

# Quinapril

C09AA06, april 2018

## Indicatie

Hypertensie en hartfalen.

## Standpunt Ephor

In het rapport over de ACE-remmers van december 2017 wordt **quinapril** door Ephor als behandeling van hypertensie geadviseerd vergelijkbaar met het referentiemiddel perindopril.(1) Voor de indicatie hartfalen met gereduceerde ejectiefractie (HFrEF) wordt **quinapril** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van prospectief gecontroleerd onderzoek bij ouderen.(1) Voor de indicatie hartfalen met behouden ejectiefractie (HFpEF) wordt **quinapril** door Ephor niet geadviseerd wegens ontbreken van effect.(1)

Quinapril is geregistreerd voor de indicaties essentiële hypertensie en hartfalen.(2)

Quinapril is sinds 1989 internationaal in de handel.

De actieve metaboliet quinaprilaat van quinapril remt het 'angiotensine convertende enzyme' dat angiotensine I omzet in angiotensine II. Door perifere vaatverwijding neemt de voor- en nabelasting van het hart af en daalt de bloeddruk.(2,3)

**Ervaring:** quinapril is in RCTs voor hypertensie bij een middelgroot aantal ouderen bestudeerd. Voor hartfalen is quinapril in RCTs bij een zeer klein aantal ouderen bestudeerd.

### Effectiviteit:

**Hypertensie:** In een ongecontroleerde open-label studie bij ouderen (gemiddelde leeftijd 79 jaar) gaf quinapril (20-40 mg/dag) bij 96% een bloeddrukdaling  $\geq 10$  mmHg.(4)

**Hartfalen (HFrEF):** Het gebruik van quinapril was in een retrospectieve studie bij patiënten met congestief hartfalen vergelijkbaar met ramipril voor het eindpunt sterfte (aHR 0,99 95% BI 0,88-1,11).(5). Quinapril en captopril gaven een niet significante toename in de 6 minuten loopafstand van respectievelijk 72 en 83 meter bij oude patiënten met NYHA klasse II en III.(6)

**Hartfalen (HFpEF):** In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd gedurende 6 maanden het effect van quinapril (40 mg/dag) onderzocht bij 74 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd 78( $\pm 7$ ) jaar met symptomatisch hartfalen (NYHA klasse II-III), ejectiefractie  $\geq 40\%$ ). Een looptest van 6 minuten was bij het gebruik van quinapril minder verbeterd in vergelijking met placebo (niet significant).(7)

**Bijwerkingen:** de meest voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn duizeligheid, hypotensie, braken, buikpijn en misselijkheid.

**Interactiepotentieel:** middel groot met 5-10 geneesmiddelen(groepen).

**Farmacokinetiek:** geen studies bij ouderen

**Dosering:** de aanvangsdosis bij ouderen is 1x daags 5 mg.

**Gebruiksgemak:** 1x daagse dosis. De tabletten mogen worden fijngemalen.

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Quinapril ( $\geq 10$  mg/dag) bij 304 ouderen ( $> 65$  jaar) met hypertensie in vergelijking met jongeren.(8)

Open, parallelle groepsvergelijking studie bij patiënten met hartfalen ( $\geq 65$  jaar): 20 patiënten met quinapril.(6)

Placebo-gecontroleerde studie: 74 patiënten met HFpEF (inclusief placebo), gemiddelde leeftijd  $78 \pm 7$  jaar.(7)

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland (bron: GIP-databank 2016)?**

65-74 jaar: 4.710 mannen en 2.557 vrouwen.

$\geq 75$  jaar: 4.575 mannen en 3.832 vrouwen.

## **Effectiviteit**

### **Hypertensie**

In een ongecontroleerde open-labelstudie bij ouderen (gemiddelde leeftijd 79 jaar), werd quinapril (20-40 mg/dag) onderzocht gedurende 12 weken. De bloeddruk (zittend gemeten) nam af (systolische bloeddruk: baseline:  $182,7 \pm 18,4$  mm Hg, verschil na 12 weken:  $-27,6 \pm 16,5$  mm Hg, diastolische bloeddruk: baseline:  $101,6 \pm 4,6$  mm Hg, verschil na 12 weken:  $-20,4 \pm 7,5$  mm Hg,  $p < 0,01$ ). Bij 96% was er een bloeddrukdaling van  $\geq 10$  mmHg.

