibilisatie

Patiënten behandeld met ACE-inhibitoren gedurende een desensibilisatiebehandeling met gif van hymenoptera hebben levensbedreigende anafylactoïde reacties vertoond. Deze reacties werden vermeden bij diezelfde patiënten door tijdelijke stopzetting van de ACE-inhibitor, maar zij keerden terug bij onopzettelijke blootstelling aan het geneesmiddel

Hemodialyse en lage-densiteit-lipoproteïne (LDL)-afereze

Patiënten die hemodialyse ondergaan met high flux-polyacrylonitriël membranen (AN69) lopen een zeer groot risico op anafylactoïde reacties als ze behandeld worden met ACE-inhibitoren. Deze combinatie moet daarom worden vermeden door voor de hemodialyse gebruik te maken van andere antihypertensiva of van andere dialysemembranen.

Soortgelijke reacties zijn waargenomen tijdens lage-densiteit-lipoproteïne-afereze met dextraansulfaat-absorptie. Deze methode mag daarom niet worden gebruikt bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren

Aangetaste leverfunctie

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een aangetaste leverfunctie of een evolutieve leverziekte in geval van gelijktijdig gebruik van quinapril en een diureticum, daar kleine wijzigingen van het water- en elektrolytenevenwicht een hepatische coma kunnen veroorzaken. De metabolisatie van quinapril naar quinapriilaat is gewoonlijk afhankelijk van het hepatische esterase. Door een vermindering van de ontsteking van quinapril zijn de concentraties van quinapriilaat lager bij patiënten die lijden aan alcoholcirrose.

In zeldzame gevallen worden ACE-inhibitoren in verband gebracht met een syndroom dat begint als cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot een fulminante hepatische necrose (in sommige gevallen fataal). Patiënten die tijdens hun behandeling met een ACE-inhibitor geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, moeten de behandeling met quinapril stopzetten en een geschikte medische follow-up krijgen.

Hoest

Hoest is gemeld bij gebruik van ACE-inhibitoren. Het gaat kenmerkend om een niet-productieve, aanhoudende hoest die verdwijnt bij stopzetting van de behandeling. Met een door een ACE-inhibitor geïnduceerde hoest moet worden rekening gehouden bij de differentiële diagnose van hoest.

Chirurgie en anesthesie

Bij patiënten die belangrijke chirurgische ingrepen of anesthesie ondergaan met middelen die hypotensie veroorzaken, kan quinapril de angiotensine-II vorming, secundair aan een compensatoire reninesecretie, blokkeren. Als hypotensie optreedt die wordt toegeschreven aan dit mechanisme, kan dit worden gecorrigeerd door volume-expansie (zie rubriek 4.5).

Hyperkaliëmie

Patiënten die uitsluitend met quinapril worden behandeld, kunnen verhoogde serumkaliumwaarden vertonen. Gezien het risico op een latere potentialisatie van de serumkaliumtoename, moet de combinatiebehandeling met kaliumsparende diuretica of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumkaliumwaarden verhogen, met voorzichtigheid worden ingezet en de serumkaliumwaarden van de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5). De patiënten zullen erop worden gewezen geen kaliumhoudende zoutsubstituten te gebruiken zonder hun arts te hebben geraadpleegd. Bij gelijktijdige toediening kan quinapril de hypokaliëmie, geïnduceerd door diuretica van het thiazide-type, verlagen.

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.

Diabetespatiënten

ACE-inhibitoren kunnen bij diabetici de gevoeligheid voor insuline vergroten en zijn met hypoglykemie geassocieerd bij diabetici behandeld met orale antidiabetica of insuline. De glykemische instelling dient nauwgezet te worden gecontroleerd, met name tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-inhibitor (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

ACE-inhibitoren mogen niet gestart worden tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-inhibitoren noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die van plan zijn zwanger te worden overschakelen op een ander antihypertensivum met een bewezen

veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als er zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk worden stopgezet en zo nodig dient een alternatieve therapie te worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Andere antihypertensiva

Er kan een additief effect of een versterking van de werking optreden. Bij de behandeling van arteriële hypertensie kunnen ACE-inhibitoren in combinatie met diuretica of bètablokkers worden gebruikt. Bij de behandeling van congestief hartfalen worden ACE-inhibitoren gebruikt in combinatie met diuretica of hartglycosiden. Niettemin is voorzichtigheid geboden voor het risico op hypotensie in geval van gelijktijdige toediening van meerdere 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 door onderbreking van de diureticumtoediening enkele dagen voor de eerste inname van quinapril. Indien het niet mogelijk is het diureticum te onderbreken, zal de aanvangsdosis van quinapril verlaagd worden. De 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).

