

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Accuretic 10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten  
Accuretic 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Accuretic 10 mg/12,5 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg quinapril (als quinaprilhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.  
Accuretic 20 mg/12,5 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg quinapril (als quinaprilhydrochloride) en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet Accuretic 10 mg/12,5 mg bevat 32,348 mg lactosemonohydraat.  
Elke filmomhulde tablet Accuretic 20 mg/12,5 mg bevat 77,196 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Accuretic 10 mg/12,5 mg: roze, ovale, deelbare filmomhulde tabletten.  
Accuretic 20 mg/12,5 mg: roze, driehoekige, deelbare filmomhulde tabletten.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Accuretic is aangewezen voor de behandeling van patiënten met essentiële hypertensie, bij wie een combinatie van quinapril en een diureticum geschikt is (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### *Arteriële hypertensie*

De aanbevolen aanvangsdosis van Accuretic bedraagt 10 mg/12,5 mg per dag bij patiënten zonder diuretica, al dan niet reeds behandeld met quinapril in monotherapie. In functie van de klinische respons kan de dosis verhoogd worden tot 20 mg/12,5 mg of 20 mg/25 mg per dag. Een doeltreffende controle van de bloeddruk wordt gewoonlijk bereikt met een dosering van 10 mg/12,5 mg tot 20 mg/12,5 mg. De verschillende combinatie-doseringen van Accuretic laten een flexibiliteit toe in de titratie van de individuele bestanddelen volgens de klinische behoeften.

##### *Bij patiënten behandeld met diuretica*

De aanbevolen aanvangsdosis van quinapril bedraagt 5 mg, teneinde het risico van overdreven

hypotensie tot een minimum te herleiden. De dosering zal dan getitreerd worden teneinde de vooropgestelde bloeddrukvermindering te bereiken. Indien deze titratie resulteert in dosissen die gelijk zijn aan deze van de combinatie, dan kan Accuretic aangewend worden. (Zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1)

#### *Aanpassing van de dosering bij nierinsufficiëntie*

Accuretic mag niet gebruikt worden als aanvangstherapie bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 60 ml/min).

Bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 60 ml/min) zal de aanvangstherapie 5 mg quinapril bedragen, gevolgd door een aangepaste titratie.

De patiënten bij wie de toevoeging van een diureticum vereist is, mogen Accuretic toegediend krijgen om hun dosering te titreren. De aanvangsdosis zal 10 mg/6,25 mg of 10 mg/12,5 mg bedragen.

Een controle van de bloeddruk blijft gehandhaafd door middel van de gebruikelijke Accuretic dosissen.

Indien een concomitante diureticumbehandeling vereist is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), zal eerder een lisdiureticum dan een diureticum van het thiazidetype gekozen worden voor combinatie met quinapril (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1). Het gebruik van Accuretic is dus niet aangeraden bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Accuretic bij kinderen zijn niet vastgesteld.

#### *Zwangerschap*

Zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.6.

#### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

### **4.3 Contra-indicaties**

Quinapril/hydrochloorthiazide (HCTZ) is gecontra-indiceerd:

- In het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Bij patiënten met een overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem gerelateerd aan een eerdere behandeling met een angiotensine-conversie-enzym (ACE)-remmer.
- Bij patiënten met een erfelijk of idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- In combinatie met sacubitril/valsartan wegens een verhoogd risico op angioneurotisch oedeem.
- Bij patiënten met een dynamische uitstroomobstructie van het linkerventrikel.
- Bij patiënten met anurie of ernstige nierdisfunctie.
- Bij patiënten met een overgevoeligheid voor andere sulfonamidederivaten.
- Het gelijktijdig gebruik van Accuretic met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

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

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

#### Overgevoeligheidsreacties

Er kunnen overgevoeligheidsreacties optreden bij patiënten met of zonder voorgeschiedenis van

allergie of astma bronchiale, bijv. purpura, lichtgevoeligheid, urticaria, necrotiserende angitiis, ademnood, waaronder pneumonitis en longoedeem, en anafylactische reacties.

#### Hypotensie

Quinapril/HCTZ kan symptomatische hypotensie veroorzaken die over het algemeen niet frequenter is dan met een van beide componenten afzonderlijk. Symptomatische hypotensie is slechts zelden waargenomen bij patiënten met niet-gecompliceerde hypertensie. Bij patiënten met hypertensie behandeld met quinapril, is hypotensie waarschijnlijker bij patiënten met water- en zoutdepletie, bijv. bij behandeling met een diureticum, een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of bij een ernstige renineafhankelijke hypertensie (zie rubriek 4.5).

Quinapril/HCTZ dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die tegelijkertijd met andere bloeddrukverlagers behandeld worden. Het thiazide-element van quinapril/HCTZ kan de werking van andere bloeddrukverlagers, vooral van ganglioplegische of perifere adrenolytica, potentiëren. De bloeddrukverlagende effecten van het thiazide-element kunnen ook gepotentieerd worden bij patiënten na sympathectomie.

In geval van symptomatische hypotensie dient de patiënt in rugligging te worden geplaatst; indien nodig dient een intraveneuze infusie van een normale fysiologische NaCl-oplossing te worden toegediend. Een voorbijgaand bloeddrukverlagend effect is geen contra-indicatie voor het voortzetten van de behandeling; toch is een dosisvermindering van quinapril of van een gelijktijdig toegediend diureticum aanbevolen bij dit effect.

Bij patiënten met congestief hartfalen, al dan niet geassocieerd met nierinsufficiëntie, kan bloeddrukverlagende behandeling met een ACE-remmer een uitgesproken bloeddrukdaling teweegbrengen die gepaard kan gaan met oligurie, azotemie en in zeldzame gevallen acuut nierfalen en overlijden. De behandeling met quinapril/HCTZ dient te worden ingesteld onder strikte medische controle, die moet worden voortgezet gedurende de eerste 2 weken van de behandeling en bij elke doseringsverhoging.

