

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-1 |

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

1. Naam van het geneesmiddel

Quinapril CF 5 mg, filmomhulde tabletten
 Quinapril CF 10 mg, filmomhulde tabletten
 Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten
 Quinapril CF 40 mg, filmomhulde tabletten

2. Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Quinapril CF 5 mg, filmomhulde tabletten bevat quinapril hydrochloride overeenkomend met 5 mg quinapril per tablet.
 Quinapril CF 10 mg, filmomhulde tabletten bevat quinapril hydrochloride overeenkomend met 10 mg quinapril per tablet.
 Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten bevat quinapril hydrochloride overeenkomend met 20 mg quinapril per tablet.
 Quinapril CF 40 mg, filmomhulde tabletten bevat quinapril hydrochloride overeenkomend met 40 mg quinapril per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. Farmaceutische vorm

Quinapril CF 5 mg:
 Filmomhulde tablet.
 Ovale, biconvexe, roodbruine filmomhulde tablet, met een tweezijdige breukgleuf en een opdruk "I" op één zijde. Afmeting 4.5 x 8.7 mm.
 De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Quinapril CF 10 mg:
 Filmomhulde tablet.
 Ovale, biconvexe, roodbruine filmomhulde tablet, met een tweezijdige breukgleuf en een opdruk "L" op één zijde. Afmeting 5.8 x 11.3 mm.
 De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

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 verdeeld worden in gelijke helften.

Quinapril CF 40 mg:
 Filmomhulde tablet.
 Ovale, biconvexe, roodbruine filmomhulde tablet, met een tweezijdige breukgleuf en een opdruk "I" op één zijde. Afmeting 6.5 x 12.7 mm.
 De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-2 |

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie
Behandeling van hartfalen

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosis dient individueel aangepast te worden.

Hypertensie

Monotherapie: De aanbevolen aanvangsdosering is 10 mg éénmaal per dag. De dosis kan vervolgens aangepast worden, afhankelijk van de klinische respons. In het algemeen geldt dat wanneer het gewenst therapeutisch effect niet bereikt wordt binnen 3 tot 4 weken bij een bepaalde dosering, kan de dosis verder 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. 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 de 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, waarna de patiënt zorgvuldig gecontroleerd wordt op symptomatische hypotensie. De dosis Quinapril CF 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. 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 éénmaal 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:

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-3 |

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

Er is momenteel geen informatie beschikbaar betreffende patiënten met een creatinineklaring beneden de 10 ml/min, inclusief dialysepatiënten.

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.

Gebruik bij ouderen

Aangezien de nierfunctie neigt af te nemen met de leeftijd, moet dit ook in overweging genomen worden bij bejaarde patiënten. De behandeling dient daarom aan te vangen met 5 mg éénmaal daags.

Gebruik bij kinderen

Er is slechts beperkte ervaring uit klinische studies met betrekking tot het gebruik van quinapril in hypertensieve kinderen van 5 jaar en ouder (zie rubriek 5.1). Er is geen data met betrekking tot kinderen jonger dan 5 jaar. Het gebruik bij kinderen en adolescenten is daarom niet aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor quinapril, voor één van de bestanddelen 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 rubriek 4.4 en 4.6).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 4.5 en 4.8). 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 een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen de aanvang van de behandeling en de doseringsaanpassingen nauwgezet gevolgd te worden. 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.

Wanneer 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, die zonder enig probleem toegediend kunnen worden wanneer de bloeddruk na volume-expansie gestegen is.

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-4 |

Zoals met andere ACE-inhibitoren dient quinapril met voorzichtigheid toegediend te worden bij patiënten met mitralisklepstenose of obstructie in de ejectie van het linkerventrikel zoals aortastenose en hypertrofische cardiomyopathie.

Nierinsufficiëntie

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring <60 ml/min), dient de aanvangsdosering quinapril aangepast te worden aan de creatinineklaring van de patiënt (zie 4.2) en daarna volgens de respons van de patiënt op de behandeling. Routinemonitoring van kalium en creatinine maakt deel uit van de gebruikelijke medische behandeling van deze patiënten.

Bij sommige patiënten *met bilaterale stenose van de A. renalis of met stenose van de A. renalis in één enkele nier*, die behandeld werden met ACE inhibitoren, zijn stijgingen in bloedureum- en serumcreatinine-waarden waargenomen, die gewoonlijk reversibel zijn na stopzetting van de behandeling. Dit is vooral waarschijnlijk bij patiënten met nierinsufficiëntie. 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. Aangezien een behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor de bovenstaande fenomenen, dient die stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met quinapril.

