

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-1 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten bevat quinapril hydrochloride overeenkomend met 20 mg quinapril per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Quinapril CF 20 mg:

Filmomhulde tablet.

Ronde, biconvexe, roodbruine filmomhulde tablet, met een tweezijdige breukgleuf en een opdruk "I" op één zijde. Diameter 7 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie

Behandeling van hartfalen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosis dient individueel aangepast te worden.

Hypertensie

Monotherapie: De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg eenmaal per dag. De dosis kan vervolgens aangepast worden, afhankelijk van de klinische respons. In het algemeen geldt dat wanneer het gewenste therapeutisch effect niet bereikt wordt binnen 3 tot 4 weken bij een bepaalde dosering, de dosis verder kan worden verhoogd. De gebruikelijke onderhoudsdosering is 20-40 mg/dag.

Quinapril dient toegediend te worden als één enkele dosis of in twee aparte doses. De meeste patiënten hebben voldoende aan één dagelijkse dosis.

Gelijktijdige diuretische behandeling:

Symptomatische hypotensie kan optreden na aanvang van de behandeling met quinapril. Dit komt vaker voor bij patiënten die behandeld worden met diuretica. Voorzichtigheid is hierbij geboden, aangezien deze patiënten een volume- en/of zoutdepletie kunnen hebben. Waar mogelijk dient het diureticagebruik gestaakt te worden 2 tot 3 dagen voor de aanvang van de behandeling met quinapril. In hypertensieve patiënten waarbij de diuretica niet gestopt kunnen worden, dient de behandeling met quinapril aangevangen te worden met een 2,5 mg dosering (deze dosering is niet mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 20 mg

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-2 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

beschikbaar). De nierfunctie en serumkalium dient gecontroleerd te worden. De vervolgdosering quinapril dient aangepast te worden aan de hand van de bloeddrukrespons. Wanneer nodig kan de behandeling met diuretica hervat worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Hartfalen:

Quinapril moet gegeven worden als supplement bij, of in combinatie met een diureticum en/of digitalis, wanneer van toepassing. Behandeling kan poliklinisch gestart worden. Echter, bij patiënten met ernstig of instabiel hartfalen, verminderde nierfunctie, hypovolemie, hyponatriëmie, of een systolische bloeddruk < 90 mmHg dient de behandeling in het ziekenhuis gestart te worden. Dit is ook van toepassing bij gelijktijdige behandeling met andere vasodilaterende middelen en hooggedoseerde lis-diuretica (> 80 mg furosemide), en bij patiënten die 70 jaar of ouder zijn. De patiënt dient zorgvuldig gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee weken en altijd wanneer de dosis van quinapril of het diureticum wordt veranderd.

Initieel wordt een dosis van 2,5 mg toegediend (deze dosering is niet mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 20 mg beschikbaar), waarna de patiënt zorgvuldig gecontroleerd wordt op symptomatische hypotensie. De dosis quinapril kan geleidelijk verhoogd worden tot 40 mg/dag verdeeld over twee doseringen. Gewoonlijk is voor patiënten een onderhoudsdosering van 10-20 mg/dag tweemaal daags effectief (de aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 20 mg beschikbaar). Patiënten met een lichte tot matige vorm van hartfalen, die gedurende tenminste een maand hemodynamisch stabiel zijn op een dagelijkse dosis van 20 mg verdeeld over 2 doseringen, kunnen ook eenmaal daags gedoseerd worden.

Nierinsufficiëntie:

De aanvangsdosering van quinapril dient verlaagd te worden bij patiënten met een gestoorde nierfunctie aangezien de plasmaconcentratie van quinapriilaat stijgt bij een verminderde creatinineklaring. De volgende aanvangsdoseringen zijn aanbevolen:

| Creatinineklaring (ml/min) | Aanbevolen initiële dagdosering (mg) |
|----------------------------|--------------------------------------|
| > 60 | 10 |
| 30-60 | 5 |
| 10-30 | 2,5 |

(Let op: doseringssterktes van 2,5 mg en 5 mg zijn mogelijk beschikbaar van andere quinaprilproducten)

Er is onvoldoende ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min), inclusief dialysepatiënten. Behandeling wordt niet aanbevolen bij deze patiënten.

De dialyse heeft geen waarneembaar effect op de eliminatie van quinapriilaat.