#### Hartfalen/hartaandoening

Als gevolg van de inhibitie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zijn bij gevoelige personen nierfunctiewijzigingen te verwachten. Bij patiënten met ernstig hartfalen bij wie de nierfunctie afhankelijk kan zijn van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan de behandeling met quinapril gepaard gaan met oligurie en/of progressieve azotemie en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of overlijden.

#### Hoest

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

#### Nieraandoening

Quinapril/HCTZ dient met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met een nieraandoening. Bij een ernstige nieraandoening kunnen thiaziden azotemie uitlokken en bij matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-20 ml/min) zijn thiaziden doorgaans ondoeltreffend bij deze patiënten en kunnen de effecten van herhaalde toedieningen cumulatief zijn.

Er is onvoldoende ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min).

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

In klinische studies bij hypertensieve patiënten met uni- of bilaterale nierarteriestenose zijn bij sommige patiënten toenames van het BUN en het serumcreatinine waargenomen na behandeling met een ACE-remmer. Deze toenames waren bijna altijd reversibel na de stopzetting van de ACE-remmer en/of het diureticum. Bij deze patiënten dient de nierfunctie gedurende de eerste weken van de behandeling te worden bewaakt.

Sommige patiënten met hypertensie of hartfalen zonder merkbare voorafbestaande nieraandoening ontwikkelden een stijging ( $> 1,25$  x de bovengrens van de normaalwaarde) van BUN en serumcreatinine, doorgaans licht en tijdelijk, vooral bij gelijktijdige toediening van quinapril met een diureticum. Stijgingen van BUN en serumcreatinine werden waargenomen bij respectievelijk 2% en 2% van de hypertensieve patiënten die een monotherapie met quinapril kregen en bij respectievelijk 4% en 3% van de hypertensieve patiënten die quinapril/HCTZ kregen. De kans op deze stijgingen is groter bij patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie. Een doseringsvermindering en/of stopzetting van het diureticum en/of quinapril kan vereist zijn.

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

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

#### Aangetaste leverfunctie

Quinapril/HCTZ dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een aangetaste leverfunctie of een evolutieve leverziekte, aangezien de behandeling met thiaziden kleine wijzigingen van het water- en elektrolytenevenwicht kan veroorzaken, wat een hepatisch coma kan bespoedigen. Quinapril wordt snel ontesterd tot quinaprilaat (het diacidum van quinapril is de belangrijkste metaboliet) die, bij mens en dier, een krachtige angiotensine-conversie-enzym-remmer is. De metabolisatie van quinapril is gewoonlijk afhankelijk van het hepatische esterase. De concentraties van quinaprilaat zijn lager bij patiënten met alcoholcirrose, wegens het in gebreke blijven van de quinaprilontesting.

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint als cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot een fulminante hepatische necrose (in sommige gevallen fataal). Patiënten die tijdens hun behandeling met een ACE-remmer geelzucht ontwikkelen of duidelijk verhoogde leverenzymen, moeten de behandeling met quinapril/HCTZ stopzetten en een geschikte medische follow-up krijgen.

#### Immuungemedieerde geneesmiddelenreacties/anafylactoïde reacties

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

Het Stevens-Johnsonsyndroom en exacerbaties of activering van systemische lupus erythematosus zijn gemeld bij gebruik van thiaziden.

#### Angioneurotisch oedeem

Angioneurotisch oedeem werd gemeld bij patiënten behandeld met ACE-remmers. In geval van larynx-stridor of angioneurotisch oedeem van het gelaat, de tong of de huid dient de behandeling

onmiddellijk te worden gestaakt; de patiënt dient op adequate wijze te worden behandeld overeenkomstig de gewone medische zorg, en nauwgezet te worden gevolgd tot de zwelling verdwijnt. Indien de zwelling beperkt blijft tot het gelaat en de lippen, zal deze over het algemeen zonder behandeling verdwijnen; toediening van antihistaminica kan nuttig zijn om de symptomen te verlichten. Angioneurotisch oedeem in de keelstreek kan fataal aflopen. In geval van aantasting van de tong, de huid of de larynx, met mogelijke obstructie van de luchtwegen als gevolg, moet onmiddellijk een aangepaste behandeling worden ingesteld, bijv. subcutane toediening van een 1/1000 (0,3 tot 0,5 ml) adrenalineoplossing.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem die geen verband hield met ACE-remmers, kunnen meer risico lopen op angioneurotisch oedeem bij behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.3).

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

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

#### Intestinaal angioneurotisch oedeem

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

#### Etnische verschillen

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

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

Patiënten die hemodialyse ondergaan met high flux-polyacrylonitriël membranen (AN69) lopen een zeer groot risico op anafylactoïde reacties als ze behandeld worden met ACE-remmers. Deze combinatie moet daarom worden vermeden door voor de hemodialyse gebruik te maken van andere antihypertensiva of van andere dialysemembranen. Soortgelijke reacties zijn waargenomen tijdens lage-densiteit-lipoproteïne-afereze met dextraansulfaat-absorptie. Deze methode mag daarom niet

worden gebruikt bij patiënten behandeld met ACE-remmers.

#### Serumelektrolytstoornissen

Patiënten die quinapril/HCTZ krijgen, moeten worden gevolgd op klinische tekenen van door thiazide geïnduceerde verstoring van de vocht- of elektrolytenbalans. Bij dergelijke patiënten moeten de serumelektrolyten periodiek worden bepaald (met name natrium en kalium).

