

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acupril 5, filmomhulde tabletten 5 mg  
Acupril 10, filmomhulde tabletten 10 mg  
Acupril 20, filmomhulde tabletten 20 mg  
Acupril 40, filmomhulde tabletten 40 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Acupril tabletten bevatten quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 5 mg, 10 mg, 20 mg of 40 mg quinapril.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

### *Beschrijving:*

Acupril 5: roodbruine, ovale, bolle, filmomhulde tabletten met breukgleuf aan de ene zijde en de opdruk "5" aan de andere zijde.

Acupril 10: roodbruine, driehoekige, bolle, filmomhulde tabletten met breukgleuf aan de ene zijde en de opdruk "10" aan de andere zijde.

Acupril 20: roodbruine, ronde, bolle, filmomhulde tabletten met breukgleuf aan de ene zijde en de opdruk "20" aan de andere zijde.

Acupril 40: roodbruine, ovale, bolle, filmomhulde tabletten met aan de ene zijde de opdruk "40" en aan de andere zijde de opdruk "PD535".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie en decompensatio cordis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De absorptie van quinapril wordt door de aanwezigheid van voedsel niet beïnvloed. De tabletten met een glas water zonder kauwen doorslikken.

### *Essentiële hypertensie*

#### Monotherapie

De aanbevolen begintdosis van quinapril bij patiënten die niet behandeld worden met een diureticum, is 10 mg éénmaal daags. Afhankelijk van het klinisch effect kan de dosering verhoogd worden (door het verdubbelen van de dosis) tot een onderhoudsdosis van 20 tot 40 mg per dag, meestal gegeven als een éénmaal daagse toediening of verdeeld in twee toedieningen. Over het algemeen moet het aanpassen van de dosering gedaan worden in intervallen van 4 weken. Bij de meeste patiënten die gedurende lange tijd behandeld werden bleek een éénmaal daagse toediening de aandoening goed onder controle te houden. Patiënten zijn behandeld met doseringen tot aan 80 mg per dag.

#### Gelijktijdig gebruik van diuretica

Bij patiënten die reeds met een diureticum behandeld worden is de aanbevolen aanvangsdosis 5 mg. De dosis kan vervolgens verhoogd worden (zoals aangegeven) totdat het optimale effect wordt bereikt. (zie rubriek 4.5)

Na de eerste dosis quinapril kan symptomatische hypotensie optreden; de kans hierop is groter bij patiënten die reeds met diuretica behandeld worden. Voorzichtigheid is daarom geboden, want deze patiënten kunnen een volume- of zoutdepletie hebben.

#### *Decompensatio cordis*

De aanbevolen aanvangsdosis bij decompensatio cordis NYHA klasse II/III bedraagt éénmaal daags 5 mg, waarbij de patiënt strikt gecontroleerd dient te worden op het optreden van symptomatische hypotensie. De aanvangsdosering bij decompensatio cordis NYHA klasse III/IV bedraagt éénmaal daags 2,5 mg. Het is dringend noodzakelijk om deze patiënten nauwkeurig te controleren, in voorkomende gevallen zullen deze patiënten klinisch ingesteld dienen te worden (zie rubriek 4.4) De dosis kan verhoogd worden tot 40 mg per dag, afhankelijk van de ernst van de klinische toestand in te nemen in één of twee giften met eventueel gelijktijdige toediening van een diureticum en/of hartglycoside. NYHA klasse III-IV/IV patiënten kunnen, vooral in geval van nachtelijke dyspnoe, baat hebben bij een tweemaal daagse dosering. De meeste patiënten blijven echter goed onder controle met een dosis van 10 of 20 mg per dag, gegeven in één of twee giften, met gelijktijdige andere therapie.

#### *Nierinsufficiëntie*

Zie rubriek 4.4 Uit kinetische gegevens is gebleken dat de eliminatie van quinapriilaat afhankelijk is van de mate van het functioneren van de nieren. De aanbevolen aanvangsdosis van quinapril is 5 mg bij patiënten met een creatinineklaring boven 30 ml/min en 2,5 mg bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 30 ml/min. Bij patiënten zonder uitzonderlijke hypotensie kan de dosis verhoogd worden in intervallen van 4 weken, afhankelijk van de klinische en haemodynamische respons.