Als er binnen de 3 maanden onvoldoende respons wordt bemerkt, dient men te overwegen om van behandeling te veranderen.

Ouderen

Aangezien de nierfunctie neigt af te nemen met de leeftijd, moet dit ook in overweging genomen worden bij ouderen. De behandeling dient daarom aan te vangen met 5 mg éénmaal daags (deze dosering is niet mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een lagere sterkte dan 20 mg beschikbaar).

Pediatrische patiënten

Huidige verkrijgbare data zijn beschreven in rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen dosis aanbeveling worden gegeven.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-3 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, echter er zijn producten met een lagere sterkte dan 20 mg beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een andere ACE-remmer.
- Angio-oedeem in de anamnese gerelateerd aan een eerdere behandeling met ACE-remmers.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Quinapril mag niet worden gebruikt bij patiënten met een dynamische uitstroombepaling van de linker ventrikel.
- Het gelijktijdig gebruik van quinapril met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (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

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met andere ACE-inhibitoren dient quinapril met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met mitralisklepstenose of hypertrofische cardiomyopathie. Quinapril moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij geselecteerde patiënten met aortastenose.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen bij patiënten met of zonder een geschiedenis van allergie of bronchiale astma, zoals purpura, fotosensibiliteit, urticaria, necrotiserende angitis, ademnood inclusief pneumonitis en longoedeem, anafylactische reacties.

Symptomatische hypotensie

Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Bij hypertensieve patiënten die quinapril krijgen, zal de hypotensie meer waarschijnlijk optreden wanneer de patiënt een volumedepletie vertoont (bijv. door een behandeling met diuretica, een zoutbeperkend dieet, dialyse, diarree of braken) of een ernstige renine-afhankelijke hypertensie vertoont (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Wanneer symptomatische hypotensie optreedt, dient de patiënt neergelegd te worden en, indien nodig, een intraveneuze infusie met fysiologische zoutoplossing te krijgen. Een voorbijgaande hypotensieve respons is geen contra-indicatie voor verdere doses, echter, een lage dosis van quinapril of een gelijktijdige diuretische behandeling moet worden overwogen als dit voorvalt.

Bij patiënten met hartfalen, met of zonder geassocieerde nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. De kans hierop is groter bij patiënten met ernstig hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of verminderde nierfunctie. Bij patiënten met congestief hartfalen en met een risico op excessieve hypotensie moet de quinapril therapie onder medische begeleiding gestart worden met de aanbevolen dosering; Deze patiënten moeten

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-4 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

nauwgezet worden gevolgd gedurende de eerste twee weken van de behandeling en wanneer de quinapril dosering wordt verhoogd.

Soortgelijke overwegingen gelden voor patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculair lijden, waarbij een sterke bloeddrukdaling zou kunnen leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie moet tijdens de behandeling, als dit nodig wordt geacht, controle van de nierfunctie worden uitgevoerd, hoewel meestal de nierfunctie niet zal veranderen of kunnen verbeteren.

Bij een daling van de creatinineklaring wordt de halfwaardetijd van quinapriilaat verlengd. Bij patiënten met een creatinineklaring van <60 ml/min moet de initiële dosering van quinapril worden verlaagd (zie rubriek 4.2). De dosering wordt opgetitreerd op geleide van de therapeutische respons en onder zorgvuldige controle van de nierfunctie, hoewel uit de eerste studies niet is gebleken dat quinapril de nierfunctie verder verslechtert.

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosterinsysteem kunnen bij gevoelige mensen veranderingen in de nierfunctie optreden. Bij patiënten met ernstig hartfalen, bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de werking van het renine-angiotensine-aldosterinsysteem, kan behandeling met quinapril leiden tot oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen tot acuut nierfalen en/of overlijden.

In klinisch onderzoek bij hypertensiepatiënten met unilaterale of bilaterale nierarteriestenose werd bij een aantal patiënten na behandeling met een ACE-remmer een toename waargenomen van de bloedureum-stikstof- en de serumcreatininespiegels. Deze toename was bijna altijd reversibel na het staken van de ACE-remmer en/of het diureticum. Bij deze patiënten moet de nierfunctie in de eerste weken van de behandeling worden gecontroleerd.

