

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat een hoeveelheid quinaprilhydrochloride overeenkomend met 20 mg quinapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ovale, roze, biconvexe tablet, met een tweezijdige breukgleuf en een opdruk "I" op één zijde. Afmeting 5,8 x 11,3 mm.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

De vaste dosiscombinatie van quinapril/hydrochloorthiazide is bestemd voor patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gehouden door alleen quinapril.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Dosistitratie van de individuele componenten wordt aanbevolen vóór toediening van Quinapril/HCT CF. Indien dit als klinisch verantwoord wordt geacht, kan eventueel direct worden overgeschakeld van monotherapie naar een vaste combinatie.

De gebruikelijke onderhoudsdosering is 10 mg quinapril en 12,5 mg hydrochloorthiazide, eenmaal daags 's ochtends. De dosis kan worden verhoogd met tussenperiodes van tenminste 3 weken. De maximale dosis bedraagt 20 mg quinapril en 25 mg hydrochloorthiazide.

Voorafgaande diuretische behandeling

Symptomatische hypotensie kan optreden na de aanvangsdosering van de vaste combinatie. Dit komt vaker voor bij patiënten die een volume- en/of zoutdepletie hebben als gevolg van voorafgaande behandeling met diuretica. Bij deze patiënten dient de behandeling met diuretica gestaakt te worden 2 tot 3 dagen voor aanvang van de behandeling met de vaste combinatie. Wanneer dit niet mogelijk is, dient de behandeling te worden gestart met een 5 mg dosis van alleen quinapril.

Nierinsufficiëntie:

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen de 30 en 60 ml/min dient titratie van de dosis van de

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-2

individuele componenten met extra veel zorg plaats te vinden alvorens wordt overgeschakeld naar de vaste combinatie.

De dosis van de vaste combinatie dient zo laag mogelijk te worden gehouden.

De vaste combinatie is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie (creatineklaring <30 ml/min), zie rubriek 4.3.

Ouderen

Bij oudere patiënten dient titratie van de dosis van de individuele componenten met extra veel zorg plaats te vinden alvorens wordt overgeschakeld naar de vaste combinatie.

De dosis van de vaste combinatie dient zo laag mogelijk te worden gehouden.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Quinapril/HCT CF bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Het gebruik bij kinderen en adolescenten wordt daarom niet aanbevolen.

De aanbevolen doseringen zijn niet allemaal mogelijk met dit product, er zijn echter ook producten met een andere sterkte dan 20/12,5 mg beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Quinapril/hydrochloorthiazide is gecontra-indiceerd bij:

- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4 en 4.6).
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem gerelateerd aan een eerdere behandeling met ACE-remmers of overgevoeligheid voor andere ACE-remmers.
- Patiënten met erfelijk/idiopathisch angioneurotisch oedeem.
- Patiënten met een dynamische uitstroomobstructie van het linkerventrikel.
- Patiënten met anurie of ernstige nierdysfunctie (creatineklaring <30 ml/min).
- Patiënten met overgevoeligheid voor andere sulfonamidederivaten.
- Patiënten met ernstig verminderde leverfunctie.
- Het gelijktijdig gebruik van Quinapril/HCT CF met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met Quinapril/HCT CF mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie ook rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aorta- en mitralisklepstenose / hypertrofische cardiomyopathie

Zoals bij andere ACE-remmers dient quinapril/hydrochloorthiazide met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met mitralisstenose en obstructie van de uitstroom uit het linkerventrikel zoals bij aortastenose of hypertrofische cardiomyopathie. In hemodynamisch relevante gevallen dient de vaste combinatie niet te worden gebruikt.

Overgevoelighedsreacties

Overgevoelighedsreacties kunnen optreden bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-3

allergie of bronchiaal astma, bijv. purpura, fotosensibiliteit, urticaria, necrotiserende angitis, ademhalingsproblemen waaronder pneumonie en longoedeem, anafylactische reacties.

Symptomatische hypotensie

Quinapril/ hydrochloorthiazide kan symptomatische hypotensie veroorzaken, gewoonlijk niet vaker dan wanneer de afzonderlijke bestanddelen als monotherapie toegediend worden.

Symptomatische hypotensie wordt zelden waargenomen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie. Hypotensie komt eerder voor bij hypertensieve patiënten die behandeld worden met quinapril als de patiënt een volumetekort heeft, bijvoorbeeld door behandeling met diuretica, het volgen van een zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken, of als de patiënt ernstige renine-afhankelijke hypertensie heeft (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van quinapril/hydrochloorthiazide aan patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere antihypertensiva. De thiazidecomponent van quinapril/hydrochloorthiazide kan de werking van andere antihypertensiva versterken, vooral ganglionaire of perifere adrenerge blokkers. Het antihypertensieve effect van de thiazidecomponent kan ook versterkt zijn bij patiënten die een sympathectomie hebben ondergaan.

Indien symptomatische hypotensie optreedt, dient de patiënt plat op de rug gelegd te worden en moet zo nodig een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing aangelegd worden. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor het toedienen van verdere doses. Een verlaging van de dosis quinapril of van eventuele gelijktijdig toegediende diuretica moet echter overwogen worden als deze reactie zich voordoet.