Omdat quinapril de productie van aldosteron verlaagt, kan het in combinatie met hydrochloorthiazide de door het diureticum opgewekte hypokaliëmie minimaliseren.

Bij veel patiënten heffen de antagonistische effecten van quinapril en hydrochloorthiazide op het serumkalium elkaar min of meer op, zodat geen enkel effect op het serumkalium wordt waargenomen. Bij andere patiënten kan het ene of het andere effect overwegen en bij sommige patiënten is kaliumsuppletie vereist. Initiële en periodieke bepalingen van de serumelektrolyten moeten regelmatig worden uitgevoerd om een eventuele verstoring van de elektrolytenbalans te identificeren.

Chloridetekorten secundair aan de thiazidebehandeling zijn over het algemeen miniem en vereisen alleen in uitzonderlijke gevallen (bijv. lever- of nierziekte) een specifieke behandeling.

Bij warm weer kan een dilutionele hyponatriëmie optreden bij oedemateuze patiënten; de aangewezen behandeling bestaat eerder in het beperken van de wateraanvoer dan in de toediening van zout, met uitzondering van zeldzame gevallen waarin de hyponatriëmie levensbedreigend is. In geval van werkelijk zouttekort is een aangepaste substitutie de keuzebehandeling.

De uitscheiding van calcium is verminderd bij gebruik van thiaziden. Bij enkele patiënten die langdurig met een thiazide behandeld werden, werden pathologische wijzigingen van de bijnierschilddklier waargenomen, gepaard met hypercalciëmie en hypofosfatemie. Er werden geen ernstigere complicaties van hyperparathyreoïdie waargenomen (nierlithiase, botresorptie en maagdarmszweren).

De thiaziden dienen te worden stopgezet vóór het uitvoeren van testen ter evaluatie van de bijnierschilddklierfunctie.

De thiaziden verhogen de urinaire magnesiumexcretie, wat aanleiding kan geven tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5).

#### Andere metabolismestoornissen

Thiazidediuretica verhogen de serumconcentraties van cholesterol, triglyceriden en urinezuur. Deze effecten zijn over het algemeen licht, maar kunnen manifeste jicht of diabetes bespoedigen bij gevoelige personen.

#### Hypokaliëmie

Omgekeerd is behandeling met een thiazidediureticum in verband gebracht met hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose. Deze stoornissen manifesteerden zich soms in een van de volgende vormen: droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, spierversmoeidheid, hypotensie, oligurie, tachycardie, misselijkheid, verwardheid, epileptische aanvallen en braken. Hypokaliëmie kan ook een hartreactie op de toxische effecten van digitalis veroorzaken of versterken. Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, met een drastische diurese, bij degenen waarbij orale toediening van elektrolyten niet gepast is en bij personen die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroiden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH) of met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het risico op door thiazidediuretica geïnduceerde hypokaliëmie verhogen (zie rubriek 4.5).

#### Hyperkaliëmie

Zoals met andere ACE-remmers kunnen de patiënten behandeld met alleen quinapril een toename van de serumkaliumconcentraties vertonen. In klinische studies trad hyperkaliëmie (serumkalium  $\geq 5,8$  mmol/l) op bij ongeveer 2% van de patiënten op quinapril. In de meeste gevallen waren deze

verhoogde concentraties geïsoleerde waarden die verdwenen bij voortzetting van de behandeling. Minder dan 0,1% van de patiënten stakte de behandeling wegens hyperkaliëmie. De risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, diabetes mellitus en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kaliumbevattende zoutsubstituten en andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumkaliumwaarden verhogen. De toevoeging van een kaliumsparend diureticum aan quinapril/HCTZ, dat reeds een diureticum bevat, wordt niet aanbevolen. De patiënten moeten de instructie krijgen om geen kaliumsupplementen en/of kaliumbevattende zoutsubstituten in te nemen zonder eerst hun arts te raadplegen (zie rubriek 4.5).

#### Diabetes

Door een thiazide geïnduceerde hyperglykemie kan de glykemiecontrole verstoren. Depletie van serumkalium verhoogt de glucose-intolerantie. Het is raadzaam de glykemiecontrole op te volgen, indien nodig kaliumsupplementen toe te dienen om de gepaste serumkaliumwaarden te behouden en, volgens de behoeften, de antidiabetesbehandeling aan te passen.

Bij diabetische patiënten kunnen ACE-remmers de gevoeligheid voor insuline verhogen en werden zij met hypoglykemie geassocieerd bij patiënten behandeld met orale antidiabetica of insuline. De bloedsuikerspiegel moet tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer nauwkeurig worden gecontroleerd. (Zie rubriek 4.5).

#### Neutropenie/agranulocytose

ACE-remmers werden zelden in verband gebracht met agranulocytose en beenmergdepressie bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar vaker bij patiënten met nierinsufficiëntie, vooral als ze ook een bindweefselaandoening hebben en gelijktijdig immunosuppressiva gebruiken of andere middelen die in verband zijn gebracht met neutropenie en agranulocytose. De patiënten moeten de instructie krijgen elke infectie (bijv. keelpijn, koorts) onmiddellijk te melden, omdat het een teken van neutropenie kan zijn (zie rubriek 4.5).

Agranulocytose werd zelden gemeld tijdens behandeling met quinapril. Zoals bij andere ACE-remmers moet bij patiënten met vasculaire collagenose en/of nierinsufficiëntie controle van het aantal witte bloedcellen worden overwogen.