Wanneer er tevens sprake is van renovasculaire hypertensie, is er een verhoogd risico op ernstige hypotensie en nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten dient de behandeling gestart te worden onder strikt medisch toezicht met lage doseringen en een zorgvuldige dosistitratie. .

Bij een aantal patiënten met hypertensie of hartfalen, zonder duidelijke pre-existente, renale vaataandoening, werd een toename (>1,25 maal de bovengrens van normaal) van het bloedureum en serumcreatinine, meestal gering en van voorbijgaande aard, waargenomen, vooral bij gelijktijdige toediening van quinapril en een diureticum. Toename in bloedureumstikstof en serumcreatinine traden op bij respectievelijk 2% en 2% van de patiënten met quinapril monotherapie en bij respectievelijk 4% en 3% van de patiënten met quinapril/HCT. De kans hierop is groter bij patiënten met pre-existente nierinsufficiëntie. Verlaging van de dosis en/of staken van het diureticum en/of quinapril kan noodzakelijk zijn.

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

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van quinapril bij patiënten met een recente niertransplantatie. Behandeling met quinapril is daarom niet aanbevolen.

Angio-oedeem

Angio-oedeem is gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers gebruiken. Bij laryngeale stridor of angio-oedeem van gezicht, tong of glottis moet de behandeling direct worden gestaakt. De patiënt

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-5 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

wordt op de gebruikelijke wijze behandeld en zorgvuldig gecontroleerd totdat de zwelling verdwenen is. Zwelling die beperkt blijft tot het gezicht en de lippen, verdwijnt meestal zonder behandeling. Toediening van antihistamine kan de symptomen verlichten. Angio-oedeem van de larynx kan fataal zijn. Bij angio-oedeem van de tong, glottis of larynx met gevaar voor luchtwegobstructie, moet direct worden ingegrepen met bijvoorbeeld subcutane toediening van een 1:1.000 (0,3 tot 0,5 ml) adrenalineoplossing.

Patiënten met angio-oedeem in de anamnese die geen verband hield met een behandeling met ACE-remmers, kunnen een verhoogd risico lopen op angio-oedeem wanneer ze een ACE-inhibitor krijgen (zie rubriek 4.3).

Overgevoeligheid/angio-oedeem

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 gerapporteerd bij het gebruik van ACE-remmers. Deze patiënten presenteerden zich met buikpijn (met of zonder misselijkheid of braken); in een aantal gevallen was er geen voorgeschiedenis van angio-oedeem in het gezicht en waren de C-1-esterasespiegels normaal. Het angio-oedeem werd vastgesteld door middel van CT-scan of echografie van de buik of tijdens een chirurgische ingreep; en de symptomen verdwenen na het stoppen met de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet worden opgenomen in de differentiaaldiagnose van buikpijn bij patiënten die ACE-remmers gebruiken.

Etnische verschillen

Bij negroïde patiënten die ACE-remmers gebruiken, is de incidentie van angio-oedeem hoger dan bij niet-negroïde patiënten. In gecontroleerd klinisch onderzoek bleek het bloeddrukverlagende effect van ACE-remmers bij negroïde patiënten minder te zijn dan bij niet-negroïde patiënten.

Neutropenie/ Agranulocytose

In zeldzame gevallen werden ACE-remmers in verband gebracht met agranulocytose en beenmergdepressie bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar dit kwam vaker voor bij patiënten met nierinsufficiëntie, vooral als deze ook afwijkingen van het collageen in de vaten hebben.

Agranulocytose is zelden gemeld tijdens de behandeling met quinapril. Monitoring van het aantal witte bloedcellen bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte en/of nieraandoeningen dient te worden overwogen.

Quinapril dient met uiterste voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met afwijkingen van het collageen in de vaten, die behandeld worden met immunosuppressiva, allopurinol of procaïnamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, vooral wanneer er een vooraf bestaande nierinsufficiëntie is. Sommige van deze patiënten ontwikkelden ernstige infecties, die in een aantal gevallen niet reageerden op een intensieve antibioticabehandeling. Wanneer quinapril gebruikt

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-6 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

wordt bij dergelijke patiënten, is een periodieke controle van het aantal witte bloedcellen aanbevolen en dient de patiënt gevraagd te worden om elk teken van infectie te rapporteren.