Bij patiënten met congestief hartfalen, al dan niet met geassocieerde nierinsufficiëntie, kan behandeling van hypertensie met een ACE-remmer een excessieve daling van de bloeddruk veroorzaken, wat kan samengaan met oligurie, azotemie, en in uitzonderlijke gevallen acuut nierfalen en de dood van zulke patiënten. Patiënten met een meer ernstige mate van hartfalen hebben hierop de meeste kans, zoals kan worden afgeleid uit het gebruik van hoge doseringen lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierfunctiestoornis. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypotensie dienen bij aanvang van de therapie of bij dosisaanpassingen zorgvuldig gecontroleerd te worden. Behandeling met quinapril/HCTZ dient onder strikt medisch toezicht gestart te worden. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden gedurende de eerste twee weken van de behandeling en telkens na een verhoging van de dosis. Soortgelijke overwegingen zijn van toepassing bij patiënten met een ischemische hartziekte of een cerebrovasculaire aandoening bij wie een overmatige bloeddrukdaling kan leiden tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident.

Hartfalen/Hartaandoeningen

Als gevolg van het remmen van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem kunnen veranderingen in de nierfunctie verwacht worden bij personen die daar gevoelig voor zijn. Bij patiënten met ernstig hartfalen waarbij de nierfunctie kan afhangen van de activiteit van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem zou de behandeling met quinapril geassocieerd kunnen zijn met oligurie en/of progressieve azotemie, en in zeldzame gevallen met acuut nierfalen en/of de dood.

Hoest

Hoest is gemeld bij het gebruik van ACE-remmers. Kenmerkend is dat het een droge, aanhoudende hoest is die verdwijnt na het stoppen van de behandeling. Door ACE-remmers opgewekte hoest moet beschouwd worden als een onderdeel van de differentiële diagnose van hoest.

Nierfunctiestoornissen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van quinapril/hydrochloorthiazide aan

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-4

patiënten met een nieraandoening. Bij ernstige nieraandoeningen kunnen thiaziden azotemie veroorzaken en bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 10-20 ml/min) hebben thiaziden meestal geen effect en kan het effect bij herhaalde dosering cumulatief zijn (zie rubriek 4.3).

Er is onvoldoende ervaring met patiënten met een ernstige beperking van de nierfunctie (creatinineklaring <10 ml/min). Voor behandeling met een ACE-remmer, moet nierarteriestenose worden uitgesloten bij niertransplantatiepatiënten.

De halfwaardetijd van quinapilaat wordt langer naarmate de creatinineklaring afneemt. Patiënten met een creatinineklaring van <60 ml/min vereisen een lagere begindosis quinapril (zie rubriek 4.2). De dosering van deze patiënten moet op basis van de therapeutische respons opwaarts getitreerd worden en de nierfunctie moet nauwlettend in de gaten gehouden worden, hoewel eerste onderzoeken er niet op wijzen dat quinapril een verdere afname van de nierfunctie veroorzaakt. Regelmatige controle van kalium en creatinine maakt deel uit van de normale medische behandeling bij deze patiënten.

Klinische studies bij hypertensieve patiënten met unilaterale of bilaterale stenose van de nierarteriën lieten verhoogde concentraties ureumstikstof in het bloed en serumcreatinine zien bij een aantal patiënten na behandeling met een ACE-remmer. De kans hierop is het grootst bij patiënten met renale insufficiëntie. Deze toenames waren bijna altijd reversibel door de behandeling met de ACE-remmer en/of het diureticum stop te zetten. 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 behandeling met diuretica een bevorderende factor kan zijn voor de bovenstaande verschijnselen, dient deze stopgezet te worden en dient de nierfunctie gecontroleerd te worden tijdens de eerste weken van de behandeling met quinapril/hydrochloorthiazide.

Bij sommige patiënten met hypertensie of hartfalen zonder duidelijke al bestaande renovasculaire aandoeningen zijn verhoogde concentraties ureumstikstof in het bloed en serumcreatinine waargenomen (>1,25 keer de bovengrens voor normale waarden). Deze verhogingen zijn meestal minimaal en voorbijgaand van aard, met name wanneer quinapril gelijktijdig met een diureticum is gegeven en zijn waargenomen bij respectievelijk 2% en 2% van de patiënten die een monotherapie ontvingen en bij respectievelijk 4% en 3% van de patiënten die quinapril/ hydrochloorthiazide ontvingen. Bij patiënten met een al verzwakte nierfunctie is de kans groter dat dit voorkomt. Een verlaging van de dosis en/of stoppen met het diureticum en/of quinapril kan nodig zijn.

Niertransplantatie

Aangezien er geen ervaring is met quinapril bij patiënten met een recente niertransplantatie, wordt toediening van quinapril/hydrochloorthiazide niet aanbevolen bij deze patiënten.

Leverfunctiestoornissen

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van quinapril/hydrochloorthiazide aan patiënten met een leverfunctiestoornis of progressieve leverziekte, aangezien behandeling met thiaziden minimale veranderingen in de vloeistof- en elektrolytbalans tot gevolg kan hebben, wat een hepatische coma kan veroorzaken (zie rubriek 4.3). Quinapril wordt snel gehydrolyseerd door hepatische esterase tot de voornaamste metaboliet en krachtige ACE-remmer quinapilaat. Het metabolisme van quinapril is normaal gesproken afhankelijk van hepatische esterase. Quinapilaatconcentraties zijn verlaagd bij patiënten met alcoholische cirrose door verminderde hydrolysatie van quinapril.