De aanbevolen aanvangsdosis gebaseerd op klinische en farmacokinetische gegevens van patiënten met nierinsufficiëntie is als volgt:

<b>Creatinineklaring (ml/min.)</b>	<b>Maximaal aanbevolen aanvangsdosis (mg)</b>
> 60	10
30-60	5
10-30	2,5
< 10	*

\* Patiënten met (pre)terminale nierinsufficiëntie (creatinineklaring <10 ml/min.) en dialysepatiënten zijn onvoldoende onderzocht. Deze groep vormt voorsnog een contra-indicatie voor behandeling met quinapril.

Bij renovasculaire hypertensie is quinapril niet onderzocht.

#### *Oudere patiënten (> 65 jaar)*

Fysiologische veranderingen gepaard gaande met het ouder worden kunnen het effect op de behandeling bij hypertensie beïnvloeden. Tevens dalen de vormings- en eliminatiesnelheid van quinapriilaat bij patiënten boven de 65 jaar; deze komen goed overeen met patiënten met een nierinsufficiëntie die ook regelmatig bij ouderen wordt waargenomen.

Leeftijd op zich lijkt de werkzaamheid of veiligheid van quinapril niet te beïnvloeden. Aangezien de nierfunctie lijkt achteruit te gaan bij het ouder worden, is de aanbevolen aanvangsdosis in deze patiënten 5 mg quinapril éénmaal daags, gevolgd door titratie tot het optimale effect.

#### *Kinderen en adolescenten*

De effectiviteit en veiligheid van quinaprilhydrochloride zijn bij kinderen niet vastgesteld.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen of voor één van de hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten.

- Patiënten met angioneurotisch oedeem dat in verband is gebracht met een eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Patiënten met (pre)terminale nierinsufficiëntie (creatinine klaring < 10 ml/min).
- Patiënten die gedialyseerd worden.
- Toepassing bij kinderen, daar de effectiviteit en veiligheid van quinaprilhydrochloride bij kinderen niet is onderzocht.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### *Angioneurotisch oedeem*

Angioneurotisch oedeem is waargenomen bij patiënten die met ACE-remmers werden behandeld. Als zwelling van gezicht, lippen, tong, glottis en larynx alsmede ernstige kortademigheid worden waargenomen, dient de behandeling met quinapril onmiddellijk gestaakt te worden. De patiënt dient adequaat behandeld te worden totdat de zwelling verdwenen is. Angioneurotisch oedeem, waarbij de larynx is aangedaan, kan leiden tot een sub(totale) luchtwegobstructie. In dergelijke gevallen dienen adequate medische maatregelen getroffen te worden. Wanneer de tong, glottis of larynx gezwollen zijn en luchtwegobstructie zou kunnen optreden, dient zo snel mogelijk subcutaan epinefrine 1:1.000 oplossing (0,3 tot 0,5 ml) te worden toegediend. Angioneurotisch oedeem, daarbij inbegrepen oedeem van de larynx, kan optreden, speciaal na de eerste dosis quinapril. Patiënten dienen hierop gewezen te worden en moeten bij elk teken dat kan wijzen op angioneurotisch oedeem (zwellingen van gelaat, ogen, lippen, tong en ademhalingsmoeilijkheden) de behandeling stopzetten totdat de arts is geraadpleegd.

Bij negroïde patiënten die behandeld werden met ACE-remmers is gemeld dat ze een hogere incidentie van angioneurotisch oedeem hebben vergeleken met niet-negroïde patiënten. Ook moet opgemerkt worden dat in gecontroleerde klinische studies het effect van ACE-remmers op de bloeddruk minder was bij negroïde patiënten dan niet-negroïde patiënten. De incidentie van angioneurotisch oedeem tijdens quinapril behandeling bij negroïde en niet-negroïde patiënten is berekend voor twee grote open label klinische studies waarbij de effectiviteit van quinapril op het regelen van de bloeddruk onderzocht werd. In een studie, waarin 1.656 patiënten van het negroïde ras en 10.583 patiënten van het niet-negroïde ras zijn geëvalueerd, ontwikkelden 0,3% van de patiënten van het negroïde ras en 0,39% van de patiënten van het niet-negroïde ras angioneurotisch oedeem, ongeacht de associatie met quinapril behandeling. In een andere studie (1.443 patiënten van het negroïde ras en 9.300 patiënten van het niet-negroïde ras) was de incidentie van angioneurotisch oedeem 0,55% in patiënten van het negroïde ras en 0,17% in patiënten van het niet-negroïde ras.