Stoffen die het kaliumgehalte in het bloed verhogen

Quinapril is een ACE-inhibitor die de aldosteronproductie vermindert en een verhoging van kalium in het bloed kan veroorzaken. Een gelijktijdige toediening van quinapril en een kaliumsparend diureticum, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumkaliumwaarden verhogen, moet met voorzichtigheid en met een aangepaste controle van het serumkalium worden uitgevoerd. Het hyperkaliëmiërend effect van quinapril kan echter bijdragen aan de beperking van een hypokaliëmie veroorzaakt door een diureticum van het thiazide-type. Bij oudere patiënten of patiënten met nierfunctiestoornissen werd de gelijktijdige toediening van een ACE-inhibitor met sulfamethoxazol/trimethoprim in verband gebracht met ernstige hyperkaliëmie, waarvan vermoed wordt dat dit te wijten is aan trimethoprim. De gelijktijdige toediening van quinapril en geneesmiddelen die trimethoprim bevatten, moet derhalve met voorzichtigheid en met passende bewaking van de serumkaliumwaarden gebeuren.

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 belangrijke chirurgische ingreep of anesthesie ondergaan, aangezien ACE-inhibitoren angiotensine-II vorming, secundair aan een compensatoire reninesecretie, blokkeren. Dit kan leiden tot hypotensie, wat kan worden gecorrigeerd door volume-expansie (zie rubriek 4.4).

Trimethoprim

Een ernstige hyperkaliëmie werd gemeld tijdens een gelijktijdig gebruik van ACE-inhibitoren en trimethoprim.

Lithium

Verhoogde serumlithiumconcentraties en symptomen van lithiumtoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die tegelijk met lithium en een ACE-inhibitor behandeld werden, als gevolg van het natriumverliezend 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 stereoïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-inhibitoren (COX-2-inhibitoren)

NSAID's en ACE-inhibitoren 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-inhibitoren (inclusief quinapril) leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen. Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. De nierfunctie moet periodiek bij patiënten onder quinapril en NSAID worden gecontroleerd. Het bloeddrukverlagende effect van ACE-inhibitoren, waaronder quinapril, kan worden verminderd door NSAID's.

Andere geneesmiddelen gekend om angioneurotisch oedeem te veroorzaken

Patiënten die tegelijkertijd een mTOR-remmer (bijv. temsirolimus) of een DPP-4-remmer (bijv. vildagliptine) gebruiken, kunnen een verhoogd risico op angioneurotisch oedeem vertonen. Voorzichtigheid is geboden wanneer wordt begonnen met een mTOR-remmer of een DPP-4-remmer bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

NEP-remmers

Het gelijktijdig gebruik van quinapril met sacubitril/valsartan is gecontraïndiceerd aangezien de gelijktijdige remming van neprilysin (NEP) en ACE het risico op angioneurotisch oedeem kan verhogen. Therapie met sacubitril/valsartan dient enkel te worden gestart 36 uur na de laatste dosis quinapril. Therapie met quinapril dient enkel te worden gestart 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 4.5). Het gelijktijdig gebruik van andere NEP-remmers (bijvoorbeeld racecadotril) met quinapril kan eveneens het risico op angioneurotisch oedeem verhogen (zie rubriek 4.4).

Goud

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

Allopurinol, cytostatica en immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide

Concomitante toediening met ACE-inhibitoren kan aanleiding geven tot een verhoogd risico van leukopenie (zie rubriek 4.4).

Alcohol, barbituraten en narcotica

Er kan potentiëring van orthostatische hypotensie optreden.

Andere stoffen

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.

Antacida

Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van quinapril verlagen.

Antidiabetica (orale hypoglykemische middelen en insuline)

Bij diabetische patiënten kunnen ACE-inhibitoren de insulinegevoeligheid verhogen en ze zijn in verband gebracht met hypoglykemie bij patiënten behandeld met orale antidiabetica of insuline. De bloedglucosespiegel moet vooral tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-inhibitor zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4). Aanpassing van de dosering van het antidiabeticum kan vereist zijn.

Sympathicomimetica

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

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (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).