In zeldzame gevallen worden ACE-remmers in verband gebracht met een syndroom dat begint als

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-5

cholestatistische geelzucht en zich ontwikkelt tot een snel uitbreidende hepatische necrose (in sommige gevallen fataal). Patiënten die tijdens de behandeling met een ACE-remmer geelzucht of een duidelijke verhoging van de leverenzymen ontwikkelen, dienen te stoppen met het nemen van quinapril/hydrochloorthiazide en moeten gepaste medische nazorg krijgen.

Immuungemedieerde reacties op geneesmiddelen / anafylactoïde reacties

Desensibilisatie:

Bij patiënten die met ACE-remmers behandeld worden tijdens een desensibilisatiebehandeling met wesp/bijengif, zijn aanhoudende, levensbedreigende anafylactoïde reacties waargenomen. Deze reacties werden bij dezelfde patiënten vermeden door de behandeling met de ACE-remmers tijdelijk te staken, maar traden weer op bij onopzettelijke, hernieuwde blootstelling.

Bij het gebruik van thiaziden zijn het Stevens-Johnson syndroom en exacerbatie of activering van systemische lupus erythematosus gerapporteerd.

Angio-oedeem

Angio-oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of strottenhoofd is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers. Dit kan optreden gedurende elk moment tijdens de therapie. Indien laryngeale stridor of angio-oedeem van gezicht, tong of glottis optreedt, dient de behandeling onmiddellijk stopgezet te worden en moeten de aangewezen medische maatregelen genomen worden. De patiënt dient strikt gecontroleerd te worden totdat de zwelling is verdwenen. Wanneer de zwelling zich beperkt tot het gezicht en de lippen, zal de aandoening gewoonlijk zonder behandeling verdwijnen; antihistaminica kunnen helpen bij het verlichten van de symptomen. Angio-oedeem waarbij de larynx of tong is aangedaan kan fataal zijn. Zwelling van de tong, glottis of larynx zal waarschijnlijk een luchtwegobstructie veroorzaken. Er dient onmiddellijk met een adequate behandeling gestart te worden, bijvoorbeeld subcutane toediening van een adrenalineoplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of de luchtwegen dienen te worden opgehouden. De patiënt dient onder strikt medisch toezicht geplaatst te worden tot de symptomen volledig en langdurig verdwenen zijn.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet gerelateerd aan behandeling met ACE-remmers kunnen een groter risico lopen op angio-oedeem wanneer zij een ACE-remmer nemen (zie rubriek 4.3)

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op angio-oedeem. Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis quinapril worden gestart. Behandeling met quinapril mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of de tong, met of zonder ademhalingsproblemen) (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden bij het starten van een behandeling met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine bij een patiënt die een ACE-remmer gebruikt.

Intestinaal angio-oedeem

Intestinaal angio-oedeem is gerapporteerd bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers. Deze patiënten vertoonden abdominale pijn (al dan niet met misselijkheid of braken). In sommige gevallen was er geen voorgeschiedenis van angio-oedeem in het gezicht en was het C-1-esteraseniveau normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd door procedures als een abdominale CT-scan of echoscopie of tijdens operaties, en de symptomen verdwenen nadat werd gestopt met het nemen van de ACE-remmer. Intestinaal angio-oedeem moet opgenomen worden

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-6

in de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en die abdominale pijn hebben.

Etnische verschillen

Van negroïde patiënten die behandeld werden met ACE-remmers is gerapporteerd dat ze een hogere incidentie van angio-oedeem hebben in vergelijking met niet-negroïde patiënten. Daarnaast moet opgemerkt worden dat in gecontroleerde klinische studies gevonden werd dat het effect van ACE-remmers op de bloeddruk bij negroïde patiënten kleiner was dan bij niet-negroïde patiënten, mogelijk door de hogere prevalentie van lage renine status in de negroïde hypertensieve populatie.

Hemodialyse en LDL-afereze

Patiënten die gehemodialyseerd worden met high-flux polyacrylonitril ('AN69')-membranen lopen een zeer groot risico op anafylactoïde reacties wanneer zij behandeld worden met ACE-remmers. Deze combinatie moet daarom vermeden worden, ofwel door het gebruik van alternatieve antihypertensieve geneesmiddelen of alternatieve membranen voor hemodialyse. Vergelijkbare reacties zijn waargenomen tijdens aferese met lage-dichtheid-lipoproteïnen met dextraansulfaat. Levensbedreigende anafylactoïde reacties zijn zelden opgetreden. Deze methode mag daarom niet gebruikt worden bij patiënten die behandeld worden met ACE-remmers.

Stoornissen in de serumelektrolytenbalans

Patiënten die quinapril/hydrochloorthiazide krijgen, dienen gecontroleerd te worden op klinische tekenen van door thiaziden veroorzaakte verstoringen van de vloeistof- of elektrolytenbalans (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Bij zulke patiënten dienen de elektrolytenconcentraties in serum (met name natrium en kalium) regelmatig te worden bepaald. Omdat quinapril de productie van aldosteron vermindert, kan het in combinatie met hydrochloorthiazide, door diuretica veroorzaakte hypokaliëmie minimaliseren.