Sommige *hypertensieve patiënten* zonder manifest vooraf bestaand renaal lijden, ontwikkelen een stijging van bloedureum- en serumcreatinine-waarden, gewoonlijk gering en van voorbijgaande aard, vooral wanneer quinapril gelijktijdig met een diureticum wordt toegediend. Dit is meer waarschijnlijk bij patiënten met een vooraf bestaande nierinsufficiëntie. Het kan nodig zijn om de dosis te verlagen en/of de behandeling met het diureticum en/of quinapril stop te zetten.

Niertransplantatie

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

Hemodialyse patiënten

Er zijn anafylactoïde reacties gerapporteerd bij patiënten die gedialyseerd werden met high-flux membranen en gelijktijdig behandeld werden met een ACE-inhibitor. Bij deze patiënten dient men te overwegen om een ander type dialysemembraan of een verschillende klasse antihypertensiva te gebruiken.

Overgevoeligheid/Angio-oedeem

Zelden is angio-oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met angiotensine converterend enzym-inhibitoren, inclusief quinapril. Dit kan tijdens ieder moment van de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet quinapril onmiddellijk stopgezet worden en dient er een aangepaste behandeling en controle ingesteld te worden om te garanderen dat de symptomen volledig verdwenen zijn voordat men de patiënt ontslaat. Zelfs in omstandigheden waarbij het alleen een zwelling van de tong betreft, zonder respiratoir falen, kan het nodig zijn de patiënten langdurig te observeren aangezien behandeling met antihistaminica en corticosteroiden onvoldoende kan zijn.

Zeer zelden zijn sterfgevallen gerapporteerd ten gevolge van angio-oedeem in combinatie met larynxoedeem of tongoedeem. Patiënten waarbij de tong, de glottis of de larynx is betrokken, zullen meer risico hebben op luchtwegenobstructie, vooral in patiënten met van chirurgie van de luchtwegen in de anamnese. In dergelijke gevallen moet er onmiddellijk een spoedbehandeling gestart worden. Deze kan bestaan uit de toediening van adrenaline en/of het behoud van een vrije

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-5 |

luchtweg. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig en langdurig verdwenen zijn.

Angiotensine converterend enzym-inhibitoren veroorzaken een hoger percentage angio-oedeem bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten.

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 4.3).

Anafylactoïde reacties tijdens LDL (low density lipoproteins) aferese

Zelden ontwikkelden patiënten die ACE-inhibitoren kregen tijdens LDL-aferese met dextranulfaat levensbedreigende anafylactoïde reacties. Deze reacties werden vermeden door de behandeling met ACE-remmers tijdelijk te onderbreken voor elke aferese.

Desensibilisatie

Sommige patiënten die ACE-remmers gebruikten tijdens een desensibilisatiebehandeling (bijv. met hymenoptera gif) vertoonden langdurige 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.

Leverinsufficiëntie

Zelden werden ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische icterus en evolueert tot fulminante levernecrose en (soms) de dood. Het mechanisme van dit syndroom is onbekend. Patiënten die ACE-remmers gebruiken en geelzucht ontwikkelen of die een uitgesproken stijging van de leverenzymen vertonen, moeten de ACE-remmer stopzetten en dienen een gepaste medische follow-up krijgen.

Neutropenie/ Agranulocytose

Neutropenie/agranulocytose, thrombocytopenie en anemie werden gerapporteerd bij patiënten die ACE-remmers kregen. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren, treedt neutropenie zelden op. De neutropenie en agranulocytose zijn reversibel na stopzetting van de ACE-remmer. 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 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.

Etnische verschillen

Zoals bij de andere ACE-inhibitoren, kan quinapril minder efficiënt zijn om de bloeddruk te verlagen bij negroïde dan bij niet-negroïde patiënten, wellicht als gevolg van de hogere prevalentie van een laag reninegehalte bij de negroïde hypertensieve populatie.

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

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-6 |

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.

Hyperkaliëmie

Stijgingen van het serumkaliumgehalte zijn waargenomen bij sommige patiënten die behandeld werden met ACE-remmers, inclusief quinapril. Patiënten die een risico lopen op de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn degenen met nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten, of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die gepaard gaan met een stijging van het serumkaliumgehalte (bijv. heparine). Als het gelijktijdig gebruik van bovengenoemde middelen nodig wordt geacht, is er een regelmatige monitoring van het serumkaliumgehalte aanbevolen (zie 4.5).