De bloeddruk, nierfunctie en elektrolyten moeten nauwgezet worden gecontroleerd bij patiënten op quinapril en andere middelen die het RAAS beïnvloeden.

Aliskiren mag niet samen met quinapril worden toegediend bij patiënten met diabetes of bij patiënten met nierinsufficiëntie ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Epidemiologisch bewijs inzake het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-inhibitoren tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet doorslaggevend; een kleine verhoging van het risico kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van de behandeling met de ACE-inhibitor noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen worden overgeschakeld op een ander antihypertensivum met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als er een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-inhibitoren onmiddellijk worden stopgezet en moet zo nodig een alternatieve therapie worden gestart.

Blootstelling aan ACE-inhibitoren gedurende het tweede en derde trimester heeft geleid tot humane fetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnie, vertraagde verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie). Als er blootstelling aan een ACE-inhibitor is voorgekomen vanaf het tweede trimester van de zwangerschap, wordt een echografische controle van de nierfunctie en schedel aanbevolen. Zuigelingen van moeders die ACE-inhibitoren hebben gebruikt, moeten nauwlettend worden opgevolgd voor hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Beperkte farmacokinetische gegevens hebben zeer lage concentraties in de moedermelk aangetoond (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van quinapril tijdens de periode van borstvoeding niet aanbevolen voor premature zuigelingen en

tijdens de eerste weken na de bevalling, vanwege het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale effecten en omdat er onvoldoende klinische ervaring is. Bij oudere zuigelingen kan het gebruik van quinapril worden overwogen bij een moeder die borstvoeding geeft als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke 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, vooral in het begin van de behandeling met quinapril.

4.8 Bijwerkingen

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 ($< 1/10.000$)

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

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Faryngitis, rhinitis, virusinfectie
	Soms	Bronchitis, infectie van bovenste luchtwegen, infectie van urinewegen, sinusitis
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	Slapeloosheid
	Soms	Verwardheid, depressie, nervositeit
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie
	Soms	Vorbijgaande ischemische aanval, slaperigheid
	Zelden	Evenwichtsstoornis, syncope
	Niet bekend	Cerebrovasculair accident
Oogaandoeningen	Soms	Amblyopie
	Zeer zelden	Zichtstoornissen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	Soms	Myocardinfarct, angina pectoris, tachycardie, palpities
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
	Soms	Vasodilatatie
	Niet bekend	Orthostatische hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Dyspneu, hoest ***
	Soms	Droge keel
	Zelden	Eosinofiele pneumonie

		bloedcellen, toename van de leverenzymen, toename van bilirubine in het bloed. Bij patiënten met een aangeboren G-6-PDH-deficiëntie zijn individuele gevallen van hemolytische anemie gemeld.
--	--	---

* Pancreatitis werd gemeld bij patiënten die met ACE-inhibitoren werden behandeld; in sommige gevallen was dit dodelijk.

** Dergelijke verhogingen komen eerder voor bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met een diureticum 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 die worden behandeld met ACE-inhibitoren. 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 waargenomen bij andere ACE-inhibitoren en het kan niet worden uitgesloten dat deze bijwerkingen specifiek voor de therapeutische klasse 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou (website: www.eenbijwerkingmelden.be; e-mail: adr@fagg.be).

4.9 Overdosering

De orale LD₅₀-waarde van quinapril bij muizen en ratten varieert van 1.440 mg/kg tot 4.280 mg/kg. Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van eventuele overdosering met quinapril. De meest waarschijnlijke klinische manifestaties zijn ernstige hypotensie, die gewoonlijk behandeld wordt met een intraveneuze volume-expansie.

Bij recente overdosering kan een maagspoeling uitgevoerd worden.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend, overeenkomstig de bestaande medische zorg.

Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben weinig effect op de uitscheiding van quinapril en quinapрилаат.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine converterend enzym-inhibitor. ATC-code: C09AA06.

Beschrijving

Quinaprilhydrochloride, het actieve bestanddeel van Accupril, is een specifieke, sulfhydryl-vrije ACE-inhibitor met een lange werkingsduur. De moleculaire samenstelling van quinaprilhydrochloride is C₂₅H₃₀N₂O₅.HCl.

Werkingsmechanisme

Quinapril wordt snel ontersterd tot quinapрилаат (quinapril diacidum), zijn belangrijkste metaboliet, eveneens een krachtige ACE-inhibitor.