Desensibilisatie

Patiënten die ACE-remmers gebruiken tijdens een desensibilisatiebehandeling met hymenoptera gif vertoonden levensbedreigende anafylactoïde reacties. Bij die patiënten worden deze reacties vermeden door de ACE-remmers tijdelijk stop te zetten, maar ze keerden terug wanneer het geneesmiddel uit onoplettendheid opnieuw werd toegediend.

Hemodialyse en LDL-afereze

Patiënten die gedialyseerd worden met hoge-flux polyacrylonitrilmembranen ('AN69') hebben een sterk verhoogde kans op anafylactoïde reacties als zij met ACE-remmers worden behandeld. Deze combinatie moet dan ook worden vermeden door andere bloeddrukverlagende middelen of andere hemodialysemembranen te gebruiken. Vergelijkbare reacties zijn waargenomen bij lage-dichtheid-lipopeptideafereze met dextraansulfaat. Deze methode mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden.

Verminderde leverfunctie

Quinapril in combinatie met een diureticum moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening, omdat kleine schommelingen in de vocht- en elektrolytenbalans kunnen leiden tot hepatisch coma. 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.

Zelden werden ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint als een cholestatische icterus en evolueert tot een fulminante levernecrose (in sommige gevallen fataal). Patiënten die tijdens de ACE-remmer therapie geelzucht ontwikkelen of die een uitgesproken stijging van de leverenzymen vertonen, moeten quinapril stopzetten en dienen een gepaste medische follow-up te krijgen.

Hoest

Hoest werd gerapporteerd bij het gebruik van de ACE-inhibitoren. De hoest is typisch niet-productief, persistent 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 tijdens anesthesie met middelen die aanleiding geven tot hypertensie, kan quinapril de vorming van angiotensine II, secundair aan de compensatoire vrijstelling van renine, blokkeren. Als hypotensie optreedt en men denkt dat dit te wijten is aan dit mechanisme, kan dat gecorrigeerd worden door volume-expansie (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).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-7 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

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.

Diabetici

ACE-remmers kunnen bij diabetische patiënten de insulinegevoeligheid doen vergroten en zijn geassocieerd met hypoglykemie bij patiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of met insuline. De controle van de bloedsuikerspiegel dient gedurende de eerste maand van de behandeling nauwkeurig te worden gevolgd (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap. Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig begonnen worden met een alternatieve therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Lithium

De combinatie van lithium en quinapril is in het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

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.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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).

Tetracycline en andere geneesmiddelen die interactie aangaan met magnesium

Gelijktijdige toediening van tetracycline met quinapril verminderde de absorptie van tetracycline met ongeveer 28% tot 37% bij vrijwilligers, vanwege de aanwezigheid van magnesiumcarbonaat in het product. Deze interactie moet in overweging genomen worden indien gelijktijdig quinapril en tetracycline worden voorgeschreven.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-8 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

Gelijktijdige behandeling met diuretica

Patiënten die diuretica gebruiken, vooral die op onlangs ingestelde behandeling met diuretica, kunnen een enkele keer na het starten van de quinapril-behandeling een grote daling van de bloeddruk ervaren. Hypotensieve effecten na de eerste dosis quinapril kunnen worden geminimaliseerd door een paar dagen voor aanvang van de behandeling te stoppen met het diureticum. Indien het niet mogelijk is te stoppen met het diureticum zou de startdosis quinapril kunnen worden verminderd. Bij patiënten bij wie een diureticum wordt voortgezet, moet medisch toezicht worden verstrekt voor maximaal twee uur na de initiële dosis van quinapril (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Furosemide

Studies in patiënten met chronisch hartfalen tonen aan dat captopril (en hoogstwaarschijnlijk ook andere ACE-remmers) het diuretisch en natriuretisch effect van furosemide vermindert.

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 data beschikbaar zijn die aanduiden dat er interactie is tussen quinapril en anesthetica die lage bloeddruk veroorzaken, dient voorzichtigheid te worden getracht wanneer patiënten een grote operatie ondergaan of onder narcose gaan, omdat ACE-remmers hebben aangetoond de angiotensine II vorming te blokkeren secundair aan het renine release. Dit kan leiden tot hypotensie wat verholpen kan worden door volume expansie (zie rubriek 4.4).

Andere antihypertensiva

Er kan een additief effect of een versterking zijn wanneer quinapril wordt gecombineerd met andere antihypertensiva, zoals nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren.