Diabetici

Bij diabetici die behandeld worden met orale anti-diabetici of insuline, dient controle van het bloedsuikergehalte nauwgezet opgevolgd te worden tijdens de eerste maand van de behandeling met een remmer (zie 4.5).

Lithium

De combinatie van lithium en quinapril is in het algemeen niet aanbevolen (zie 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 rubriek 4.3 en 4.6).

Borstvoeding

Gebruik van quinapril is niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tetracyclines

Quinapril CF bevat magnesium dat een chelaat-complex vormt met de tetracyclines waardoor hun absorptie afneemt. Deze combinatie moet vermeden worden.

Kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen

De ACE-remmers verminderden het kaliumverlies geïnduceerd door de diuretica. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten kunnen leiden tot een significante stijging van het serumkaliumgehalte. Wanneer gelijktijdig gebruik aangewezen is omwille van een bewezen hypokaliëmie, dienen ACE-remmers met voorzichtigheid gebruikt te worden, waarbij het serumkaliumgehalte frequent wordt gecontroleerd (zie 4.4).

Diuretica (thiaziden of lis-diuretica)

Een voorafgaande behandeling met hoge doses diuretica kan aanleiding geven tot een volumedepletie en een kans op hypotensie wanneer de behandeling met quinapril wordt gestart (zie 4.4). De hypotensieve effecten kunnen verminderd worden door stopzetting van het diureticum, de volume- of zoutinname te verhogen of de behandeling te starten met een lage dosis quinapril.

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-7 |

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan de hypotensieve effecten van quinapril versterken. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten, of andere vasodilatoren, kan de bloeddruk verder doen dalen.

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.

Lithium

Een reversibele toename van de lithiumspiegels en de lithiumtoxiciteit is gerapporteerd bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers. Gelijktijdig gebruik van thiazide-diuretica kan de kans op lithiumtoxiciteit verhogen en versterkt de reeds verhoogde kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers. Het gebruik van quinapril in combinatie met lithium is niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, dienen de serumspiegels van lithium nauwgezet opgevolgd worden (zie 4.4).

Tricyclische antidepressiva/Antipsychotica/Anesthetica/Narcotica

Gelijktijdig gebruik van sommige anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica in combinatie met ACE-remmers kan leiden tot een verdere bloeddrukdaling (zie 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID)

Wanneer ACE-remmers gelijktijdig met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen toegediend worden, (dat wil zeggen selectieve COX-2 remmers, acetylsalicylzuur (> 3 g/dag) en niet-selectieve NSAIDs), kan vermindering van het anti-hypertensieve effect optreden.

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAIDs kan leiden tot een verhoogd risico op verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen en een verhoging van het serumcreatinine, met name in patiënten met een pre-existerende slechte nierfunctie. De combinatie dient met voorzichtigheid toegediend te worden, vooral bij ouderen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd zijn en periodieke controle van de nierfunctie na start met concomitante therapie dient overwogen te worden.

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.

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-8 |

Anti-diabetica

Epidemiologische studies suggereren dat de gelijktijdige toediening van ACE-remmers en anti-diabetica (insuline, orale hypoglykemische middelen) aanleiding kan geven tot een versterkt bloed-glucoseverlagend effect met risico op hypoglykemie. Dit fenomeen bleek meer waarschijnlijk te zijn tijdens de eerste weken van de gecombineerde behandeling en bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Trimethoprim

Ernstige hyperkaliëmie is gerapporteerd tijdens gelijktijdige toediening van ACE-remmers met trimethoprim.

Anti-acida

Anti-acida verminderen de biologische beschikbaarheid van ACE-remmers.

4.6 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.

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 rubriek 4.3 en 4.4).

Quinaprielaat, dat de placenta passeert, kan met enig klinisch voordeel met behulp van peritoneale dialyse uit de neonatale circulatie geëlimineerd worden; het kan theoretisch gezien geëlimineerd worden door wisseltransfusie.

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.