**Hartfalen (HF<sub>r</sub>EF):** Het gebruik van quinapril (aHR 0,99 95% BI 0,88-1,11)

was in een retrospectieve studie bij patiënten met congestief hartfalen vergelijkbaar met ramipril voor het eindpunt sterfte.(5). In een open, parallelle groepsvergelijking studie bij 36 patiënten ( $\geq 65$  jaar) werd het gebruik van quinapril (2,5-20 mg/dag) vergeleken met captopril (6,25-50 mg/2dd) gedurende 16 weken. Quinapril en captopril gaven een niet significante toename in loopafstand van respectievelijk 72 en 83 meter.(6)

**Hartfalen (HF<sub>p</sub>EF):** In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie werd gedurende 6 maanden het effect van quinapril (40 mg/dag) onderzocht bij 74 oudere patiënten (gemiddelde leeftijd  $78 (\pm 7)$  jaar, met symptomatisch hartfalen (NYHA klasse II-III, ejection fraction  $\geq 40\%$ ). Een looptest van 6 minuten was bij het gebruik van quinapril minder verbeterd (baseline en na 6 maanden: 241 ( $\pm 132$ ) meter en 267 ( $\pm 124$ ) meter; gemiddeld +26 meter, toename: 10,7%) in vergelijking met placebo (baseline en na 6 maanden: 214 ( $\pm 114$ ) meter en 267 ( $\pm 117$ ) meter, gemiddeld +53 meter, toename 24,7%, niet significant).(7)

### **Wat is de number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Niet bekend.

### **Is de tijd tot effect van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

Niet bekend.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Quinapril ( $\geq 10$  mg/dag) is bij 304 ouderen ( $>65$  jaar) met hypertensie vergeleken met 1.175 jongere patiënten met hypertensie. De mate van bloeddrukdaling was vergelijkbaar ( $-14$  mmHg en  $-12$  mmHg).(8)

**Bijwerkingen en veiligheid**

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

In een ongecontroleerde open-labelstudie bij 64 patiënten (gemiddelde leeftijd: 79 jaar) met hypertensie, kwam bij quinapril (20-40 mg/dag) hypotensie 5 maal voor.(4)

In een dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie gaf quinapril (40 mg/dag) bij oudere patiënten (gemiddelde leeftijd  $78(\pm 7)$  jaar, met symptomatisch hartfalen (NYHA klasse II-III, ejectionfractie  $\geq 40\%$ ) evenveel bijwerkingen als placebo (getallen ontbreken).(7)

Duizeligheid, hypotensie en misselijkheid zijn bijwerkingen die vaak (1-10%) kunnen optreden.

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Niet bekend.

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten**

Nee.

**Delier**

Soms (0,1-1%) verwardheid.

**Duizeligheid**

Vaak (1-10%) duizeligheid.

**Valneiging en/of motorische functie**

Vaak (1-10%) duizeligheid, zelden (0,01-0,1%) evenwichtsstoornis of flauwvallen.

**Sedatieve effecten**

Nee.

**Orthostatische effecten**

Vaak (1-10%) hypotensie of orthostatische hypotensie (frequentie onbekend).

**Invloed op voedselinname**

Vaak (1-10%) braken, buikpijn, misselijkheid. Soms (0,1-1%) is er sprake van een droge mond of keel.

**Hemostase**

Agranulocytose, hemolytisch anemie, neutropenie, trombocytopenie (frequentie niet bekend).

## **Cardiovasculaire bijwerkingen**

Vaak (1-10%) hypotensie, soms (0,1-1%) tachycardie, palpitaties, angina pectoris, TIA, myocardinfarct of vasodilatatie.

## **Cognitie**

Soms (0,1-1%) verwardheid.

## **Conclusie Ephor- Bijwerkingen en Veiligheid**

De meest voorkomende bijwerkingen bij ouderen zijn duizeligheid, hypotensie, braken, buikpijn en misselijkheid.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel interacties?**

Quinapril heeft interacties met kalium(spaarders), RAAS-remmers/spironolacton + trimethoprim, diuretica, lithium, NSAID's, alfablokkers, tricyclische antidepressiva, antipsychotica, anesthetica.

Het interactiepotentieel is middel groot: klinisch relevante interacties met: 5-10 geneesmiddelen(groepen).