#### Chirurgie/anesthesie

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

#### Choroïdale effusie, acute myopie en secundair gesloten-hoekglaucoom

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, resulterend in choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut gesloten-hoekglaucoom. De symptomen omvatten een acute achteruitgang van de gezichtsscherpte en oogpijn, die gewoonlijk enkele uren tot weken na de start van de behandeling optreden. Onbehandeld acuut gesloten-hoekglaucoom kan leiden tot permanent gezichtsverlies. De primaire behandeling bestaat uit het zo snel mogelijk afbreken van de behandeling met hydrochloorthiazide. Snelle medische of chirurgische behandelingen dienen te worden overwogen als de intraoculaire druk niet beheersbaar is. Risicofactoren voor het ontstaan van acuut gesloten-hoekglaucoom omvatten een allergie voor sulfonamide of penicilline in de voorgeschiedenis.

#### Niet-melanome huidkanker

Er is een verhoogd risico op niet-melanome huidkanker (NMSC) [basaalcelcarcinoom (BCC) en plaveiselcelcarcinoom (SCC)] bij blootstelling aan een toenemende cumulatieve dosis hydrochloorthiazide (HCTZ) waargenomen bij twee epidemiologische onderzoeken op basis van het Deense Nationaal Kankerregister. De fotosensibiliserende werking van HCTZ zou kunnen werken als een mogelijk mechanisme voor NMSC.

Patiënten die HCTZ innemen moeten worden geïnformeerd over het risico op NMSC en moet worden geadviseerd hun huid regelmatig te controleren op nieuwe laesies en verdachte huidlaesies onmiddellijk te melden. Er dienen mogelijke preventieve maatregelen zoals beperkte blootstelling aan zonlicht en uv-stralen en, in het geval van blootstelling, afdoende bescherming aan de patiënten te worden aanbevolen om het risico op huidkanker tot een minimum te beperken. Verdachte huidlaesies moeten onmiddellijk worden onderzocht, mogelijk met inbegrip van histologisch onderzoek van biopsieën. Het gebruik van HCTZ bij patiënten die eerder NMSC hebben gehad moet mogelijk ook worden heroverwogen (zie ook rubriek 4.8).

#### Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van de behandeling met ACE-remmers noodzakelijk wordt geacht, moeten patiënten die van plan zijn zwanger te worden overschakelen op een ander antihypertensivum met een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap. Als er zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en zo nodig dient een alternatieve therapie te worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

#### Lactose

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

#### Lithium

Lithium dient over het algemeen niet samen met diuretica te worden toegediend. Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en brengen een verhoogd risico op lithiumtoxiciteit mee (zie rubriek 4.5).

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

#### Tetracyclinen en andere geneesmiddelen die met magnesium interageren

Door de aanwezigheid van magnesiumcarbonaat in de formulering, bleek de gelijktijdige toediening van quinapril de absorptie van tetracycline bij gezonde vrijwilligers met 28-37% te verminderen. Er wordt aanbevolen om gelijktijdige toediening van quinapril en tetracycline te vermijden. Er moet rekening worden gehouden met deze interactie bij het gelijktijdig voorschrijven van quinapril en tetracycline.

#### Geneesmiddelen die het serumkalium verhogen

Quinapril/HCTZ bevat een thiazidediureticum dat de uitscheiding van kalium in de urine bevordert, maar het bevat ook een ACE-remmer, die kaliumretentie bevordert door de aldosteronconcentratie te verlagen. Het wordt niet aanbevolen om routinematig kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, of andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumkaliumwaarden verhogen, toe te voegen omdat dit kan leiden tot een verhoogde kaliëmie. Bij oudere patiënten of patiënten met nierfunctiestoornissen werd de gelijktijdige toediening van een ACE-inhibitor met sulfamethoxazol/trimethoprim in verband gebracht met ernstige hyperkaliëmie, waarvan vermoed wordt dat dit te wijten is aan trimethoprim. De gelijktijdige toediening van quinapril/HCTZ en geneesmiddelen die trimethoprim bevatten, moet derhalve met voorzichtigheid en met passende bewaking van de serumkaliumwaarden gebeuren.

#### Digoxine

Door een thiazide geïnduceerde elektrolytstoornissen, zoals hypokaliëmie of hypomagnesiëmie, verhogen het risico op digoxinetoxiciteit, hetgeen kan leiden tot fatale aritmische voorvallen (zie rubriek 4.4).

#### Andere diuretica

Quinapril/HCTZ bevat een diureticum. Gelijktijdig gebruik van een ander diureticum kan een additief effect hebben. Patiënten op diuretica, vooral met volume- of zoutdepletie, kunnen bovendien een overmatige verlaging van de bloeddruk ervaren bij de start van de behandeling of bij verhoging van

de dosering van de ACE-remmer.

#### Andere antihypertensiva

Er kan een additief effect of potentiëring ontstaan als quinapril/HCTZ wordt gecombineerd met andere antihypertensiva zoals nitraten of vasodilatoren.

#### Chirurgie/anesthesie

Hoewel er geen gegevens zijn waaruit blijkt dat een interactie tussen quinapril en anesthetica hypotensie produceert, is voorzichtigheid geboden als patiënten een belangrijke chirurgische ingreep of anesthesie ondergaan, aangezien ACE-remmers de vorming van angiotensine II blijken te blokkeren, secundair aan een compensatoire reninesecretie. Dat kan leiden tot hypotensie, die kan worden gecorrigeerd met volume-expansie (zie rubriek 4.4).

Thiaziden kunnen de arteriële respons op noradrenaline verlagen. In spoedoperaties moeten pre-anesthetica en anesthetica in verlaagde doses worden toegediend. Thiaziden kunnen de respons op tubocurarine verhogen.