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-9 |

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

Als men voertuigen bestuurt of machines bedient, dient men er rekening mee te houden dat incidenteel duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

4.8 Bijwerkingen

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

- Vaak ($\geq 1/100$)
- Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($\geq 1/10000$)

Psychische stoornissen:

Soms: Slaapstoornissen, nervositeit

Zelden: Depressie, confusie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Duizeligheid

Soms: Paresthesieën, syncope

Zelden: Neuropathie

Oogaandoeningen:

Zelden: Amblyopie, gezichtsstoornissen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zelden: Tinnitus

Hartaandoeningen:

Soms: Palpataties, pijn op de borst, tachycardie, angina pectoris, asystolie, myocardinfarct of CVA (waarschijnlijk gerelateerd aan een ernstige bloeddrukverlaging in patiënten met een verhoogd risico)

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: Hoest

Zelden: Bronchospasmen, verergering van astma, rhinitis

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak: Misselijkheid, braken, diarree

Soms: Dyspepsie, abdominale pijn, droge mond

Zelden: Smaakstoornissen, constipatie, pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: Leverfunctiestoornissen

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-10 |

Zeer zelden: Hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: Exantheem, pruritus, urticaria

Zelden: Pemphigus, psoriasis-achtig exantheem

Skeletspierweefsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Zelden: Myalgie, arthralgie, rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zelden: Nierfunctiestoornissen, hyperkaliëmie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zelden: Impotentie

Algemene aandoeningen:

Vaak: Hoofdpijn, vermoeidheid

Soms: Asthenie

Zelden: Angio-oedeem (met zwelling van gelaat, lippen, tong en farynx)

Zeldzame gevallen van agranulocytose zijn gerapporteerd, en ook een syndroom bestaande uit koorts, serositis, vasculitis, myalgie, arthralgie/arthritis, positieve ANA-titer, stijging van de SS, eosinofilie en leukocytose. Gynaecomastie en vasculitis zijn gerapporteerd bij gebruik van andere ACE-remmers en het kan niet uitgesloten worden dat deze ongewenste effecten classespecifiek zijn.

Laboratoriumwaarden: Tijdelijke stijgingen van het serumcreatininegehalte en de ureumwaarden zijn gerapporteerd, vooral samenhangend met een gelijktijdige behandeling met diuretica. Een lichte daling van hemoglobine en hematocriet is gerapporteerd bij gebruik van andere ACE-remmers. Het kan niet uitgesloten worden dat deze waarnemingen classespecifiek zijn.

4.9 Overdosering

Symptomen

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

Behandeling

Maatregelen om de absorptie te voorkomen (bijv. maagspoeling, toediening van adsorbantia en natriumsulfaat binnen de 30 minuten na inname) en eliminatie te versnellen dienen toegepast te worden wanneer de inname kortgeleden is. Indien hypotensie optreedt, dient de patiënt in shock positie gelegd te worden en snel zout- en volumesuppletie te krijgen. Een behandeling met angiotensine-II moet overwogen worden. Bradycardie of ernstige vagale reacties dienen behandeld te worden door toedienen van atropine. Het gebruik van een pacemaker kan overwogen worden.

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-11 |

5. Farmacologische gegevens

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: 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 angiotensineconverterend 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 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), een afname in systolische bloeddruk alleen was gerapporteerd voor alle behandelgroepen al na het einde van twee weken. Een dosisrespons effect tussen de groepen werd niet gezien. De afname in diastolische bloeddruk over alle groepen heen en voor elke groep apart was gelijk aan placebo bij deze personen, wat het aannemelijk maakt dat er geen dosisrespons effect is.

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

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-12 |

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 4,2). Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie wordt er een lagere concentratie van quinapriilaat gevonden als gevolg van een verminderde hydrolyse van quinapril.

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.

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
 Watervrij 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

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|

| | | |
|---|--------------------------|---|
| Centrafarm Services B.V., Etten-Leur, The Netherlands | | Module 1 Administrative Information and Prescribing Information |
| Quinapril CF 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg, filmomhulde tabletten | RVG 30310 / 11 / 12 / 13 | |
| Quinapril hydrochloride, overeenkomend met 5 mg / 10 mg / 20 mg / 40 mg quinapril per filmomhulde tablet | | |
| 1.3.1.1 Summary of Product Characteristics | | 1.3.1.1-13 |

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Niet alle verpakkingen hoeven in de handel te worden gebracht.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten

7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Centrafarm Services B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen

RVG 30310 Quinapril CF 5 mg, filmomhulde tabletten
RVG 30311 Quinapril CF 10 mg, filmomhulde tabletten
RVG 30312 Quinapril CF 20 mg, filmomhulde tabletten
RVG 30313 Quinapril CF 40 mg, filmomhulde tabletten

9. Datum van goedkeuring/vernieuwing van de vergunning

26 augustus 2004/ 24 oktober 2008

10. Datum van herziening van de samenvatting

Laatste volledige herziening van de tekst: 21 oktober 2009

| | | | | | |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|
| Department of Regulatory Affairs & Development | Date: 10-2009 | Authorisation | Disk: NB040186 | Rev. 6.1 | Approved MEB |
|--|----------------------|----------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|