

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 272,4 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Gele, capsulevormige biconvexe tablet met met de inscriptie 'E' – breukstreep - 'H' aan de ene en 'M' aan de andere zijde van de tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van essentiële hypertensie.

Deze vaste combinatie is geïndiceerd voor patiënten bij wie de bloeddruk onvoldoende wordt gecontroleerd door het gebruik van alleen enalapril.

Deze vaste combinatie kan ook de combinatie van 20 mg enalaprilmaleaat en 12,5 mg hydrochloorthiazide vervangen bij patiënten die stabiel zijn op de individuele middelen in dezelfde dosering als afzonderlijke geneesmiddelen (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.5 en 5.1).

Deze vaste combinatie is niet geschikt als aanvangsbehandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is een tablet per dag.

Individuele doseringsaanpassing met beide actieve bestanddelen kan worden aangeraden.

Indien klinisch van belang, kan de directe overschakeling van de monotherapie met ACE-remmer naar de vaste combinatie overwogen worden.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een creatinineklaring van > 30 ml/min en < 80 ml/min, mag enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide 20 mg/12,5 mg alleen worden gebruikt na titratie van de

individuele componenten. Lisdiuretica hebben de voorkeur boven thiaziden in deze populatie. De dosis enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide moet zo laag mogelijk worden gehouden (zie rubriek 4.4).

Kalium en creatinine moeten periodiek worden gecontroleerd bij deze patiënten, bijvoorbeeld elke 2 maanden wanneer de behandeling is gestabiliseerd (zie rubriek 4.4).

Patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min, zie rubriek 4.3.

Speciale patiëntgroepen

Bij patiënten met natrium/volume depletie dient de initiële dosering enalapril 5 mg of lager te zijn. Een individuele en progressieve introductie van enalapril en hydrochloorthiazide wordt aanbevolen.

Ouderen

In klinische studies waren de effectiviteit en verdraagzaamheid van enalaprilmaleaat en hydrochloorthiazide bij gelijktijdige toediening bij oudere en jongere hypertensieve patiënten vergelijkbaar.

In het geval van een fysiologische nierinsufficiëntie wordt titratie met alleen enalapril aangeraden voordat een vast combinatiepreparaat wordt gebruikt.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20 mg/12,5 mg is niet vastgesteld bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Wijze van toediening

Voor orale toediening met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinine klaring \leq 30 ml/min).
- Anurie.
- Voorgeschiedenis van angioneurotisch oedeem in verband met een eerdere behandeling met een ACE-remmer.
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.4 en 4.5).
- Overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten.
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6).
- Ernstige leverfunctiestoornis.
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 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).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Enalaprilmaleaat-Hydrochloorthiazide

Hypotensie en verstoring van de elektrolyten- en vochthuishouding

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide krijgen zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënten sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld bij behandeling met

diuretica, zoutarm dieet, diarree of braken (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij dergelijke patiënten moeten op gezette tijden de serumelektrolyten worden bepaald. Bijzondere aandacht dient uit te gaan naar patiënten met ischemische hartziekte of cerebrovasculaire ziekte bij wie een extreme bloeddrukverlaging tot een myocardinfarct of cerebrovasculair accident kan leiden. Bij hypertensiepatiënten met hartfalen, al dan niet met nierinsufficiëntie is symptomatische hypotensie waargenomen.

De kans hierop is het hoogst bij patiënten met ernstigere vormen van hartfalen, zoals blijkt uit het gebruik van hoge doses lisdiuretica, hyponatriëmie of functionele nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden ingesteld en de patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd wanneer de dosis van enalapril/hydrochloorthiazide en/of diureticum wordt aangepast.

Indien hypotensie optreedt, dient men de patiënt neer te leggen en indien nodig dient fysiologisch zout per intraveneus infuus te worden toegediend. Een voorbijgaande hypotensieve reactie is geen contra-indicatie voor verdere doses, die over het algemeen zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.

Bij sommigen patiënten met hartfalen en een normale of lage bloeddruk, kan een bijkomende verlaging van de systemische bloeddruk optreden met enalapril/hydrochloorthiazide. Dit effect is verwacht en is gewoonlijk geen reden om de behandeling te stoppen. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een dosis verlaging en/of onderbreking van het diureticum en/of enalapril noodzakelijk zijn.

Nierfunctiestoornis

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20/12,5 mg dient niet aan patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min en > 30 ml/min) te worden toegediend totdat uit aanpassing van de dosering van de afzonderlijke bestanddelen gebleken is dat aan de in de combinatietablet aanwezige dosis behoefte bestaat (zie rubriek 4.2).