De belangrijkste werkingswijze van quinapril is de remming van het conversie-enzym, waardoor het vasoconstrictieve angiotensine II-niveau en de secretie van aldosteron worden verminderd. Het opheffen van de negatieve feedback van angiotensine-II op de reninesecretie geeft aanleiding tot een verhoogde activiteit van het plasmarenine.

Quinapril heeft een antihypertensieve activiteit in aanwezigheid van lage tot normale plasma-reninewaarden.

Andere mogelijke mechanismen, die bijdragen tot de activiteit van de ACE-inhibitoren omvatten: een door bradykinine geïnduceerde vasodilatatie, vrijzetting van prostaglandinen, afname van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel en remming van de activiteit van het conversie-enzym in de weefsels. Het uiteindelijke resultaat van ACE-inhibitoren is een perifere vasodilatatie en daardoor een daling van de perifere weerstand.

Farmacodynamische effecten

Bij patiënten met essentiële hypertensie verlaagt quinapril de bloeddruk, zowel in zittende als in staande houding, en oefent een minimaal effect uit op de hartfrequentie. Het antihypertensieve effect van quinapril treedt op binnen het uur na de toediening. Zijn maximale activiteit wordt gewoonlijk bereikt tussen het 2 en 4 uur na orale toediening. Bij sommige patiënten kan het bereiken van een maximale bloeddrukverlaging tot 2 weken behandeling vereisen. Met de aanbevolen doses houdt het antihypertensieve effect aan over een toedieningsinterval van 24 uur en dit blijft, tijdens een behandeling op lange termijn, voortduren zonder tolerantieverschijnselen.

Gelijktijdige behandeling met diuretica van het thiazide-type en associatie met een therapie op basis van bètablokkers versterken de antihypertensieve effecten van Accupril.

Bij patiënten met congestief hartfalen verlaagt Accupril enerzijds de perifere vaatweerstand, de gemiddelde arteriële bloeddruk, de systolische en diastolische bloeddruk, de pulmonaire capillaire afsluitingsdruk ("capillary wedge pressure") en verhoogt anderzijds het hartdebiet.

ACE-inhibitoren, Accupril inbegrepen, kunnen de insulinegevoeligheid verhogen.

Endotheliale disfunctie wordt algemeen beschouwd als een belangrijk onderliggend mechanisme in de ontwikkeling van coronair vaatlijden. Accupril verbetert de endotheliale functie bij patiënten met coronaire aandoeningen zoals getoond in een aantal studies:

- In een 6 maanden placebogecontroleerde studie ('TREND', Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), werden 129 normotensieve patiënten met een coronaire aandoening opgenomen. De patiënten hadden een normale linkerventrikelfunctie en hadden geen ernstige hyperlipemie. Een behandeling met quinapril 40 mg toonde na 6 maanden een significante verbetering van de endothelium-afhankelijke vasodilatatie van de coronaire arteriën aan.
- In een 28 weken durende, vergelijkende cross-over studie bij patiënten met coronaire aandoeningen (normotensieve en zonder hyperlipidemie) heeft quinapril 20 mg de endotheliale functie t.h.v. de brachiale arterie significant verbeterd, in tegenstelling tot de andere bestudeerde antihypertensiva ('BANFF', Brachial Artery Normalization of Forearm Function-studie).
- De verbetering van de endotheliale functie werd verder onderstreept in een vergelijkende studie bij patiënten met chronisch hartfalen.

Hoewel het klinische belang van een verbetering van de endotheliale disfunctie nog dient bevestigd te worden, suggereren deze gegevens dat quinapril een positief effect op de evolutie van coronaire aandoeningen zou hebben.

Een gerandomiseerd klinisch onderzoek van 8 weken (dubbelblind gedurende 2 weken en een extensie van 6 weken) met gebruik van doeldosissen van 2,5, 5, 10 en 20 mg quinapril, bij 112 kinderen en adolescenten met hypertensie of een hoge normale bloeddruk, faalde om zijn

voornaamste objectief van vermindering van de diastolische bloeddruk na 2 weken te bereiken. Wat de systolische bloeddruk (tweede werkzaamheidsobjectief) betreft, was er slechts in week 2 een statistisch significant lineaire respons op de dosis voor het geheel van de behandelingen met een significant verschil tussen de behandelingsgroep onder 20 mg quinapril eenmaal daags en de groep onder placebo. De langetermijneffecten van quinapril op de groei, de puberteit en de algemene ontwikkeling werden niet onderzocht.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (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 eind-orgaanschade. 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 bij 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 de standaardbehandeling van 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening van Accupril worden binnen het uur plasmapijkconcentraties van quinapril vastgesteld. De absorptie, bepaald op basis van de aanwezigheid van quinapril en zijn metabolieten in de urine, bedraagt ongeveer 60%.