#### Lithium

Lithium dient over het algemeen niet samen met diuretica te worden toegediend. Diuretica verminderen de renale klaring van lithium en brengen een verhoogd risico op lithiumtoxiciteit mee. Verhoogde serumlithiumconcentraties en symptomen van lithiumtoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die tegelijk met lithium en een ACE-remmer behandeld werden, als gevolg van het natriumverliezend effect van deze middelen. Met quinapril/HCTZ kan het risico van lithiumtoxiciteit verhoogd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de toediening van quinapril/HCTZ en frequente controle van de serumlithiumconcentraties is aanbevolen.

#### Azathioprine

Gevallen van anemie of leukopenie zijn gemeld bij toediening van ACE-remmers aan patiënten onder azathioprine. De gecombineerde behandeling van ACE-remmers en azathioprine dient te worden vermeden. Indien deze geneesmiddelen toch gecombineerd moeten worden, dienen de patiënten zorgvuldig gecontroleerd worden op beenmergdepressie, in het bijzonder anemie en leukopenie.

#### Corticosteroiden, ACTH

Elektrolytendepletie, vooral hypokaliëmie, is waargenomen.

#### Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers)

Bij sommige patiënten kan de toediening van een NSAID de diuretische, natriuretische en bloeddrukverlagende effecten van lisdiuretica, kaliumsparende diuretica en thiazidediuretica verminderen, en het antihypertensieve effect van ACE-remmers, inclusief quinapril, verlagen. Bijgevolg dient bij gelijktijdig gebruik van quinapril/HCTZ en niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen de patiënt nauwlettend gevolgd te worden om na te gaan of het beoogde effect van quinapril/HCTZ wordt bereikt. Bovendien werd beschreven dat NSAID's en ACE-remmers een additief effect hebben op de verhoging van het serumkalium, omdat de nierfunctie kan afnemen. Deze effecten zijn in principe reversibel en treden vooral op bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Bij oudere patiënten, patiënten met volumedepletie (inclusief patiënten die met diuretica worden behandeld), of patiënten met nierfunctiestoornissen kan de combinatie van NSAID's, inclusief selectieve COX-2-remmers, en ACE-remmers, inclusief quinapril, leiden tot verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen.

Deze effecten zijn gewoonlijk reversibel. De nierfunctie moet periodiek bij patiënten met quinapril- en NSAID-behandeling worden gecontroleerd.

#### Allopurinol, cytostatica en immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procainamide

Concomitante toediening met ACE-remmers kan aanleiding geven tot een verhoogd risico van leukopenie.

Andere geneesmiddelen gekend om angioneurotisch oedeem te veroorzaken

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

NEP-remmers

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

Alcohol, barbituraten of narcotica

Er kan potentiëring van orthostatische hypotensie optreden.

Geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met torsades de pointes

Vanwege het mogelijke risico op hypokaliëmie, is voorzichtigheid geboden als hydrochloorthiazide gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen zoals digitalisglycosiden of middelen die in verband zijn gebracht met torsades de pointes. Als een digitalis en een thiazidediureticum gelijktijdig worden gebruikt, moeten ECG worden uitgevoerd om een eventuele kaliumdepletie op te sporen en moet kaliumsuppletie worden overwogen.

Antacida

Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van quinapril/HCTZ verlagen.

Sympathomimetica

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

Antidiabetica (orale hypoglykemische middelen en insuline)

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

Door een thiazide geïnduceerde hyperglykemie kan de glykemiecontrole verstoren. Depletie van serumkalium verhoogt de glucose-intolerantie. Het is raadzaam de glykemiecontrole op te volgen, indien nodig kaliumsupplementen toe te dienen om de gepaste serumkaliumwaarden te behouden en, volgens de behoeften, de antidiabetesbehandeling aan te passen.

(Zie rubriek 4.4).

Pressoraminen (bijv. norepinefrine)

Mogelijke vermindering van de respons op de pressoraminen, doch niet voldoende om ze te staken.

Anionwisselende harsen

De absorptie van hydrochloorthiazide is gecompromitteerd in aanwezigheid van anionwisselende harsen, zoals cholestyramine en colestipol. Bij toediening van unieke dosissen van harsen, kunnen deze laatste binden aan hydrochloorthiazide en zijn absorptie buiten de tractus digestivus verminderen tot respectievelijk 85% en 43%.

Diazoxide

Er is gemeld dat het gebruik van orale diazoxide en thiazidediuretica de insulinesecretie beïnvloedt en een hyperglykemie kan veroorzaken. De thiaziden kunnen ook de hyperurikemische en bloeddrukverlagende effecten van diazoxide potentiëren. De combinatie van diazoxide met diuretica dient vermeden te worden. Indien een gecombineerde behandeling vereist is, dienen de bloedglucosewaarden van de patiënt regelmatig gecontroleerd te worden en dient de dosering van een of beide geneesmiddelen dienovereenkomstig te worden verminderd.

#### Ketanserine

De gelijktijdige toediening van ketanserine en kaliuretische diuretica kan een ventriculaire aritmie veroorzaken. Patiënten die behandeld moeten worden met ketanserine en een kaliuretisch diureticum dienen gecontroleerd te worden op verlenging van het QT-interval. Vervanging door een kaliumsparend diureticum dient overwogen te worden.

#### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Thiazidediuretica kunnen hypokaliëmie en hypomagnesiëmie in de hand werken, die risicofactoren zijn voor een verlenging van het QT-interval. Gelijktijdige inname van een thiazidediureticum en een geneesmiddel waarvan bekend is dat het het QT-interval verlengt, dient daarom uiterst zorgvuldig te worden uitgevoerd.

#### Calcitriol of calciumzouten

Wegens het risico van hypercalciëmie is voorzichtigheid geboden bij de concomitante toediening van een thiazidediureticum en calcitriol of calciumzouten.