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder een manifeste, reeds bestaande nierziekte is bij gelijktijdige toediening van enalapril en een diureticum een verhoging van het ureum- en creatininegehalte in het bloed opgetreden (zie rubriek 4.4). Indien dit tijdens behandeling met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide het geval is, dan dient de toediening te worden gestaakt. In deze situatie moet er rekening gehouden worden met een onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van enalapril/hydrochloorthiazide in combinatie met aliskiren is contra-geïndiceerd in patienten met diabetes mellitus of met verslechterde nierfunctie ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Hyperkaliëmie

De combinatie van enalapril en een lage dosis diureticum kan het ontstaan van hyperkaliëmie niet uitsluiten (zie rubriek 4.4).

Lithium

De combinatie van lithium met enalapril en diuretica wordt over het algemeen niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Pediatriische populatie

De veiligheid en effectiviteit van dit product is niet aangetoond in gecontroleerde studies in kinderen.

Hulpstoffen

Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20/12,5 mg bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Enalaprilmaleaat

Aortastenose/hypertrofische cardiomyopathie

Zoals met alle vasodilatoren dienen ACE-remmers met voorzichtigheid te worden gegeven aan patiënten met stroombelemmering bij de linkerventrikelkleppen en toediening moet worden vermeden bij cardiogene shock en hemodynamisch significante obstructie.

Nierfunctiestoornis

In samenhang met enalapril is nierfalen gemeld, voornamelijk bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggende nierziekten, waaronder nierarteriestenose. Indien direct onderkend en passend behandeld, is nierfalen in samenhang met behandeling met enalapril meestal reversibel (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Regelmatige controle van kalium en creatinine dienen deel uit te maken van het standaard medisch onderzoek van deze patiënten.

Renovasculaire hypertensie

Er is een verhoogde kans op hypotensie en nierinsufficiëntie wanneer patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie van één functionerende nier met een ACE-remmer worden behandeld. De nierfunctie kan verminderd zijn bij slechts geringe veranderingen van de serumcreatininespiegel. Bij deze patiënten moet de behandeling gedaan worden onder zorgvuldige medische supervisie met controle van de nierfunctie.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van enalapril aan patiënten bij wie onlangs een niertransplantatie is verricht. Behandeling met enalapril wordt daarom niet aanbevolen.

Hemodialysepatiënten

Het gebruik van enalapril is niet geïndiceerd bij patiënten die wegens een nierfunctiestoornis dialyse nodig hebben. Anafylactoïde reacties zijn beschreven bij patiënten die werden gedialyseerd met 'high flux'-membranen (bijvoorbeeld AN69®) en tegelijk met een ACE-remmer werden behandeld. Het wordt daarom aanbevolen om een ander type dialysemembraan bij deze patiënten toe te passen of een andere klasse antihypertensiva te gebruiken.

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.

Leverfalen

In zeldzame gevallen is gebruik van ACE-remmers gepaard gegaan met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht of hepatitis en dat voortschrijdt naar fulminante levernecrose en (soms) dood. Het mechanisme van dit syndroom is onopgehelderd. Patiënten die ACE-remmers krijgen en bij wie geelzucht of een sterke verhoging van de leverenzymen optreedt, moeten het gebruik van de ACE-remmer staken en passende medische vervolgbehandelingen krijgen (zie rubriek 4.4).

Neutropenie/Agranulocytose

Bij patiënten die ACE-remmers krijgen zijn neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie gemeld. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere complicerende factoren treedt neutropenie zelden op. Bij patiënten met collageen vaatlijden, patiënten die worden behandeld met immunosuppressiva, allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze complicerende factoren, moet enalapril met uiterste voorzichtigheid worden toegepast, vooral als er sprake is van een eerder bestaande nierfunctiestoornis. Bij sommige van deze patiënten traden ernstige infecties op die in enkele gevallen niet op intensieve behandeling met antibiotica reageerden. Als enalapril bij dergelijke patiënten wordt gebruikt, wordt periodieke controle van het aantal witte bloedcellen geadviseerd en dienen de patiënten geïnstrueerd te worden elk teken van infectie te melden.