##### *Intestinaal angioneurotisch oedeem*

Intestinaal angioneurotisch oedeem is gerapporteerd bij patiënten die met ACE-remmers werden behandeld. Deze patiënten vertoonden abdominale pijn (met of zonder misselijkheid en braken).

Patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem niet gerelateerd aan het gebruik van ACE-remmers, kunnen een groter risico lopen op angioneurotisch oedeem bij ACE-remmer gebruik. Voorzichtigheid dient betracht te worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van idiopathisch angioneurotisch oedeem. Het gebruik is gecontraïndiceerd indien het een reactie was op een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

##### *Anafylactische reacties*

###### Desensibilisatie:

Bij patiënten die ACE-remmers gebruiken tijdens desensibilisatietherapie met insectentoxines zijn levensbedreigende anafylactische reacties waargenomen. Deze overgevoeligheidsreacties konden vermeden worden door tijdelijk de behandeling met ACE-remmers te stoppen, maar traden weer op bij onachtzaamheid tijdens hertoediening.

###### LDL apherese:

Anafylactische reacties zijn waargenomen bij patiënten die tijdens LDL apherese met dextransulfaat absorptie gelijktijdig behandeld werden met ACE-remmers.

#### Hemodialyse:

Klinische studies hebben aangetoond dat hemodialysepatiënten die polyacrylnitril metallylsulfonaat high-flux membranen (zoals AN 69) gebruiken, een hoger risico lopen op anafylactische reacties bij gelijktijdige behandeling met ACE-remmers. Deze combinatie dient vermeden te worden door gebruik te maken van een ander antihypertensivum of een ander hemodialyse membraan.

#### *Hypotensie*

Symptomatische hypotensie is zelden waargenomen bij hypertensieve patiënten die met quinapril werden behandeld, maar is een mogelijk gevolg van ACE-remming bij patiënten met een zout- of volumetekort, zoals diegenen die voorheen behandeld werden met diuretica en een zoutarm dieet volgden of gedialyseerd werden.

Patiënten die al behandeld worden met een diureticum als met de behandeling van quinapril wordt aangevangen kunnen symptomatische hypotensie ontwikkelen. Voor deze patiënten is het belangrijk, indien mogelijk, om 2 tot 3 dagen voor het starten met de quinapril behandeling te stoppen met het diureticum. Als de bloeddruk niet onder controle gehouden wordt door het gebruik van quinapril alleen, dan moet de behandeling met diureticum worden hervat. Indien het niet mogelijk is om te stoppen met het diureticum dan moet met een lage aanvangsdosis quinapril begonnen worden (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Bij patiënten met decompensatio cordis, die gevoelig zijn voor hypotensie, dient met de behandeling van de aanbevolen dosis quinapril begonnen te worden onder medisch toezicht; deze patiënten dienen de eerste 2 weken van de behandeling en na elke dosisaanpassing, strikt gecontroleerd te worden.

Indien symptomatische hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen en zo nodig een intraveneus infuus met fysiologisch zout aan te leggen. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor het gebruik van volgende doses.

Een verlaging van de dosis van quinapril of begeleidend diureticum dient echter te worden overwogen, indien zo'n reactie optreedt.

Patiënten dienen erop gewezen te worden een licht gevoel in het hoofd aan de arts door te geven, in het bijzonder tijdens de eerste dagen van de behandeling met quinapril. Indien bewustzijnsverlies optreedt, dient de behandeling van de patiënt stopgezet te worden totdat de arts is geraadpleegd. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat overdreven transpiratie en uitdroging kan leiden tot een overmatige bloeddrukverlaging vanwege een afname van het circulerend volume. Andere oorzaken van volumevermindering zoals braken en diarree kunnen eveneens aanleiding geven tot bloeddrukdaling. Patiënten dienen in die gevallen hun arts te raadplegen.

Oplettendheid is vereist bij patiënten met een stenose van coronairarterieën, van aorta, arteriae renales en/of carotiden, vanwege het potentiële risico van een verminderde coronaire, renale of cerebrale perfusie. Bij patiënten met hartinsufficiëntie is er eveneens een verhoogde kans op symptomatische hypotensie, in het bijzonder bij ernstige vormen hiervan, zoals kan blijken uit gelijktijdig gebruik van hoge doses diuretica, hyponatriëmie en gestoorde nierfunctie. Bij zulke patiënten dient de behandeling bij voorkeur in het ziekenhuis te worden ingesteld.