#### Andere geneesmiddelen

Er zijn geen klinisch belangrijke farmacokinetische interacties vastgesteld bij gelijktijdige toediening van quinapril en propranolol, hydrochloorthiazide of cimetidine.

Bij gelijktijdige toediening van quinapril tweemaal per dag en een eenmalige dosis warfarine werden geen significante wijzigingen van de antistollingsactiviteit van warfarine (gemeten aan de hand van de protrombinetijd) vastgesteld.

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

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het RAAS bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

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

Aliskiren mag niet samen met quinapril/HCTZ worden toegediend bij patiënten met diabetes of bij patiënten met nierinsufficiëntie, (glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### Jichtmedicatie (allopurinol, uricosurica, xanthineoxidaseremmers)

Door een thiazide geïnduceerde hyperurikemie kan het onder controle houden van jicht door allopurinol en probenecid verstoren. De gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide en allopurinol kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties bij gebruik van allopurinol verhogen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

#### Quinapril

ACE-remmers worden niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap
--

(zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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

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

#### Hydrochloorthiazide

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van HCTZ tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend.

HCTZ passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van HCTZ kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en foetale en neonatale effecten zoals geelzucht, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie veroorzaken.

HCTZ dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie gezien het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie, terwijl het geen positieve invloed op het ziekteverloop heeft.

HCTZ dient niet te worden gebruikt voor essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen, behalve in het zeldzame geval dat er geen andere behandeling mogelijk is.

### **Borstvoeding**

#### Quinapril

Beperkte farmacokinetische gegevens hebben zeer lage concentraties in de moedermelk aangetoond. Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van quinapril/HCTZ tijdens de periode van borstvoeding niet aanbevolen voor premature zuigelingen en tijdens de eerste weken na de bevalling, vanwege het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale effecten en omdat er onvoldoende klinische ervaring is.

Bij oudere zuigelingen kan het gebruik van quinapril/HCTZ worden overwogen bij een moeder die borstvoeding geeft, als de behandeling nodig is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op bijwerkingen.

#### Hydrochloorthiazide

HCTZ wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden. Hoge dosissen thiaziden die intense diurese veroorzaken, kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van quinapril/HCTZ tijdens de borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als quinapril/HCTZ tijdens de borstvoeding wordt gebruikt, moet de dosissen zo laag mogelijk worden gehouden.

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

Het vermogen om activiteiten uit te voeren, zoals het bedienen van machines of het besturen van een voertuig, kan verminderd zijn, vooral in het begin van de behandeling met quinapril/HCTZ.

#### 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen en gemeld tijdens behandeling met quinapril/HCTZ, met de volgende frequenties: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Niet bekend	Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom) <sup>1</sup>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Bronchitis, infectie van de bovenste luchtwegen, faryngitis#, rinitis#
	Soms	Virusinfectie, infectie van de urinewegen, sinusitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Agranulocytose##, hemolytische anemie#∞, neutropenie##, trombocytopenie#, eosinofilie#
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Anafylactoïde reactie#
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperkaliëmie##, jicht#, hyperurikemie#
	Soms	Verminderde glucosetolerantie
Psychische stoornissen	Vaak	Slapeloosheid#
	Soms	Verwardheid#, depressie#, nervositas#
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Duizeligheid#, hoofdpijn#, slaperigheid#
	Soms	Voorbijgaande ischemische aanval#, syncope#, paresthesie#, dysgeusie#
	Zelden	Evenwichtsstoornissen
	Niet bekend	Hersenvloeding#
Oogaandoeningen	Soms	Amblyopie#
	Zeer zelden	Zichtstoornissen#
	Niet bekend	Choroïdale effusie, acute myopie, acuut gesloten kamerhoekglaucoom (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo#, tinnitus#
Hartaandoeningen	Vaak	Angina pectoris##, tachycardie#, palpitaties#
	Soms	Myocardinfarct#
	Niet bekend	Aritmie
Bloedvataandoeningen	Vaak	Vasodilatatie#
	Soms	Hypotensie#
	Niet bekend	Posturale hypotensie#
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest#
	Soms	Dyspnoe#, droge keel
	Zelden	Eosinofiele pneumonitis##, obstructie van bovenste luchtwegen door angioneurotisch oedeem (die fataal kan zijn)#
	Niet bekend	Bronchospasme#
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Braken#, diarree#, dyspepsie#, buikpijn#, misselijkheid#
	Soms	Flatulentie#, droge mond#
	Zelden	Constipatie, glossitis

	Zeer zelden	Ileus#, angioneurotisch oedeem van de dunne darm
	Niet bekend	Pancreatitis#
Lever- en galaandoeningen	Niet bekend	Hepatitis#, cholestatische geelzucht#
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Alopecie#, lichtgevoeligheidsreactie#, pruritus#, huiduitslag#, angioneurotisch oedeem##, verhoogde transpiratie##
	Zelden	Veranderingen in de huid die gepaard kunnen gaan met koorts, spier- en gewrichtspijn (myalgie, artralgie, artritis), aderontsteking (vasculitis), psoriasisachtige dermatitis#
	Zeer zelden	Urticaria#
	Niet bekend	Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)#, erythema multiforme#, exfoliatieve dermatitis#, pemfigus#, purpura, Stevens-Johnsonsyndroom#
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	Rugpijn#, myalgie#
	Soms	Artralgie#
	Niet bekend	Systemische lupus erythematosus
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Nierinsufficiëntie#, proteïnurie
	Niet bekend	Interstitiële nefritis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Impotentie#
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid#, asthenie#, pijn op de borst#
	Soms	Gegeneraliseerd oedeem###, koorts#, perifeer oedeem#
	Niet bekend	Serositis
Onderzoeken	Soms	Verhoogde serumcreatinine#, verhoogd BUN#*
	Niet bekend	Stijging van cholesterol-# en triglyceridenconcentratie# in bloed. Daling van de hematocriet#, stijging van de leverenzymen en serumbilirubine, stijging van de antinucleaire antistoffen#, verhoogde sedimentatiesnelheid van de rode bloedcellen.