De tegenovergestelde effecten van quinapril en hydrochloorthiazide op de kaliumconcentratie in serum zullen elkaar bij veel patiënten ongeveer opheffen, waardoor er geen netto-effect op de kaliumconcentratie in serum gezien zal worden. Bij andere patiënten kan een van beide effecten dominant zijn waardoor sommige patiënten toch kaliumsuppletatie nodig zullen hebben. Een beginbepaling en periodieke bepalingen van de elektrolytenconcentraties in serum om eventuele stoornissen van de elektrolytenbalans te ontdekken, moeten regelmatig uitgevoerd worden.

Tijdens warm weer kan verdunde hyponatriëmie ontstaan bij patiënten met oedeem. Chloride tekorten ondergeschikt aan thiazide behandeling zijn over het algemeen mild en vereisen meestal geen behandeling.

Thiaziden verlagen de renale uitscheiding van calcium. Bij een paar patiënten die langdurig werden behandeld met thiazide zijn pathologische veranderingen van de bij schildklier waargenomen samen met hypercalciëmie en hypofosfatemie. Significante hypercalciëmie kan een aanwijzing zijn voor verhoud hyperparathyroidisme. Ernstigere complicaties van hyperparathyroidisme (vorming van nierstenen, botafbraak en maagzweren) zijn niet waargenomen.

Behandeling met thiazide dient gestopt te worden voordat de werking van de schildklier wordt getest.

Thiaziden kunnen de renale uitscheiding van magnesium verhogen, wat hypomagnesemie kan veroorzaken (zie rubriek 4.5).

Andere metabole stoornissen

Thiazidediuretica hebben de neiging om de glucosetolerantie te verlagen en kunnen verhogingen van de serumwaarden van cholesterol, triglyceriden en urinezuur veroorzaken. Deze effecten zijn doorgaans gering van aard, maar bij vatbare patiënten kan het optreden van manifeste jicht of

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-7

manifeste diabetes worden bespoedigd. Bij diabetici kunnen dosisaanpassingen van insuline of orale hypoglycemische middelen nodig zijn.

Hypokaliëmie

Behandeling met thiazidediuretica is in verband gebracht met hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose. Deze verstoringen manifesteren zich soms als een of meerdere van de volgende symptomen: droge mond, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -krampen, verslakte spieren, hypotensie, oligurie, tachycardie, misselijkheid, verwardheid, toevallen en braken. Hypokaliëmie kan ook de reactie van het hart op toxische effecten van digitalis sensibiliseren of versterken. Het risico van hypokaliëmie is het grootst bij patiënten met levercirrose, patiënten met een sterke diurese, patiënten die oraal onvoldoende elektrolyten opnemen en patiënten die gelijktijdig behandeld worden met corticosteroiden of een adrenocorticotroop hormoon (ACTH) (zie rubriek 4.5). Controle van de kaliumspiegels moet regelmatig worden gedaan.

Serumkalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken door onderdrukking van de vrijgifte van aldosteron. Bij patiënten met een normale nierfunctie is het effect doorgaans niet significant. Hyperkaliëmie kan echter voorkomen bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die kaliumsupplementen (waaronder zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol (ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) of, in het bijzonder, aldosteronantagonisten of angiotensinereceptorblokkers gebruiken. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen met voorzichtigheid toegepast te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, waarbij de serumkaliumspiegels en de nierfunctie gemonitord moeten worden (zie rubriek 4.5).

Combinatietherapieën die tot verhoging van de kaliumspiegel kunnen leiden, moeten zorgvuldig overwogen worden. Aan patiënten moet verteld worden dat zij geen kaliumsupplementen of zoutvervangers met kalium mogen gebruiken zonder dit eerst met hun arts te overleggen (zie rubriek 4.5).

Hyponatriëmie en syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Het syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) en de daaropvolgende hyponatriëmie werd waargenomen bij sommige patiënten behandeld met quinapril en andere ACE-remmers. Het wordt aanbevolen het serumnatriumgehalte bij ouderen en bij andere patiënten met een risico op hyponatriëmie regelmatig te controleren.

Hypoglykemie en diabetes

Bij patiënten met diabetes kunnen ACE-remmers de gevoeligheid voor insuline versterken en zijn ze in verband gebracht met hypoglykemie wanneer deze patiënten behandeld werden met orale antidiabetica of insuline. De glykemiecontrole moet strikt in de gaten gehouden worden met name gedurende de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose

In zeldzame gevallen zijn ACE-remmers in verband gebracht met agranulocytose en beenmergdepressie (die ook trombocytopenie en anemie veroorzaken) bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie, maar dit komt vaker voor bij patiënten met nierfunctiestoornissen, met name als zij ook aan collageen-vasculaire ziekten lijden en gelijktijdig immunosuppressiva of andere middelen gebruiken die gerelateerd kunnen zijn aan neutropenie/agranulocytose. Aan patiënten moet verteld worden dat zij enig teken van infectie (bijv. een zere keel, koorts) direct moeten melden, aangezien dit een teken kan zijn van neutropenie die in enkele gevallen niet reageert op intensieve antibioticabehandeling en is een periodieke controle van het aantal witte bloedcellen aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-8

Agranulocytose is zelden gemeld tijdens de behandeling met quinapril. Net als bij andere ACE-remmers, dient controle van het aantal witte bloedcellen bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte en / of nieraandoeningen worden overwogen

Operatie/narcose

Bij patiënten die een zware operatie ondergaan of tijdens narcose met middelen die hypotensie veroorzaken, kan quinapril de vorming van angiotensine II blokkeren na een compensatoire reninesecretie. Als hypotensie als gevolg van dit mechanisme optreedt, dan kan de hypotensie gecorrigeerd worden door volumevergroting.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom:

Hydrochloorthiazide, een sulfonamide, kan een idiosyncratische reactie veroorzaken, die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, acute voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder andere het acute optreden van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en doen zich meestal voor binnen uren tot weken na de start met het geneesmiddel. Onbehandeld acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is het zo snel mogelijk staken van hydrochloorthiazide. Directe medische of chirurgische behandelingen kunnen worden overwogen als de intra-oculaire druk niet onder controle blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie zijn.