#### *Neutropenie/agranulocytose*

Bij gebruik van ACE-remmers is agranulocytose en beenmergdepressie zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, doch vaker bij patiënten met nierfunctiestoornissen, speciaal bij gelijktijdig lijden aan collageen-ziekten.

Bij meer dan 2.000 patiënten die quinapril tijdens klinische studies hebben gebruikt, zijn geen gevallen van neutropenie ( $< 1.500$  polymorfen/mm<sup>3</sup>) of agranulocytose ( $< 2.000$  WBC/mm<sup>3</sup>) waargenomen. Evenals bij andere ACE-remmers dienen bij patiënten met collageen-ziekten en/of nierziekten, het aantal witte bloedcellen strikt gecontroleerd te worden.

Patiënten dienen zo spoedig mogelijk elke aanwijzing voor infectie (bijv. zere keel, koorts), die niet binnen enkele dagen overgaat, aan de arts te melden.

#### *Zwangerschap*

Therapie met ACE-remmers moet niet gestart worden tijdens zwangerschap. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmertherapie noodzakelijk wordt geacht. 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 rubriek 4.3 en 4.6).

#### *Nierfunctiestoornissen*

Als gevolg van de remming van het renine-angiotensine-aldosteron systeem kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij daarvoor gevoelige personen. Bij patiënten met ernstig hartfalen, waarbij de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteron systeem, zou de behandeling met ACE-remmers, inclusief quinapril, geassocieerd kunnen zijn met oligurie en/of progressieve azotemie en zelden met het acuut falen van de nierfunctie en/of de dood.

Patiënten met een nierinsufficiëntie hebben een lagere en/of minder frequente dosis quinapril nodig (zie rubriek 4.2) en hun nierfunctie dient te worden gecontroleerd. Acute achteruitgang van de nierfunctie kan optreden, vooral bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, met decompensatio cordis en met renovasculaire hypertensie, in het bijzonder wanneer er sprake is van een bilaterale stenose van de arteriae renalis of een unilaterale stenose bij slechts één functionerende nier, zoals bijvoorbeeld na een niertransplantatie.

Bij enkele patiënten met hypertensie of hartfalen, maar geen duidelijk al bestaande renovasculaire aandoening, zijn verhoogde waarden van ureumstikstof in het bloed en creatinine in het serum waargenomen. Deze verhogingen zijn meestal minimaal en van voorbijgaande aard en komen vooral voor als quinapril tegelijkertijd met een diureticum wordt gegeven. Bij patiënten met een al bestaande nierinsufficiëntie is de kans groter dat dit voorkomt. Dosisverlaging en/of stoppen met het diureticum en/of quinapril zou vereist kunnen zijn.

In klinische studies met hypertensieve patiënten met unilaterale of bilaterale stenose van de arteriae renalis die behandeld werden met ACE-remmers, zijn verhoogde waarden van ureumstikstof in het bloed en creatinine in het serum waargenomen. Nadat gestopt werd met de behandeling met ACE-remmer en/of diureticum waren deze verhogingen bijna altijd reversibel. Bij zulke patiënten dient de nierfunctie strikt te worden gecontroleerd gedurende de eerste paar weken van de behandeling.

#### *Leverfunctiestoornissen*

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van quinapril door patiënten met een leverfunctiestoornis of vergevorderd stadium van leverziekte, aangezien kleine veranderingen in de vloeistof- en elektrolytbalans hepatisch coma kunnen veroorzaken, met name bij gelijktijdig gebruik van diuretica. Quinaprilconcentraties zijn verlaagd bij patiënten met alcoholische levercirrose door verminderde verontestering van quinapril.

#### *Hyperkaliëmie en kaliumsparende diuretica*

Evenals bij het gebruik van andere ACE-remmers kan het gebruik van quinapril leiden tot verhoogde serumkaliumwaarden. Dit effect kan van nut zijn om de soms door thiazidediuretica geïnduceerde (relatieve) hypokaliëmie gunstig te beïnvloeden.

In klinische studies kwam hyperkaliëmie (serumkaliumwaarde  $\geq 5.8$  mmol/L) voor bij ongeveer 2% van de patiënten die quinapril toegediend kregen. Bij de meeste gevallen waren de serumkaliumwaarden geïsoleerde waarden die verdwenen ondanks voortzetting van de behandeling. Minder dan 0.1% van de patiënten stopten met de behandeling van quinapril vanwege hyperkaliëmie.