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

<sup>1</sup> Niet-melanome huidkanker: Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubriek 4.4 en 5.1).

\* De kans dat dergelijke stijgingen optreden, is groter bij patiënten die gelijktijdig diuretica krijgen dan bij patiënten die een monotherapie met quinapril volgen. Deze waargenomen stijgingen verdwijnen vaak bij voortzetting van de therapie.

# Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de component quinapril, frequenties waargenomen bij inname van quinapril/HCTZ.

## Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met de component quinapril, frequenties waargenomen bij quinapril, bijwerkingen niet in verband gebracht met de associatie quinapril/HCTZ.

∞ Bij patiënten met een aangeboren G-6-PDH-deficiëntie zijn individuele gevallen van hemolytische anemie# gemeld

Testresultaten van het laboratorium van klinische analyses:

Serumelektrolyten: (zie rubriek 4.4).

Serumurinezuur, glucose, magnesium, eiwitgebonden jodium, testen van de bijnierschlierfunctie en calcium: (zie rubriek 4.4).

Hematologietest: (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussel (website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be); e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn op dit ogenblik geen gegevens bij de mens beschikbaar over overdosering met quinapril/HCTZ.

De meest waarschijnlijke klinische manifestaties zouden bestaan uit symptomen te wijten aan een overdosering met quinapril in monotherapie, zoals ernstige hypotensie; deze zou dan behandeld worden met een intraveneuze infusie van een normale zoutoplossing.

De meest voorkomende tekenen en symptomen waargenomen voor een overdosering van HCTZ in monotherapie zijn deze veroorzaakt door elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratatie als gevolg van overmatige diurese. Indien eveneens een digitalispreparaat werd toegediend, kan hypokaliëmie de hartaritmie versterken.

Er is geen specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van eventuele overdosering met quinapril/HCTZ. Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben weinig effect op de uitscheiding van quinapril en quinaprilaat.

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend, overeenkomstig de bestaande medische zorg. De behandeling met Accuretic moet gestaakt worden en de patiënt moet onder bewaking gesteld worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmer en diureticum. ATC-code: C09 BA06.

Accuretic is een vaste combinatie van een ACE-remmer, quinaprilhydrochloride, en een diureticum, HCTZ.

In klinische studies brengt de gelijktijdige toediening van quinapril en HCTZ belangrijkere bloeddrukdalingen teweeg dan elk agens afzonderlijk toegediend. Deze gelijktijdige toediening heeft geen invloed op de farmacokinetiek van deze twee producten.

Door zijn diuretische activiteit verhoogt HCTZ de plasmarenineactiviteit (PRA) en de aldosteronsecretie; het vermindert de serumkaliumwaarden.

De toediening van quinapril inhibeert de renine-angiotensine-aldosteron-as en heeft de neiging het kaliumverlies dat gepaard gaat met de toediening van HCTZ te verminderen.

## Werkingsmechanisme

### Quinapril

Quinapril wordt snel ontosterd tot quinapriilaat (quinapril diacidum), zijn belangrijkste metabooliet, eveneens een krachtige ACE-remmer.

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

Quinapril heeft ook een antihypertensieve activiteit onafhankelijk van de plasmareninewaarden.

In dierstudies duurt het antihypertensieve effect van quinapril langer dan zijn remmende werking op het circulerende ACE. De remming van de activiteit van het ACE in de weefsels stemt beter overeen met de duur van de antihypertensieve effecten en schijnt verband te houden met de kenmerken van de enzymbinding van quinapril, zoals werd aangetoond op gezuiverd ACE van de menselijke nier.

Bij patiënten met essentiële hypertensie verlaagt quinapril de bloeddruk zowel in zittende als in staande houding en oefent het een minimaal effect uit op de hartfrequentie.

Het antihypertensieve effect van quinapril treedt op binnen het uur na de toediening. Zijn maximale activiteit wordt gewoonlijk bereikt tussen het tweede en vierde uur na de orale toediening.

Bij sommige patiënten kan het bereiken van een maximale bloeddrukverlaging tot twee weken behandeling vereisen.

Bij de meeste patiënten houdt het antihypertensieve effect van quinapril met de aanbevolen doses aan gedurende 24 uur na de toediening.

Het antihypertensieve effect van quinapril vermindert niet bij behandeling op lange termijn. Gelijktijdige behandeling met een diureticum en/of een bètablokker versterkt de antihypertensieve effecten van quinapril.

Andere mogelijke mechanismen die bijdragen tot de activiteit van de ACE-remmers omvatten: een door bradykinine geïnduceerde vasodilatatie, vrijzetting van prostaglandinen, afname van de activiteit van het sympathisch zenuwstelsel en remming van de activiteit van het ECA in de weefsels.

Het uiteindelijke resultaat van ACE-remmers is een perifere vasodilatatie en daardoor een daling van de perifere weerstand.

### Hydrochloorthiazide

Het mechanisme dat aan de basis ligt van de antihypertensieve activiteit van diuretica is onbekend.

Chronische toediening veroorzaakt een daling van de perifere vasculaire weerstand; dit effect kan nochtans secundair zijn aan wijzigingen van de natriumbalans.