Zwangerschap

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

Lithium

Lithium mag over het algemeen niet in combinatie met diuretica gegeven worden. Diuretica verminderen de lithiumklaring in de nieren en vormen een groot risico op lithiumtoxiciteit (zie rubriek 4.5).

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

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

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

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

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-9

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).

Acute respiratoire toxiciteit

Er zijn zeer zeldzame ernstige gevallen van acute respiratoire toxiciteit, waaronder 'acute respiratory distress'-syndroom (ARDS), gemeld na inname van hydrochloorthiazide. Longoedeem ontwikkelt zich doorgaans binnen minuten tot uren na inname van hydrochloorthiazide. Bij aanvang omvatten de symptomen dyspneu, koorts, verslechtering van de longfunctie en hypotensie. Als de diagnose ARDS wordt vermoed, dient de behandeling met X te worden gestaakt en een passende behandeling te worden gegeven. Hydrochloorthiazide mag niet worden toegediend aan patiënten bij wie eerder ARDS optrad na inname van hydrochloorthiazide.

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Tetracycline en andere geneesmiddelen die interactie aangaan met magnesium

Vanwege de aanwezigheid van magnesiumcarbonaat in de formulering die een chelaat-complex met tetracycline vormt, verlaagt dit middel de absorptie van tetracycline met 28-37% bij gelijktijdige toediening. Het wordt aangeraden gelijktijdige toediening met tetracycline te vermijden. Deze interactie moet in overweging genomen worden wanneer quinapril en tetracycline gelijktijdig voorschreven worden.

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met quinapril worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van quinapril met andere middelen die het serumkalium verhogen, zoals trimethoprim en co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), omdat bekend is dat trimethoprim een kaliumsparende diureticum is zoals amiloride. Daarom wordt een combinatie van quinapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-10

deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel.

Ciclosporine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en ciclosporine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Heparine

Hyperkaliëmie kan voorkomen tijdens gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en heparine. Controle van de serumkaliumspiegel wordt aanbevolen.

Andere diuretica

Quinapril/hydrochloorthiazide bevat een diureticum. Gelijktijdig gebruik van een ander diureticum kan een additief effect hebben. Bij patiënten die diuretica nemen, en vooral bij patiënten die daarnaast een volume- en/of zouttekort hebben, kan ook een excessieve daling van de bloeddruk optreden bij het begin van de behandeling of na een dosisverhoging van een ACE-remmer (zie rubriek 4.4).

Sulfonamide-diuretica dienen minimaal 1 uur vóór of vier tot zes uur na dit geneesmiddel te worden ingenomen.

Andere antihypertensiva

Er kan een additief effect of een versterking van de werking optreden wanneer quinapril/hydrochloorthiazide gecombineerd wordt met andere antihypertensiva zoals nitraten en vasodilatoren.

Operatie/narcose

Hoewel er geen gegevens beschikbaar zijn die wijzen op een interactie tussen quinapril en anesthetica die hypotensie veroorzaken, dient hiermee toch rekening gehouden te worden wanneer patiënten een zware operatie ondergaan of onder narcose gebracht worden. Van ACE-remmers is namelijk aangetoond dat ze de vorming van angiotensine II blokkeren na een compensatoire reninesecretie. Dit kan leiden tot hypotensie, wat gecorrigeerd kan worden door middel van volumevergroting (zie rubriek 4.4).

Thiaziden kunnen de arteriële respons op noradrenaline verminderen. Tijdens spoedoperaties dienen pre-anesthetica en anesthetica in verminderde doses toegediend te worden. Thiaziden kunnen de reactie op niet-depolariserende spierrelaxantia (bijvoorbeeld tubocurarinechloride) versterken.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica

Toediening van sommige tricyclische antidepressiva en antipsychotica in combinatie met ACE-remmers kan leiden tot een verdere bloeddrukdaling. Orthostatische hypotensie kan voorkomen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen.

Lithium

Lithium mag over het algemeen niet in combinatie met diuretica gegeven worden. Diuretica verminderen de lithiumklaring in de nieren en vormen een groot risico op lithiumtoxiciteit. Verhoogde lithiumwaarden in serum en symptomen van lithiumtoxiciteit zijn gemeld bij patiënten die tegelijkertijd lithium en behandeling met een ACE-remmer ontvingen, als gevolg van het natriumuitdrijvende effect van deze middelen. Het risico op lithiumtoxiciteit kan met

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-11

quinapril/hydrochloorthiazide verhoogd zijn. Voorzichtigheid dient te worden betracht bij het toedienen van quinapril/hydrochloorthiazide en een regelmatige controle van de lithiumwaarden in serum is aan te raden.