Quinapril is gecontra-indiceerd bij erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem, een dynamische uitstroomobstructie van het linker ventrikel, gelijktijdig gebruik met aliskiren bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m).(2)

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

ACE-remmers kunnen (zelfs na stoppen) voor verergering van psoriasis zorgen.

## **Farmacokinetiek**

De resorptie van quinapril is circa 60%. Voedsel heeft geen invloed. Quinapril wordt gemetaboliseerd tot actief quinaprilaat. De eliminatiehalfwaardetijd is 3 uur; de effectieve halfwaardetijd is door binding aan weefsel-ACE langer. Quinapril wordt voor 30% als quinaprilaat uitgescheiden met de urine.

### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio?**

Nee, de biologische beschikbaarheid is 35%.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Nee.

## Dosis

**Hypertensie:** begindosering 5 mg 1x/dag; (indien nodig) dosis verhogen na 4 weken. In combinatie met een diureticum: indien mogelijk diureticum 2-3 dagen staken voor de start met quinapril (diureticum kan later weer worden toegevoegd).

**Hartfalen:** begindosering 5 mg 1x/dag, bij klasse III/IV 2,5 mg 1x/dag. Afhankelijk van de klinische toestand verhogen tot 40 mg in 1-2 giften/dag.

### Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

### Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Bij creatinineklaring 30-60 ml/min aanvangsdosis 5 mg, bij 10-30 ml/min aanvangsdosis 2,5 mg, bij creatinineklaring <10 ml/min niet aanbevolen.

### Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Bij ernstige leverinsufficiëntie is voorzichtigheid nodig en is een startdosering van 5 mg daags te adviseren.

## Gebruiksgemak

### Doseringsfrequentie en toediening:

De tablet moet 1x daags worden ingenomen, op een vast tijdstip en mag worden fijngemalen.

### Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Niet bekend.

## Patiënten informatie in de bijsluiter

### Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiënten bijsluiter?

Leeftijd op zich lijkt de werkzaamheid of veiligheid van quinapril niet te beïnvloeden. Als u 65 jaar of ouder bent: de aanvangsdosering bedraagt 1x 5 mg daags.(2)

## Stoppen van de medicatie

### Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Bij patiënten met een al verzwakte nierfunctie is de kans groter dat stijging van het ureum voorkomt. Een verlaging van de dosis en/of stoppen met het diureticum en/of quinapril kan nodig zijn. Indien laryngeale stridor of angio-oedeem van gezicht, tong of glottis optreedt, dient de behandeling onmiddellijk stopgezet te worden. Patiënten die tijdens de behandeling geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen te stoppen met het nemen van quinapril.(2)

## Referenties

1. Ephor rapport: ACE-remmers voor hypertensie en hartfalen (herziene versie 3.2), december 2017. <http://www.ephor.nl/media/1387/ace-remmers-32-2017.pdf>
2. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) quinapril: [https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0\\_DOMAIN,P0\\_LANG,P2\\_RESPPG,P2\\_SORT,P2\\_AS\\_ATC:H,NL,10,PRODA,C09AA06](https://db.cbg-meb.nl/ords/f?p=111:2:0:ATC:NO:SESSION:P0_DOMAIN,P0_LANG,P2_RESPPG,P2_SORT,P2_AS_ATC:H,NL,10,PRODA,C09AA06)

3. Farmacotherapeutisch Kompas: quinapril:

<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/q/quinapril#extra-info>

4. Forette B, Koen R, Vicaut E. Efficacy and safety of quinapril in the elderly hypertensive patient. *Am Heart J.* 1992 May;123(5):1426-32.

5. Pilote L, Abrahamowicz M, Eisenberg M, Humphries K, Behloul H, Tu JV.

Effect of different angiotensin-converting-enzyme inhibitors on mortality among elderly patients with

congestive heart failure. *CMAJ.* 2008 May 6;178(10):1303-11.

6. Beynon JH, Pathy MS. An open, parallel group comparison of quinapril and captopril, when added to diuretic therapy, in the treatment of elderly patients with heart failure.

*Curr Med Res Opin.*

1997;13(10):583-92.

7. Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 Mar;17(2):133-9.

8. Schnaper HW. Use of quinapril in the elderly patient. *Am J Hypertens.* 1990

Nov;3(11):278S-282S.