Serum kalium

ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken, omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Bij patiënten die met ACE-remmers zijn behandeld, waaronder enalapril, zijn verhogingen van het serumkalium waargenomen. Het effect is meestal niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. Risicofactoren voor het optreden van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, afnemende nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse voorvallen, met name dehydratie, acute hartdecompensatie, metabole acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijvoorbeeld spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers gebruiken; of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die gepaard gaan met een verhoging van het serumkalium (bijvoorbeeld heparine, co-trimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol). Bij patiënten met een verminderde nierfunctie en/of bij patiënten die behandelen met kaliumsupplementen (inclusief zoutvervangers), kaliumsparende diuretica, trimethoprim of co-trimoxazol ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol en vooral aldosteronantagonisten of angiotensine-receptorblokkers, hyperkaliëmie kan optreden. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale aritmieën veroorzaken. Wees voorzichtig met kaliumsparende diuretica en angiotensineblokkers bij patiënten die ACE-remmers krijgen. Het serumkaliumgehalte en de nierfunctie moeten worden gecontroleerd (zie rubriek 4.5).

Diabetische patiënten

Bij diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline, moet de glykemische instelling tijdens de eerste maand van behandeling met een ACE-remmer zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Overgevoeligheid/Angioneurotisch oedeem

Angioneurotisch oedeem van het gezicht, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met een angiotensineconversie-enzymremmer, waaronder enalaprilmaleaat. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20/12,5 mg direct te worden gestaakt en dient de patiënt goed onder controle te worden gehouden om te zorgen dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen.

Zelfs in die gevallen dat alleen de tong opgezwollen is, zonder ademnood, is het mogelijk dat patiënten langdurig geobserveerd moeten worden omdat behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet afdoende is.

Zeer zelden is een fatale afloop gemeld als gevolg van angio-oedeem in samenhang met oedeem van de larynx of tong. Patiënten bij wie de tong, glottis of larynx aangedaan is, hebben kans op luchtwegobstructie, vooral zij die in het verleden een operatie aan de luchtwegen hebben ondergaan. Bij betrokkenheid van de tong, glottis of larynx, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden ingesteld, welke onder andere een subcutane epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren kan inhouden.

Voor negroïde patiënten die ACE-remmers innemen, is gemeld dat zij een hogere incidentie van

angio-oedeem hebben in vergelijking met blanke patiënten. Over het algemeen echter lijken negroïde patiënten een verhoogd risico op angio-oedeem te hebben.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem ongerelateerd aan behandeling met een ACE-remmer, kunnen een verhoogde kans op angio-oedeem hebben bij gebruik van een ACE-remmer (zie ook rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers Viatriis met sacubitril/valsartan is gecontraïndiceerd vanwege het verhoogde risico op angio-oedeem. De behandeling met Sacubitril/valsartan mag niet worden gestart eerder dan 36 uur na het nemen van de laatste dosis van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis. De behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NEP-remers (bijv. 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 Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis gebruikt. Viatriis

Anafylactische reacties tijdens hymenopteradesensibilisatie

In zeldzame gevallen hebben patiënten die een ACE-remmer gebruikten tijdens desensibilisatie met hymenopteragif levensbedreigende anafylactische reacties vertoond. Deze reacties werden vermeden door voor elke desensibilisatie de behandeling met de ACE-remmer tijdelijk stop te zetten.

Anafylactische reacties tijdens LDL-afereze

Het komt zelden voor dat patiënten die LDL (low density lipoprotein)-afereze met dextraansulfaat ondergaan terwijl ze een ACE-remmer gebruiken levensbedreigende anafylactische reacties ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor elke afereze tijdelijk te stoppen.

Hoest

Hoest is in samenhang met het gebruik van ACE-remmers gemeld. Kenmerkend is dat de hoest niet-productief is, persisteert en verdwijnt na staken van de behandeling. Door een ACE-remmer veroorzaakte hoest dient in overweging genomen te worden bij de differentiële diagnose van hoesten.

Operatie/narcose

Enalapril blokkeert de vorming van angiotensine II en vermindert daarom het vermogen van patiënten die een grote operatie ondergaan of anesthesie krijgen met middelen die hypotensie veroorzaken, om via het renine-angiotensinesysteem te compenseren. Als er hypotensie op grond van dit mechanisme optreedt, kan deze met volumevergroting worden gecorrigeerd (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

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

Etnische verschillen

Net als met andere angiotensineconversie-enzymremmers blijkt enalapril de bloeddruk bij negroïde mensen minder effectief te verlagen dan bij niet-negroïden, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een laag renine bij de negroïde hypertensieve populatie.

Hydrochloorthiazide

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 Hydrochloorthiazide Viatriis 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.