Corticosteroiden, adrenocorticotroop hormoon (ACTH), amfotericine B (parenteraal), carbenoxolon, of stimulerende laxantia
Intensievere elektrolytendepletie, in het bijzonder hypokaliëmie is waargenomen

Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), inclusief acetylsalicylzuur ≥ 3 g/dag
Bij sommige patiënten kan de toediening van een niet-steroïde anti-inflammatoir middel de diuretische, natriuretische en antihypertensieve effecten van lis-, kaliumsparende-, en thiazidediuretica verminderen en kan het antihypertensieve effect van ACE-remmers verminderen. Daarom dienen patiënten die quinapril/hydrochloorthiazide en niet-steroïde anti-inflammatoire middelen gelijktijdig gebruiken, zorgvuldig te worden gecontroleerd om te bepalen of het gewenste effect van quinapril/hydrochloorthiazide wordt bereikt. Bovendien is beschreven dat NSAID's en ACE-remmers een additief effect op de toename van de serumkaliumspiegels hebben, terwijl de nierfunctie kan verminderen. Deze effecten zijn in principe reversibel en treden vooral op bij patiënten met een verminderde nierfunctie. In zeldzame gevallen kan acuut nierfalen optreden, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals ouderen of gedehydrateerde patiënten.

Allopurinol, cytostatische en immunosuppressieve middelen, systemische corticosteroiden en procainamide

Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.

Alcohol, barbituraten en narcotica

Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden.

Middelen geassocieerd met torsades de pointes

Vanwege het potentiële risico op hypokaliëmie moet voorzichtigheid betracht worden bij een gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide met medicijnen zoals digitalisglycosiden of middelen die geassocieerd worden met torsades de pointes, bijvoorbeeld sommige antiaritmica en sommige antipsychotica.

Antacida

Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van quinapril/hydrochloorthiazide verminderen.

Antidiabetica (orale hypoglykemische middelen en insuline)

Bij patiënten met diabetes kunnen ACE-remmers de gevoeligheid voor insuline versterken en zijn ze in verband gebracht met hypoglykemie wanneer deze patiënten behandeld werden met orale antidiabetica of insuline. De glykemiecontrole moet vooral in de eerste maanden van de behandeling met een ACE-remmer en bij patiënten met nierfunctiestoornissen (zie rubriek 4.4) strikt in de gaten gehouden worden.

Pressoramines (bijv. noradrenaline)

Een mogelijk verminderde reactie op vasopressoren, maar niet voldoende om het gebruik ervan uit te sluiten.

Ionenuitwisselaars

De absorptie van hydrochloorthiazide wordt aanzienlijk geremd door de aanwezigheid van ionenuitwisselaars, zoals cholestyramine en colestipol. Enkelvoudige dosering van deze ionenuitwisselaars binden hydrochloorthiazide en verminderen de gastro-intestinale absorptie van hydrochloorthiazide tot respectievelijk 85% en 43%. De middelen dienen enkele uren na elkaar te worden ingenomen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-12

Geneesmiddelen die het risico op angio-oedeem verhogen

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) of vildagliptine kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Andere geneesmiddelen

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers:

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 gecontra-indiceerd gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3 en 4.4).

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

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, 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 nut met behulp van peritoneale dialyse uit de neonatale circulatie verwijderd worden; het kan in theorie verwijderd worden door wisseltransfusie.

Hydrochloorthiazide:

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens zwangerschap, met name in het eerste trimester. Experimenteel onderzoek bij dieren is niet toereikend. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van farmacologische werkzaamheid van hydrochloorthiazide kan het gebruik hiervan tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentaire perfusie verstoren en leiden tot foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoring van de elektrolytenbalans en trombocytopenie. Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie, omdat dit het risico op verminderd plasmavolume en placentaire hypoperfusie oplevert, terwijl het geen positieve invloed op het ziektebeeld heeft.

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-13

Hydrochloorthiazide 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 beschikbare farmacokinetische gegevens laten zeer lage concentraties quinapril in de moedermelk zien (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Quinapril/HCT 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/HCT CF tijdens borstvoeding worden overwogen als de behandeling noodzakelijk is voor de moeder en het kind wordt gecontroleerd op mogelijke bijwerkingen.

Hydrochloorthiazide:

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doseringen thiazides kunnen door sterke diuresis de melkproductie remmen. Het gebruik van Quinapril/HCT CF tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Als Quinapril/HCT CF gebruikt wordt tijdens het geven van borstvoeding wordt een zo laag mogelijke dosering aanbevolen.

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

Het vermogen om bepaalde handelingen te verrichten zoals het bedienen van machines of het besturen van voertuigen kan zijn verminderd, vooral bij het begin van de behandeling met quinapril.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen tijdens de behandeling met quinapril, andere ACE-remmers of chloorhydrothiazidemet de volgende frequenties:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
- Zeer zelden ($\leq 1/10.000$),
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Vaak: Bronchitis, hogere luchtweginfectie, faryngitis, rhinitis
Soms: Virale infectie, urineweginfectie, sinusitis

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Niet bekend: Agranulocytose, hemolytische anemie[∞], neutropenie, trombocytopenie, eosinofilie

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-14

Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: Anafylactoïde reactie

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: Syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: Hyperkaliëmie, jicht, hyperurikemie, hyponatriëmie

Soms: Glucosetolerantie verstoord

Psychische stoornissen:

Vaak: Insomnia

Soms: Verwardheid, depressie, zenuwachtigheid

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid

Soms: Voorbijgaande ischemische aanvallen, syncope, paresthesie, dysgeusie

Zelden: Evenwichtsstoornissen

Niet bekend: Cerebrovasculair accident

Oogaandoeningen:

Soms: Amblyopie

Zeer zelden: Wazig zien

Niet bekend: Choroïdale effusie, acuut nauwe-kamerhoekglaucoom, acute myopie.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: Vertigo, tinnitus

Hartaandoeningen:

Vaak: Angina pectoris, tachycardie, palpaties

Soms: Myocardinfarct

Niet bekend: Aritmieën

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Vasodilatatie

Soms: Hypotensie

Niet bekend: Orthostatische hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Vaak: Hoest

Soms: Dyspneu, droge keel

Zelden: Eosinofiele pneumonitis, bovenste luchtwegobstructie door angio-oedeem (dat fataal kan zijn)

Zeer zelden: 'Acute respiratory distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Niet bekend: Bronchospasmen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-15

Maagdarmstelselaandoeningen:

Vaak:	Braken, diarree, dyspepsie, abdominale pijn, nausea
Soms:	Flatulentie, droge mond
Zelden:	Obstipatie, glossitis
Zeer zelden:	Ileus, angio-oedeem van het darmkanaal
Niet bekend:	Pancreatitis

Lever- en galaandoeningen:

Niet bekend:	Hepatitis, cholestatische icterus
--------------	-----------------------------------

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms:	Alopecia, fotosensitiviteitsreactie, pruritus, huiduitslag, angio-oedeem, hyperhidrose,
Zelden:	Huidaandoeningen kunnen geassocieerd worden met koorts, spier en gewrichtspijn (myalgie, artralgie, artritis), aderontsteking (vasculitis), psoriasisachtige huiduitslag, verhoogde ANA-titers, SR-stijging, eosinofilie en leukocytose
Zeer zelden:	Urticaria,
Niet bekend:	Toxische epidermale necrolyse, huiduitslag met onregelmatige rode vlekken (erythema multiforme), exfoliatieve dermatitis, pemphigus, purpura, Stevens Johnson syndroom, psoriasis, psoriasis verergerd

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

Vaak:	Rugpijn, myalgie
Soms:	Artralgie
Niet bekend:	Systemische lupus erythematoses

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms:	Renale disfunctie, proteïnurie
Niet bekend:	Tubulo interstitiële nefritis

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms:	Erectiestoornissen
-------	--------------------

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak:	Vermoeidheid, asthenie, pijn op de borst
Soms:	Gegeneraliseerd oedeem, pyrexie, perifeer oedeem
Niet bekend:	Serositis

Onderzoeken:

Vaak:	Verhoogd creatinine in het bloed, verhoogd ureum in het bloed*
Niet bekend:	Verhoogd cholesterol in het bloed, verhoogd triglyceride in het bloed, verlaagd hematocriet, verhoogde concentraties leverenzymen, verhoogd serumbilirubine in het bloed, verhoogd antinucleaire antibody, verhoogde bezinkingsnelheid van rode bloedcellen.

* Dergelijke verhogingen komen eerder voor bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met een diureticum dan bij patiënten die alleen met quinapril behandeld worden. Deze waargenomen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-16

verhogingen zijn bij voortzetting van de behandeling vaak reversibel.

∞ Bij patiënten met een congenitale G-6-PDH-deficiëntie zijn er individuele gevallen van hemolytische anemie gerapporteerd.

Testresultaten klinisch laboratorium, zie rubriek 4.4:

Serumelektrolyten, urinezuur in serum, glucose, magnesium, calcium, parathyreoïd functietesten en hematologietest.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar over overdosering met quinapril/hydrochloorthiazide bij mensen.

De meest waarschijnlijke klinische verschijnselen zullen symptomen zijn als gevolg van overdosering tijdens een monotherapie met quinapril, zoals ernstige hypotensie, wat normaal gesproken behandeld zou worden door de patiënt in shockpositie te plaatsen en intraveneuze toediening van een fysiologische zoutoplossing. Behandeling met angiotensine-II dient overwogen te worden. Bradycardie of uitgesproken vagale reacties dienen behandeld te worden door toedienen van atropine. Het gebruik van een pacemaker kan overwogen worden. Continue bewaking van de vocht-, elektrolyten- en zuur/basebalans en van de bloedglucose is essentieel.

De meest voorkomende tekenen en symptomen bij overdosering tijdens een monotherapie met hydrochloorthiazide zijn elektrolytdepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie als gevolg van excessieve diurese. Indien ook digitalis is toegediend, kan hypokaliëmie de mate van hartritmestoornissen versterken. Wanneer hypokaliëmie optreedt, is kaliumtoediening noodzakelijk.

Andere symptomen van een overdosis zijn bewustzijnsvermindering (inclusief coma), convulsies, parese, hartritmestoornissen, nierinsufficiëntie.

Maatregelen om de absorptie te voorkomen (bijv. maagspoeling, toediening van absorbentia en natriumsulfaat binnen 30 minuten na inname) en eliminatie te versnellen dienen toegepast te worden wanneer de inname kortgeleden is.

Hemodialyse en peritoneale dialyse hebben weinig effect op de eliminatie van quinapril en quinaprilaat. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend, conform de aangewezen medische maatregelen.