Lithium

Verhoging van de lithiumspiegel in het serum en symptomen van lithium toxiciteit zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met lithium en ACE-remmers werden behandeld als gevolg van het natriumverlies door deze middelen. Quinapril en lithium moeten met zorg gelijktijdig worden gebruikt en frequente controle van de serumlithiumwaarden is aanbevolen. De kans op lithiumtoxiciteit is verhoogd als hiernaast ook een diureticum gebruikt wordt (zie rubriek 4.4).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-9 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica

Gelijktijdig gebruik van tricyclische antidepressiva en antipsychotica in combinatie met ACE-remmers kan leiden tot een verdere bloeddrukdaling.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)

Bij sommige patiënten kan de toediening van een NSAID het antihypertensieve effect van ACE-remmers verlagen. Het is beschreven dat NSAID's en ACE-remmers een additief effect hebben op de verhoging in serumkalium, waardoor de nierfunctie kan verlagen. Deze effecten zijn normaal gesproken omkeerbaar en komen vooral voor bij patiënten met een gecompromiteerde nierfunctie.

Acetylsalicylzuur

Hoge doseringen van acetylsalicylzuur (> 325 mg) kunnen het hemodynamische effect van ACE-remmers veranderen wanneer deze gebruikt worden voor de behandeling van hartfalen. Wanneer gelijktijdige toediening geïndiceerd is, kan een lage antitrombotische dosis acetylsalicylzuur (50-100 mg/dag) gebruikt worden, afhankelijk van de klinische situatie van de patiënt.

Sympathomimetica

Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van de ACE-remmers verminderen.

Goud

Nitroïde reacties (symptomen zoals blozen, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die behandeld worden met injecteerbaar goud (natriumaurithiomalaat) en een ACE-remmer.

Allopurinol, cytostatica en immunosuppressiva, systemische corticosteroïden of procaïnamide

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

Alcohol, barbituraten en narcotica

Verergering van orthostatische hypotensie kan optreden.

Andere middelen

Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg atorvastatine met 80 mg quinapril resulteerde niet in een significante verandering in de steady-state farmacokinetische parameters van atorvastatine.

Antidiabetica (orale hypoglycemische middelen en insuline)

Bij diabetespatiënten kunnen ACE-remmers de insulinegevoeligheid verhogen; diabetespatiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline hebben een verhoogde kans op hypoglykemie. De bloedglucosespiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd in het bijzonder tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.4).

Antacida

Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van quinapril verminderen.

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).

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-10 |

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar het risico van teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een alternatieve anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmer therapie noodzakelijk wordt geacht. Als zwangerschap wordt vastgesteld dient onmiddellijk de behandeling met ACE-remmers gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydrannie, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3). Als blootstelling vanaf het tweede trimester van de zwangerschap heeft plaatsgevonden, wordt een echoscopie van de nierfunctie en de schedel aanbevolen. Pasgeborenen van wie de moeder een ACE-remmer heeft gebruikt dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op hypotensie (zie ook rubrieken 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

De beperkte beschikbare farmacokinetische gegevens laten zeer lage concentraties in de moedermelk zien (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Quinapril CF tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen bij vroeggeborenen en in de eerste weken na de geboorte, omdat er een hypothetisch risico op cardiovasculaire en renale effecten bestaat en omdat er onvoldoende klinische ervaring is.

Als het kind wat ouder is, kan het gebruik van Quinapril CF tijdens borstvoeding worden overwogen 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 machines te bedienen of motorvoertuigen te besturen kan, vooral bij de aanvang van de behandeling verminderd zijn omdat af en toe duizeligheid en vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

De volgende nevenwerkingen werden waargenomen tijdens de behandeling met quinapril en andere ACE-inhibitoren met de volgende frequenties:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100 < 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/10.00$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-11 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

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

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, slaperigheid

Soms: Kortdurende ischemische aanvallen (TIA's), syncope, slaperigheid

Zelden: Neuropathie, evenwichtsstoornissen

Niet bekend: Hersenbloeding

Oogaandoeningen:

Soms: Amblyopie

Zelden: Wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: Duizeligheid, tinnitus

Hartaandoeningen:

Soms: Myocardinfarct, angina pectoris, tachycardia, palpataties

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Hypotensie

Soms: Vasodilatatie

Niet bekend: Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: Dyspnoe, hoest