Na resorptie wordt quinapril onttesterd tot zijn belangrijkste actieve metaboliet, het quinaprilaat, een krachtige ACE-inhibitor, en tot andere minder belangrijke inactieve metabolieten (namelijk diketopiperazine-vormen van quinapril en quinaprilaat).

Quinapril heeft een apparente halfwaardetijd van ongeveer één uur. Plasmapijkconcentraties van quinaprilaat werden vastgesteld ongeveer 2 uur na toediening van een orale dosis Accupril. Quinaprilaat heeft een effectieve accumulatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur. De geresorbeerde hoeveelheid van de toegediende quinapril wordt volledig uitgescheiden met de urine onder de vorm van quinapril, quinaprilaat en andere inactieve metabolieten. De niet-geresorbeerde hoeveelheid wordt uitgescheiden langs de feces. De eiwitbinding zowel van quinapril als van quinaprilaat is tamelijk hoog; de vrije fractie bedraagt 3%.

De farmacokinetische parameters van quinapril werden onderzocht in een onderzoek met eenmalige dosis (0,2 mg/kg) bij 24 kinderen van 2,5 maanden tot 6,8 jaar en in een onderzoek met meervoudige dosissen (0,016-0,468 mg/kg) bij 38 kinderen van 5-16 jaar, met een gemiddeld

gewicht van 66-98 kg. Zoals bij volwassenen werd quinapril snel geconverteerd in quinapрилаат. De concentraties van quinapрилаат piekten in het algemeen 1 tot 2 uur na toediening en verminderden met een gemiddelde halfwaardetijd van 2,3 uur. Bij zuigelingen en jonge kinderen was de blootstelling na een eenmalige dosis van 0,2 mg/kg vergelijkbaar met deze die bij volwassenen na een eenmalige dosis van 10 mg wordt waargenomen. In een onderzoek met meervoudige dosissen in de schoolleeftijd en bij adolescenten, verhoogden de waarden van AUC en $C_{\max}$ van quinapрилаат lineair met de toegenomen dosis van quinapril op basis van 1 mg/kg.

Borstvoeding

Na één orale dosis van 20 mg quinapril aan zes vrouwen die borstvoeding gaven, was de M/P (melk-plasmaverhouding) voor quinapril 0,12. Quinapril kon vier uur na toediening van de dosis niet in de melk worden aangetoond. Op alle tijdstippen kon het niveau quinapril in melk niet worden aangetoond (<5 mcg/l). Een zuigeling die borstvoeding krijgt, krijgt naar schatting ongeveer 1,6% van de volgens het gewicht van de moeder aangepaste dosis quinapril binnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zwaar magnesiumcarbonaat, lactosemonohydraat, gelatine, crospovidon, magnesiumstearaat. Filmomhulling voor gele tabletten: hypromellose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide (E171), macrogol 400, geel en rood ijzeroxide (E172), candelillawas. Filmomhulling voor rode tabletten: hypromellose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide (E171), macrogol 400, rood ijzeroxide (E172), candelillawas.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°-25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van polyamide-aluminium-PVC.

Accupril 5 mg filmomhulde tabletten: verpakking met 28 of 56 filmomhulde tabletten of ziekenhuisverpakkingen.

Accupril 10 mg filmomhulde tabletten: verpakking met 28 filmomhulde tabletten.

Accupril 20 mg filmomhulde tabletten: verpakking met 28, 56 of 84 filmomhulde tabletten of ziekenhuisverpakkingen

Accupril 40 mg filmomhulde tabletten: verpakking met 28, 56 of 84 filmomhulde tabletten of ziekenhuisverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

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

Pfizer NV, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Accupril 5 mg filmomhulde tabletten: BE150972

Accupril 10 mg filmomhulde tabletten: BE150954

Accupril 20 mg filmomhulde tabletten: BE150981

Accupril 40 mg filmomhulde tabletten: BE150963

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 maart 1990

Datum van laatste verlenging: 06 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 05/2022

BEL 22D21