5. FARMACOLOGISCHE GEGEVENS

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-17

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en diuretica, ATC code: C09BA06

Quinapril/HCT CF is een vaste combinatie van een ACE-remmer, quinapril, en een diureticum, hydrochloorthiazide. Gelijktijdige toediening van deze middelen verlaagt de bloeddruk sterker dan elk van de afzonderlijke middelen, gegeven als monotherapie. Quinapril kan, net als andere ACE-remmers, het verlies van kalium tegengaan dat inherent is aan het gebruik van hydrochloorthiazide.

Quinapril is een pro-drug, die gehydrolyseerd wordt tot de actieve metaboliet quinapriilaat, een krachtige, langwerkende remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE) in plasma en weefsel. ACE katalyseert de omzetting van angiotensine I naar angiotensine II, dat een potente vasoconstrictor is. Remming van ACE leidt tot verlaagde concentraties angiotensine II en een verminderde aldosteronsecretie. De afbraak van bradykinine wordt waarschijnlijk ook geremd. In klinische studies bleek quinapril de lipiden ongemoeid te laten en heeft het geen negatief effect op het glucosemetabolisme. Quinapril vermindert de algehele perifere en renale arteriële weerstand. Over het algemeen treden er geen klinisch relevante veranderingen op in de renale doorbloeding of de glomerulaire filtratiesnelheid. Quinapriilaat leidt tot een daling van de bloeddruk in liggende, zittende en staande houding. Het maximale effect treedt in na 2-4 uur, bij gebruik van de aanbevolen doseringen. Bij sommige patiënten kan het 2 tot 4 weken duren voordat het maximale bloeddrukverlagend effect wordt behaald. In experimentele diermodellen voor hypertensie werd een afname van de linkerventrikelhypertrofie waargenomen met quinapril. Gegevens over de morbiditeit/mortaliteit zijn niet beschikbaar.

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.

Hydrochloorthiazide is een thiazidediureticum en een antihypertensivum dat de plasma renine-activiteit verhoogt. Hydrochloorthiazide vermindert de renale reabsorptie van elektrolyten in de distale niertubuli en verhoogt de excretie van natrium, chloride, kalium, magnesium, bicarbonaten en water. De excretie van calcium kan verlaagd zijn. Gelijktijdige toediening van quinapril en hydrochloorthiazide verlaagt de bloeddruk sterker dan elk van de afzonderlijke middelen gegeven

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-18

als monotherapie.

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

De biologische beschikbaarheid van de actieve metaboliet, quinaprilaat, 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 de actieve stof is gebonden aan plasmaproteïnen. Bij herhaalde toediening heeft quinaprilaat een halfwaardetijd van 3 uur. De 'steady-state' wordt bereikt binnen 2-3 dagen. Quinaprilaat wordt voornamelijk ongewijzigd uitgescheiden door de nieren. De klaring bedraagt 220 ml/min.

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis is de halfwaardetijd van quinaprilaat verlengd en de plasmaconcentratie van quinaprilaat toegenomen. Bij patiënten met ernstig gestoorde leverfunctie zijn de concentraties van quinaprilaat lager als gevolg van een geremde hydrolyse van quinapril.

Lactatie:

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg quinapril bij 6 vrouwen die borstvoeding geven, was de M/P (melk/plasma ratio) voor quinapril 0,12. Quinapril was 4 uur na de dosis niet waarneembaar in de melk. De melkconcentraties van quinaprilaat waren op alle tijdstippen niet-waarneembaar ($< 5\ \mu\text{g/l}$). Naar schatting krijgt een pasgeboren kind bij borstvoeding ongeveer 1,6% binnen van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder.

Hydrochloorthiazide

De biologische beschikbaarheid is 60-80%. Het diuretisch effect wordt binnen 2 uur na toediening waargenomen, met een maximaal effect na ongeveer 4 uur. Het effect houdt 6-12 uur aan. Hydrochloorthiazide wordt onveranderd uitgescheiden via de nieren. De gemiddelde plasma-halfwaardetijd varieert van 5 tot 15 uur.

De halfwaardetijd van hydrochloorthiazide is verlengd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit en carcinogeniciteit hebben geen aanleiding gegeven tot het veronderstellen van een speciaal risico voor mensen.

Er zijn geen studies uitgevoerd naar genotoxiciteit of carcinogeniciteit van de combinatie

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-19

quinapril/hydrochloorthiazide. De reproductie-toxiciteitsstudies bij ratten suggereren dat quinapril en/of hydrochloorthiazide geen negatieve effecten hebben op de fertiliteit en het voortplantingsvermogen en dat ze niet teratogeen zijn. Van ACE-remmers als groep is aangetoond dat ze foetotoxische effecten hebben (waarbij ze letsel en/of de dood van de foetus veroorzaken), wanneer ze toegediend worden in het tweede of het derde trimester.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Magnesiumcarbonaat (zwaar)
Calciumwaterstoffosfaat
Gepregelatineerd zetmeel (maïs)
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (Aluminium/polyamide/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 en 500 (5 x 100) tabletten
Tablettencontainer (polypropyleen): 250 tabletten

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative Information and Prescribing Information
Quinapril/HCT CF 20/12,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 31412	
Quinaprilhydrochloride, overeenkomend met 20 mg quinapril, en 12,5 mg hydrochloorthiazide per filmomhulde tablet		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1-20

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

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

RVG 31412

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 april 2005
Datum van laatste verlenging: 30 april 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 31 maart 2023

Department of Regulatory Affairs	Date: 03-2023	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 17.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------