Soms: Droge keel

Zelden: Verergering van astma, eosinofiele pneumonitis

Niet bekend: Bronchospasmen. In individuele gevallen, bovenste luchtweginfecties door

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-13 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

Onderzoeken:

| | |
|--------------|---|
| Vaak: | Verhoogd serumcreatinine, verhoogd bloedureumstikstof** |
| Niet bekend: | Verlaging van hemoglobine, verlaging van hematocriet, en witte bloedcellen, verhoging van leverenzymen en serumbilirubine. Bij patiënten met congenitaal G-6-PDH-deficiëntie zijn individuele gevallen van hemalytische anemie gerapporteerd. |

Infecties en parasitaire aandoeningen:

| | |
|-------|--|
| Vaak: | Keelholteontsteking, rhinitis |
| Soms: | Bronchitis, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie, sinusitis |

* Pancreatitis werd zelden gerapporteerd bij patiënten behandeld met ACE-remmers, in sommige gevallen werd dit fataal.

** Deze toenames komen vaker voor bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica dan bij patiënten met quinapril als monotherapie. De waargenomen verhogingen verdwijnen vaak bij voortzetten van de behandeling.

Vasculitis en gynaecomastie zijn gerapporteerd met andere ACE-remmers en het kan niet worden uitgesloten dat deze bijwerkingen groep-specifiek 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De orale LD50 van quinapril in muizen en ratten varieerde van 1440 tot 4280 mg/kg.

Symptomen

De symptomen van overdosering zijn ernstige hypotensie, shock, stupor, bradycardie, elektrolytenstoornissen en nierinsufficiëntie.

Behandeling

Er is geen specifieke informatie bekend over de behandeling van patiënten bij overdosering met quinapril. De meest waarschijnlijk klinische verschijnselen die optreden, zullen die van ernstige hypotensie zijn, welke behandeld dient te worden door intraveneuze volume-expansie.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. In overeenstemming met gevestigde medische zorg.

Hemodialyse en peritoneaal dialyse hebben weinig effect op de eliminatie van quinapril en quinaprilaat.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-14 |

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE inhibitoren, ATC code: C09AA06

Quinapril CF bevat het hydrochloride zout van quinapril. Dit molecuul heeft drie chirale centra en is een zuiver stereo-isomeer.

Quinapril is een pro-drug, die gehydrolyseerd wordt tot de actieve metaboliet quinapriilaat, een krachtig langwerkend angiotensineconverteerend enzym (ACE)-remmer in plasma en weefsel. ACE katalyseert de conversie van angiotensine I naar angiotensine II, dat een potente vasoconstrictor is. Inhibitie van ACE leidt tot een verlaagde concentratie angiotensine II en een verminderde aldosteronsecretie; het metabolisme van bradykinine is waarschijnlijk ook ge-inhibeerd. In klinische studies bleek quinapril neutraal te zijn op het vlak van de lipiden en heeft het geen negatief effect op het glucosemetabolisme. Quinapril vermindert de totale perifere en renale arteriële weerstand. Over het algemeen zijn er geen klinisch relevante veranderingen in de renale doorbloeding of de glomerulaire filtratie ratio. Quinapriilaat leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende, staande en zittende houding. Het maximale effect wordt na 2-4 uur behaald, bij gebruik in de aanbevolen doseringen. Bij sommige patiënten kan het 2 tot 4 weken duren voordat het maximale bloeddrukverlagend effect wordt behaald. In experimentele modellen van hypertensie bij dieren werd een afname van de linkerventrikelhypertrofie waargenomen bij gebruik van quinapril. Er ontbreken gegevens over de morbiditeit/mortaliteit.

Quinapril verlaagt de weerstand van de perifere vaten, bloeddruk, pulmonaire capillaire druk en verhoogt de cardiale output in patiënten met hartfalen.

Quinapril mag, indien nodig, samen met andere bloeddrukverlagende middelen toegediend worden. Gelijktijdige behandeling met thiazide diuretica verhoogt het bloeddrukverlagend effect van quinapril.

Quinapril kan toegediend worden als supplement bij niet-kaliumsparende diuretica en/of digitalis, indien van toepassing, bij patiënten met hartfalen.