Risicofactoren voor het ontstaan van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen. Het gelijktijdig gebruik van quinapril met kaliumsparende diuretica is niet bestudeerd. Gelet op het risico van additieve toename van serumkaliumconcentraties wordt aangeraden om de combinatie behandeling met kaliumsparende diuretica voorzichtig toe te passen en de serumkaliumconcentraties van de patiënt strikt te controleren (zie *Hypotensie* hierboven en rubriek 4.5).

De patiënt dient geen kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstitutiepreparaten te gebruiken zonder raadpleging van de arts.

#### *Hypoglycemie en diabetes*

Bij patiënten met diabetes, die insuline of orale antidiabetica gebruiken is het gebruik van ACE-remmers geassocieerd met hypoglycemie. Deze patiënten dienen nauwkeurig te worden onderzocht.

#### *Hoest*

Hoest is waargenomen tijdens het gebruik van ACE-remmers, inclusief quinapril. Kenmerkend is dat het een droge hoest is, dat deze aanhoudend is en verdwijnt na het stoppen van de behandeling. Door ACE-remmer opgewekte hoest moet beschouwd worden als een onderdeel van de onderscheidende differentiële diagnose van hoest.

#### *Operatie/narcose*

Ofschoon er geen gegevens aanwezig zijn die wijzen op een interactie tussen quinapril en narcosemiddelen waarbij hypotensie zou optreden, dient men hiermede toch rekening te houden indien patiënten een grote operatie ondergaan.

Bij gebruik van ACE-remmers is waargenomen dat de vorming van angiotensine II blokkeert na een compensatoire reninesecretie. Dit kan leiden tot hypotensie, welke gecorrigeerd kan worden door volumevergroting.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### *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 of andere geneesmiddelen die interactie aangaan met magnesium worden voorgeschreven.

#### *Lithium*

Verhoging van de lithiumspiegel in het serum en symptomen van lithium toxiciteit zijn waargenomen bij patiënten die gelijktijdig met lithium en ACE-remmers behandeld werden. Evenals bij andere middelen die natrium uitdrijven, kan de lithiumpuitscheiding verminderd zijn. Daarom moeten de lithiumspiegels in het serum bij toediening van lithiumzouten zorgvuldig worden gecontroleerd. De kans op lithium toxiciteit is verhoogd als hiernaast ook een diureticum gebruikt wordt.

#### *Andere stoffen*

Bij het gelijktijdig gebruik van quinapril met propranolol, hydrochloorthiazide, digoxine en cimetidine, zijn geen belangrijke kinetische interacties waargenomen.

Het anticoagulerend effect van een enkelvoudige dosis warfarine (gemeten door middel van de protrombinetijd) werd niet significant beïnvloed door gebruik van quinapril tweemaal daags.

Op grond van dierexperimentele studies zijn interacties tussen quinapril of quinaprilat en NSAID's (met name indometacine) te verwachten.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale antidiabetica) kan een toename geven van het bloedglucose verlagende effect met het risico van hypoglycemie. Dit verschijnsel zal waarschijnlijk eerder optreden in de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

#### *Serumkalium verhogende middelen*

Quinapril is een ACE-remmer die in staat is om de aldosteronspiegel te verlagen, wat op zijn beurt kan resulteren in kaliumretentie. Daarom wordt het gebruik van kaliumbevattende zoutvervangers, kaliumsupplementen of kaliumsparende diuretica, zoals spironolacton, triamteren of amiloride, niet aanbevolen. Dit geldt vooral voor patiënten met een gestoorde nierfunctie, daar deze therapie tot een belangrijke verhoging van het serumkalium aanleiding kan geven. Indien gelijktijdige toepassing van bovengenoemde middelen geïndiceerd wordt geacht, dienen ze te worden gebruikt onder frequente controle van de serumkaliumwaarden (zie rubriek 4.4).

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### *Zwangerschap*

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op 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 andere anti-hypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de ACE-remmertherapie noodzakelijk wordt geacht.

Als zwangerschap wordt vastgesteld, dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk 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 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 rubriek 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 Acupril 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 Acupril 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**

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van quinapril op de rijvaardigheid. Bij het besturen van voertuigen en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met het mogelijk incidentele optreden van duizeligheid, vooral bij het begin van de behandeling met quinapril.