Nierfunctiestoornis

Thiaziden zijn mogelijk geen geschikte diuretica voor toepassing bij patiënten met een nierfunctiestoornis en zijn onwerkzaam bij een creatinineklaring van 30 ml/min of minder (d.w.z. een matige of ernstige nierinsufficiëntie) (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Hypovolemie secundair aan natrium- en waterverlies dat geïnduceerd wordt door het diureticum aan het begin van de behandeling vermindert glomerulaire filtratie. Dit kan resulteren in een toename in het bloed ureum en creatinine.

Deze tijdelijke nierfunctiestoornis heeft geen consequentie bij patiënten met een normale nierfunctie, maar kan vooraf bestaande nierinsufficiëntie verergeren.

Leverinsufficiëntie

Thiaziden moeten met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten met een gestoorde leverfunctie of progressieve leverziekte, omdat geringe veranderingen in de vocht- en elektrolytenbalans een levercoma kunnen bespoedigen (zie rubriek 4.4).

Metabole en endocriene effecten

Behandeling met thiaziden kan de glucosetolerantie verminderen. Aanpassing van de dosering van glucoseverlagende middelen, waaronder insuline, kan nodig zijn (zie rubriek 4.4). Thiaziden kunnen het gehalte aan natrium, magnesium en kalium in het serum verlagen.

Toename van cholesterol en triglyceriden kan worden geassocieerd met thiaziden behandeling; bij de dosering van 12,5 mg in hydrochloorthiazide werd echter een minimaal of geen effect gemeld. Bovendien werd er in klinische studies met 6 mg hydrochloorthiazide geen klinisch significant effect gemeld op glucose-, cholesterol-, triglyceriden-, natrium-, magnesium- of kaliumgehalten.

Bij bepaalde patiënten kan behandeling met thiaziden gepaard gaan met het optreden van hyperurikemie en/of jicht. Dit effect op hyperurikemie lijkt dosis afhankelijk te zijn en is niet klinisch significant bij een dosis van 6 mg hydrochloorthiazide. Enalapril kan echter het urinezuurgehalte in de urine verhogen en daarmee het hyperurikemische effect van hydrochloorthiazide afzwakken.

Zoals gebruikelijk bij patiënten die behandeld worden met diuretica, dient er op geschikte tijdstippen een periodieke bepaling van de serumelektrolyten uitgevoerd te worden.

Thiaziden (waaronder hydrochloorthiazide) kunnen de vocht- of elektrolytenbalans verstoren (hypokaliëmie, hyponatriëmie en hypochloremische alkalose). Waarschuwingssignalen die op een vocht- of elektrolytendisbalans wijzen, zijn xerostomie, dorst, zwakte, lethargie, slaperigheid, rusteloosheid, spierpijn of -kramp, spiermoeheid, hypotensie, oligurie, tachycardie en gastro-intestinale stoornissen zoals misselijkheid en braken.

Hoewel bij gebruik van thiazidediuretica hypokaliëmie kan optreden, kan gelijktijdige behandeling met enalapril de door het diureticum geïnduceerde hypokaliëmie verminderen. De kans op hypokaliëmie is het hoogst bij patiënten met levercirrose, bij patiënten met een sterk verhoogde diurese, bij patiënten met onvoldoende orale inname van elektrolyten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden of ACTH worden behandeld (zie rubriek 4.5).

Bij patiënten met een congenitale of geneesmiddel-geïnduceerde lang QT interval, bevordert hypokaliëmie de aanwezigheid van ernstige aritmieën, in het bijzonder een potentieel fatale torsades de pointes, vooral in het geval van bradycardie.

Kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd, te beginnen in de eerste week van de behandeling.

Natriumspiegels moeten gecontroleerd worden voordat de behandeling start en op regelmatige intervallen. Elk diureticum kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met ernstige gevolgen. De daling van de natriumspiegels kunnen aanvankelijk asymptomatisch zijn, waardoor regelmatige controle essentieel is. Deze controles kunnen vaker gedaan worden in risicogroepen in de bevolking, zoals ouderen, ondervoede patiënten en patiënten met cirrose (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Bij oedemateuze patiënten kan bij warm weer hyponatriëmie optreden. Een chloridedeficiëntie is over het algemeen licht van aard en vereist doorgaans geen behandeling.

Thiaziden kunnen de uitscheiding van calcium met de urine verminderen en een intermitterende lichte verhoging van het serumcalcium veroorzaken in afwezigheid van bekende aandoeningen van het calciummetabolisme. Duidelijke hypercalciëmie kan op een latente hyperparathyreoïdie wijzen. Voor onderzoek van de bijnierfunctie moeten de thiaziden worden stopgezet.