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

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | 1.3.1.1-15 |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | |

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 een richtdosering van 2,5, 5, 10 en 20 mg quinapril in 112 kinderen en adolescenten met hypertensie of hoge normale bloeddruk gedurende 8 weken (2 weken dubbel blind en 6 weken extensieperiode), werd niet voldaan aan de te bereiken primaire doelstelling van verlaging van de diastolische bloeddruk na 2 weken. Voor de systolische bloeddruk (secundaire doelstelling van de werkzaamheid) in week 2 alleen was er een statisch significant lineair dosis-respons over behandelingen met een significant verschil tussen de quinapril 20 mg eenmaal daags met placebo behandelde groep.

Lange termijn effecten van quinapril op groei, pubertijd en algemene ontwikkeling zijn niet bestudeerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet, quinapriilaat, is 30-40% van de toegediende orale dosis quinapril. Maximale plasmaspiegels worden bereikt na ongeveer 2 uur. De absorptie van quinapril wordt niet beïnvloed door gelijktijdige voedselinname, maar een extreem vetrijke voeding kan de opname verminderen. Ongeveer 97% van het geneesmiddel is gebonden aan plasmaproteïnen. Bij herhaalde toediening heeft quinapriilaat een halfwaardetijd van 3 uur. De steady state wordt bereikt binnen 2-3 dagen. Quinapriilaat wordt voornamelijk ongewijzigd uitgescheiden door de nieren. De klaring bedraagt 220 ml/min. Dialyse beïnvloedt niet merkbaar de eliminatie van quinapril. Bij patiënten met nierinsufficiëntie werd quinapril niet teruggevonden in het dialysaat en van de metaboliet quinapriilaat werd ongeveer 2,5% van de dosering teruggevonden na peritoneale dialyse en 5,4% na hemodialyse.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de halfwaardetijd verlengd en de plasmaconcentratie van quinapriilaat toegenomen (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt er een lagere concentratie van quinapriilaat gevonden als gevolg van een verminderde hydrolyse van quinapril.

Borstvoeding

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg quinapril bij zes vrouwen die borstvoeding gaven, was de M/P (melk/plasmaratio) voor quinapril 0,12. Quinapril was 4 uur na de dosis niet waarneembaar in de melk. De melkconcentraties van quinapriilaat waren op alle tijdstippen niet waarneembaar (<5 µg/l). Naar schatting krijgt een pasgeboren kind bij borstvoeding ongeveer 1,6% binnen van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder.

Pediatrische patiënten

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

Net als bij volwassenen, werd quinapril snel omgezet tot quinapriilaat. Quinapriilaat concentraties kregen over het algemeen een piek 1 tot 2 uur na toediening, en daalden met een gemiddelde halfwaardetijd van 2,3 uur. Bij zuigelingen en jonge kinderen is de blootstelling na een enkele dosis 0.2-mg/kg vergelijkbaar met die waargenomen bij volwassenen na een enkele dosis 10 mg. In een studie met meervoudige doses in de schoolgaande leeftijd en adolescenten, namen de AUC en

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-16 |

C_{max}-waarden van quinapriilaat lineair toe met toenemende dosis van quinapril op een mg/kg basis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens tonen geen bijzonder risico voor de mens op basis van conventionele studies naar farmacologische veiligheid, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen vermogen. De reproductieve toxiciteitsstudies suggereren dat quinapril geen negatieve effecten heeft op de fertiliteit en het reproductievermogen van ratten en dat het niet teratogeen is. De groep ACE-remmers blijkt foetotoxische effecten te hebben (veroorzaken letsels en/of de dood van de foetus) als ze toegediend worden in het tweede of het derde trimester.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Magnesiumcarbonaat
Calciumwaterstoffosfaat
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (A/AI): 10, 14, 28, 30, 50, 56, 98, 100 en 5 x 100 tabletten
Tablettencontainer (polypropyleen) met droogmiddel: 250 tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|

| | | |
|---|-----------|---|
| Centrafarm B.V., The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30312 | |
| Quinapril hydrochloride | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-17 |

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 30312

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2004
Datum van laatste verlenging: 24 oktober 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 3 februari 2023.

| | | | | | |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs | Date: 01-2023 | Authorisation | CM: MvdA | Rev. 17.0 | Approved MEB |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|------------------|---------------------|