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn meestal mild en van voorbijgaande aard.

De geschatte frequenties van bijwerkingen zijn als volgt onderverdeeld: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

*Onderzoeken:*

Vaak: Verhoging (meer dan 1,25 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden) van het serumcreatinine en ureumstikstof in het bloed. Deze verhoging is meer te verwachten bij patiënten die gelijktijd met diuretica worden behandeld.

**Hyperkaliëmie:** Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan toediening van quinapril aanleiding geven tot verhoging van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

*Hartaandoeningen:*

Vaak: pijn op de borst

Soms: tachycardie, angina pectoris, palpitaties

*Congenitale, familiale en genetische aandoeningen*

Misvormingen bij kinderen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld o.a. hart- en vaatstelsel en centraal zenuwstelsel (zie verder rubrieken 4.3 en rubriek 4.6).

*Bloed- en lymfestelselaandoeningen:*

Soms: hemolytische anemie, trombocytopenie

Zelden: agranulocytose, neutropenie (zie rubriek 4.4), WBC abnormaliteiten

*Zenuwstelselaandoeningen:*

Vaak: hoofdpijn, duizeligheid, parestesieën

Soms: syncope

*Oogaandoeningen:*

Soms: slecht zien

*Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:*

Soms: vertigo

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:*

Vaak: hoesten, hogere luchtweginfecties, rhinitis, dyspnoe, pharyngitis,

Soms: bronchitis, sinusitis

Zelden: eosinofiele pneumonitis

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: misselijkheid, braken, dyspepsie, diarree, pijn in de onderbuik

Soms: pancreatitis, flatulentie, gastritis, obstipatie, droge mond of keel

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Soms: urineweginfecties, dysurie, mictiedrang

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms: fotosensibiliteit, alopecia, exfoliatieve dermatitis, uitslag, pruritus, pemphigus

Zelden: angioneurotisch oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4). Overgevoeligheidsreacties, zoals angioneurotisch oedeem met zwelling van gezicht, lippen, tong, glottis en larynx alsmede ernstige kortademigheid, zijn in individuele gevallen beschreven. In dergelijke gevallen dient de toediening te worden gestaakt en dienen onverwijld de aangewezen medische maatregelen te worden genomen.

*Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:*

Vaak: spierzwakte, spierpijn, rugpijn

Soms: artralgie

*Bloedvataandoeningen:*

Vaak: hypotensie

Soms: vasodilatatie, orthostatische hypotensie, cerebrovasculaire accidenten

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Vaak: vermoeidheid

Soms: krachteloosheid, toename van transpiratie, koorts, oedeem (perifeer en algemeen), anafylactische reactie

*Lever- en galaandoeningen:*

Soms: hepatitis of leverinsufficiëntie

*Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:*

Soms: impotentie

*Psychische stoornissen:*

Vaak: slapeloosheid

Soms: slaperigheid, depressie, nervositeit

#### **4.9 Overdosering**

De LD<sub>50</sub> waarde van quinapril in muizen en ratten varieerde van 1.440 tot 4.280 mg/kg.

Er is geen specifieke informatie bekend over de behandeling van patiënten bij overdosering met quinapril. De meest waarschijnlijke 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. Hemodialyse of peritoneaal dialyse hebben weinig effect op de eliminatie van quinapril en quinaprilaat.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Quinapril hoort tot de ACE-remmers (ATC-code C09A A06).

Quinaprilhydrochloride is het zout van quinapril, de ethylester van een langwerkende, geen sulfhydrylgroep bevattende specifieke remmer van het enzym dat angiotensine I in angiotensine II omzet (Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitor).

Toediening van 10 tot 40 mg quinapril aan patiënten met milde tot matige essentiële hypertensie heeft een verlaging van de bloeddruk, zowel in zittende als in staande houding tot gevolg, zonder een belangrijke beïnvloeding van de hartfrequentie. De bloeddrukverlagende werking treedt op binnen een uur met een maximale werking twee tot vier uur na orale toediening. Bij sommige patiënten kan het soms twee weken duren voordat de maximale bloeddrukverlagende werking wordt verkregen. Bij de aanbevolen dosering worden de bloeddrukverlagende effecten bij de meeste patiënten gedurende het 24-uurs dosisinterval aangehouden en gecontinueerd tijdens langdurige therapie.