HCTZ is een diureticum dat rechtstreeks op de nieren inwerkt door een verhoging van de natrium- en chloride-excretie, wat gepaard gaat met een eliminatie van het vochtvolume. HCTZ verhoogt tevens de uitscheiding van kalium en bicarbonaat, vermindert de uitscheiding van calcium en veroorzaakt een magnesiumverlies. Een langdurige behandeling met HCTZ veroorzaakt een 2- tot 6-voudige toename van de plasmarenineactiviteit. De diurese vangt aan binnen de 2 uur na orale toediening van HCTZ, zij bereikt het maximum na ongeveer 4 uur en duurt tussen 6 en 12 uur.

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs

Nephropathy in Diabetes) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie. Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

*Niet-melanome huidkanker:* Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen. Eén onderzoek omvatte een populatie die bestond uit 71 533 gevallen van BCC en 8629 gevallen van SCC die werden gekoppeld aan respectievelijk 1 430 833 en 172 462 populatiecontroles. Een hoog gebruik van HCTZ ( $\geq 50\ 000$  mg cumulatief) werd in verband gebracht met een aangepaste AR van 1,29 (95% BI: 1,23-1,35) voor BCC en 3,98 (95% BI: 3,68-4,31) voor SCC. Er werd voor zowel BCC als SCC een duidelijk cumulatief dosisafhankelijk verband waargenomen. Een ander onderzoek wees op een mogelijk verband tussen lipkanker (SCC) en blootstelling aan HCTZ: 633 gevallen van lipkanker werden gekoppeld aan 63 067 populatiecontroles met behulp van een risicogestuurde bemonsteringsstrategie. Er werd een cumulatief dosisafhankelijk verband aangetoond met een aangepaste AR van 2,1 (95% BI: 1,7-2,6) stijgend tot AR 3,9 (3,0-4,9) voor hoog gebruik ( $\sim 25\ 000$  mg) en AR 7,7 (5,7-10,5) voor de hoogste cumulatieve dosis ( $\sim 100\ 000$  mg) (zie ook rubriek 4.4).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Quinapril

Na orale toediening worden binnen het uur plasmapiekconcentraties van quinapril vastgesteld. De absorptie, bepaald op basis van de aanwezigheid van quinapril en zijn actieve metabolieten (quinapriilaat) en inactieve metabolieten in de urine, bedraagt ongeveer 60%. Achtendertig procent van een orale dosis quinapril wordt in quinapriilaat omgezet.

Plasmapiekconcentraties van quinapriilaat, de actieve metaboliet van quinapril, werden vastgesteld ongeveer 2 uur na orale toediening. Quinapriilaat wordt hoofdzakelijk langs renale weg geëlimineerd en heeft een effectieve halfwaardetijd van ongeveer 3 uur.

Ongeveer 97% van quinapril of circulerend quinapriilaat is gebonden aan plasmaproteïnen.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie neemt de eliminatiehalfwaardetijd van quinapril toe, wanneer de creatinineklaring afneemt. Er bestaat een lineaire correlatie tussen de plasmaklaring van quinapriilaat

en de creatinineklaring. Dialyse heeft weinig invloed op de eliminatie van quinapril en quinapriilaat. De eliminatie van quinapriilaat is tevens verminderd bij oudere patiënten ( $\geq 65$  jaar) en staat in nauw verband met de toestand van hun nierfunctie (zie rubriek 4.2).

De concentraties van quinapriilaat zijn lager bij patiënten met alcoholcirrose, wegens het in gebreke blijven van de quinaprilontestering.

Studies bij de rat toonden aan dat quinapril en zijn metabolieten niet door de bloedhersenbarrière dringen.

*Borstvoeding:* Na één orale dosis van 20 mg quinapril aan zes vrouwen die borstvoeding gaven, was de M/P (verhouding melk-plasma) voor quinapril 0,12. Quinapril werd niet aangetroffen in de moedermelk vier uur na toediening. De concentratie quinapriilaat in de moedermelk was niet aantoonbaar ( $< 5 \mu\text{g/l}$ ) op alle tijdstippen. Een zuigeling die borstvoeding krijgt, krijgt naar schatting ongeveer 1,6% van de volgens het gewicht van de moeder aangepaste dosis quinapril binnen.

#### Hydrochloorthiazide

Onderzoek van de HCTZ-plasmawaarden gedurende 24 uur na orale toediening wees uit dat de plasmahalfwaardetijd tussen 4 en 15 uur kan schommelen.

Minstens 61% van de orale dosis wordt binnen de 24 uur in onveranderde vorm uitgescheiden.

HCTZ dringt door de placentabarrière, maar niet door de bloedhersenbarrière. HCTZ is voor 64% aan de plasma-eiwitten gebonden.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen gegevens beschikbaar.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Lactosemonohydraat, magnesiumcarbonaat, povidon K25, magnesiumstearaat, crospovidon.  
Filmomhulling: roze Opadry OY-S-6937 (hypromellose, hydroxypropylcellulose, titaniumdioxide (E171), ijzeroxiden rood en geel (E172), macrogol 400), candellilawas.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Accuretic 10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: 28 of 56 tabletten in Alu-PA/Alu/PVC blisterverpakkingen en in klinische eenheidsverpakkingen.  
Accuretic 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: 28, 56 of 84 tabletten in Alu-PA/Alu/PVC blisterverpakkingen en in klinische eenheidsverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Pfizer NV/SA, Pleinlaan 17, 1050 Brussel, België.

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

Accuretic 10 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE164367

Accuretic 20 mg/12,5 mg filmomhulde tabletten: BE164376

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08 december 1993

Datum van laatste verlenging: 23 augustus 2004

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

06/2020

Goedkeuring: 07/2020

**BEL 20E04**