Hemodynamisch onderzoek bij patiënten met hypertensie heeft aangetoond dat verlaging van de bloeddruk door quinapril gepaard gaat met een verlaging van de totale perifere weerstand en renovasculaire weerstand. Hierbij was bijna geen tot geen verandering te zien in het hartritme, cardiale index, nierdoorbloeding, glomerulaire filtratiesnelheid of filtratiefraction.

Gelijktijdige toediening van diuretica van het thiazide type of van bètablokkers vergroot het bloeddrukverlagende effect van quinapril.

Bij toediening van quinapril aan patiënten met decompensatio cordis nemen de perifere vaatweerstand, gemiddelde arteriële druk, systolische en diastolische bloeddruk en pulmonale capillaire wiggedruk af; het hartminuutvolume neemt toe.

In de BANFF-study (Brachial Artery Normalization of Forearm Function) verbeterde bij patiënten post-CABG een 8 weken durende behandeling met 20 mg quinapril per dag significant flow gemedeerde dilatatie in de arteria brachialis.

In een zes maanden durend placebogecontroleerde klinisch onderzoek, de TREND-studie (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction), waarbij normotensieve CHZ patiënten met normale linker ventrikel functie en normale lipiden waarden werden behandeld met 40 mg quinapril per dag, werd een verbetering van de endotheelafhankelijke vasodilatatie in de coronair arteriën waargenomen. Deze studies wijzen uit dat quinapril de endotheelfunctie kan verbeteren bij patiënten met coronair en perifeer vaatlijden.

Endotheel disfunctie wordt beschouwd als een belangrijk onderliggend pathofysiologisch mechanisme in CHZ.

Deze werking kan worden toegeschreven aan een toename van de aanwezigheid van NO door binding aan weefsel ACE en een bradykinine gerelateerd werkingsmechanisme.

#### *Werkingsmechanisme*

Quinapril wordt snel gehydrolyseerd tot quinapriilaat (quinaprildiacid, de voornaamste metaboliet), dat in proeven bij mens en dier een krachtige ACE remmende werking heeft die groter is dan die van quinapril zelf.

In plasma wordt ten aanzien van de remming van ACE in zowel normotensieve als hypertensieve patiënten een ratio IC50 (quinapril/quinapriilaat) van 135 gemeten.

De diketopiperazine metabolieten van quinapril (M2 en M3) worden in geringe hoeveelheid (voor ieder 6%) in de urine gevonden en geven ten opzichte van quinapril een verwaarloosbare remming van ACE in plasma. Daarentegen zijn er onvoldoende functionele (hemodynamische) studies verricht om een bijdrage aan het overall-effect uit te sluiten.

ACE is een peptidyl-dipeptidase, die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Angiotensine II is betrokken bij de controle en functie van het vasculaire systeem via veel verschillende mechanismen, waaronder de stimulatie van aldosteronsecretie door de adrenale cortex. Het werkingsmechanisme van quinapril in mens en dier is het remmen van de circulerende en weefsel activiteit van het enzym ACE, waardoor de vasopressor activiteit en de aldosteronsecretie afneemt. Verlaging van aldosteron door quinapriilaat kan mogelijk resulteren in een kleine verhoging van de serumkaliumwaarden. In hypertensie studies leidde de behandeling met quinapril alleen tot een gemiddelde toename van serumkalium met 0.07 mmol/L. Onderdrukking van de negatieve feedback van angiotensine II op de reninesecretie leidt tot verhoogde plasmarenineactiviteit.

Hoewel aangenomen wordt dat het antihypertensieve effect voornamelijk via het renine-angiotensine-aldosteron systeem loopt, heeft quinapril zelfs een bloeddrukverlagende werking bij patiënten met een lage renine hypertensie. Monobehandeling met quinapril bleek een effectief anti-hypertensivum te zijn in alle onderzochte rassen, alhoewel dit wat minder effectief bij negroïde patiënten (normaal gesproken groep met lage renineconcentratie) was, dan bij niet-negroïde patiënten. ACE is identiek aan kinase II, het enzym dat bradykinine, een sterk vaatverwijdend peptide en stimulator van de afgifte van prostaglandinen, afbreekt. Of verhoogde bradykinineconcentraties een rol spelen bij het therapeutisch effect van quinapril moet nog opgehelderd worden.

Bradykinine reageert op bradykinine receptoren in het vasculaire endotheel waarbij de vrijgifte van vasodilatoren zoals NO en prostacycline wordt bevorderd.

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

Andere mogelijke werkingsmechanismen die daarom zouden kunnen bijdragen tot de activiteit van quinapril zijn: verhoogde bradykinine en door bradykinine gereguleerde prostaglandinen afgifte;

verminderde afgifte van sympathische neurotransmitters en toegankelijkheid van quinapril tot weefsel ACE-compartiment.

ACE-remmers, waarbij inbegrepen quinapril, kunnen de insuline gevoeligheid vergroten.

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat het antihypertensieve effect van quinapril langer duurt dan de remmende werking op circulerend ACE enzym, terwijl remming van weefsel ACE enzym nauwer correleert met de duur van het antihypertensieve effect.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie*

Na orale toediening worden piekplasmaconcentraties van quinapril binnen een uur waargenomen. Uitgaande van in urine teruggevonden hoeveelheden quinapril en metabolieten, is de absorptie ongeveer 60%.

De absorptie van quinapril wordt door voedsel niet beïnvloed.

### *Distributie*

Quinapril heeft een schijnbare eliminatie halfwaardetijd van ongeveer één uur. De biologische beschikbaarheid van quinaprialaat na orale toediening van quinapril bedraagt ongeveer 35%. Piekplasmaconcentraties van quinaprialaat worden ongeveer twee uur na orale toediening van quinapril waargenomen. Ongeveer 97 % van quinapril of quinaprialaat in het plasma wordt gebonden aan plasma-eiwitten. Het verdelingsvolume van quinaprialaat bedraagt ongeveer 11 liter.

Studies bij ratten geven aan dat quinapril en/of metabolieten de bloed-hersen-barrière slechts beperkt kunnen passeren en dan slechts gevonden worden op die plaatsen van de hersenen met bekende hoge ACE-activiteit.

### *Metabolisme*

Na absorptie wordt quinapril omgezet in de belangrijkste metaboliet quinaprialaat, een krachtige ACE-remmer en diverse niet-actieve metabolieten.

### *Excretie*

Quinaprialaat heeft een schijnbare eliminatie halfwaardetijd van ongeveer 2 - 2,5 uur, de plasmaklaring bedraagt ongeveer 60 ml/min.

De klaring van quinaprialaat geschiedt voornamelijk via excretie in de urine, deze renale klaring van quinaprialaat bedraagt ongeveer 95% van de totale plasmaklaring.

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

Bij een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min wordt de eliminatie van quinaprialaat vertraagd, dit maakt een reductie van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, neemt de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd van quinaprialaat toe bij daling van de creatinineklaring. Farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium die chronische hemodialyse of continue peritoneale dialyse krijgen, toont aan dat dialyse weinig effect heeft op de eliminatie van quinapril en quinaprialaat. Er bestaat een lineaire correlatie tussen plasma quinaprialaatklaring en creatinineklaring.

### *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 quinaprialaat 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.

*Farmacokinetiek van oudere patiënten*

Oudere patiënten vertoonden een verhoogde AUC en piekconcentraties van quinapriilaat vergeleken met jongere patiënten. Dit bleek gerelateerd te zijn aan een verlaagde nierfunctie en niet zozeer de leeftijd zelf.

**5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzonderheden.

**6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS****6.1 Lijst van hulpstoffen**

Magnesiumcarbonaat (E504i), lactose, gelatine, crospolyvidon (E1201), magnesiumstearaat (E470b), hydroxypropylmethylcellulose (E464), hydroxypropylcellulose (E463), ijzeroxide (E172), titaniumdioxide (E171), polyethyleenglycol 400 en candelilla-was (E902).

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet bekend.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 30 tabletten in doordrukstrips.

Doos met 50 tabletten in ziekenhuisverpakking.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzonderheden.

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

Pfizer bv  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel

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

Ingeschreven in het register onder:

Acupril 5	RVG 13601
Acupril 10	RVG 13602
Acupril 20	RVG 13603
Acupril 40	RVG 19839

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

03 augustus 1990 (Acupril 5, Acupril 10 en Acupril 20)

05 juli 1996 (Acupril 40)

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening: rubrieken 4.3, 4.4, 4.6, 4.8 en 6.4

Goedkeuringsdatum: 23 juli 2009

CDS 16 May 2008