Thiaziden blijken de uitscheiding in de urine van magnesium te verhogen, wat tot hypomagnesiëmie kan leiden.

Overgevoeligheid

Bij patiënten met of zonder een voorgeschiedenis van allergie of asthma bronchiale die thiaziden krijgen, kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Er is melding gemaakt van exacerbatie of activering van systemische lupus erythematoses bij toediening van thiaziden.

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).

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe-kamerhoekglaucoom

Sulfonamide- of sulfonamidederivaten kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met gezichtsvelddefect, voorbijgaande myopie en acuut nauwe-kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn acuut verminderde gezichtsscherpte of oculaire pijn die meestal binnen enkele uren tot weken na de start van het gebruik van het geneesmiddel optreedt. Onbehandelde acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kan leiden tot een permanent verlies van het gezichtsvermogen. De primaire behandeling is zo snel mogelijk met het geneesmiddelgebruik te stoppen. Directe medische of chirurgische behandelingen moeten worden overwogen als de oogdruk

ongecentreerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe-kamerhoekglaucoom kunnen een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicilline allergie zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide

Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen (bijvoorbeeld β -blokkers, methyldopa, calciumkanaalblokkers) kan het hypotensieve effect van enalapril en hydrochloorthiazide verhogen. Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vaatverwijdende middelen kan de bloeddruk verder verlagen.

Lithium

Bij gelijktijdige toediening van lithium met ACE-remmers zijn reversibele verhogingen van de serumlithiumspiegel en -toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de lithiumspiegel verder verhogen en de kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen.

Gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20/12,5 mg met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moeten de serumlithiumspiegels zorgvuldig worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4).

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) inclusief selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers

Chronische toediening van NSAIDs kan het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva verminderen, of het diuretische, natriuretische en bloeddrukverlagende effect van diuretica verlagen.

Gelijktijdige toediening van NSAIDs (waaronder COX-2-remmers) en angiotensine II receptor antagonisten of ACE-remmers heeft een additief effect op de toename van het serumkalium en dit kan resulteren in een achteruitgang van de nierfunctie. Deze effecten zijn meestal reversibel. Zelden kan een acute nierfunctiestoornis optreden, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken).

Dubbele blokkering van het renine-angiotensine –aldosteron systeem

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).

Enalaprilmaleaat

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).

Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide worden gestart. Behandeling met enalaprilmaleaat-hydrochloorthiazide mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart.

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).

Kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers.

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis worden behandeld. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutvervangers kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 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 Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is (vanwege aangetoonde hypokaliëmie), moeten deze middelen met voorzichtigheid gebruikt worden, met regelmatige controle van de serumkaliumspiegel (zie rubriek 4.4).

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.

Diuretica (thiazide- of lisdiuretica)

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalapril volumedepletie en een risico op hypotensie geven (zie rubrieken 4.2 en 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door stopzetting van het diureticum of door verhoging van het volume of de zoutinname.

Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica

Gelijktijdig gebruik van bepaalde anesthetica, tricyclische antidepressiva en antipsychotica met ACE-remmers kan de bloeddruk verder verlagen (zie rubriek 4.4).

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek maakt aannemelijk dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglykemica) het bloedglucoseverlagend effect kan versterken met een risico op hypoglykemie. De kans op dit fenomeen leek groter te zijn tijdens de eerste weken van gecombineerde behandeling en bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.8).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, thrombolitica en β -blokkers

Enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), thrombolitica en β -blokkers.

Goud

Nitritoïde reacties (verschijnselen onder meer rood gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig met goudinjecties (natriumaurothiomalaat) en ACE-remmers waaronder enalapril werden behandeld.

ViatriisViatriisViatriis

Hydrochloorthiazide

Niet-depolariserende spierverslappers

Thiaziden kunnen de reactie op tubocurarine versterken.

Alcohol, barbituraten en opioïde analgetica, antidepressiva

Versterking van orthostatische hypotensie kan optreden.

Antidiabetica (orale middelen en insuline)

Mogelijk moet de dosering van het antidiabeticum worden aangepast (zie rubriek 4.8).

Behandeling met een thiazide kan de glucosetolerantie beïnvloeden. Metformine moet met voorzichtigheid worden gebruikt vanwege het risico op lactaatacidose, wat veroorzaakt wordt door mogelijk functioneel nierfalen als gevolg van hydrochloorthiazide.

Colestyramine en colestipolharsen

De absorptie van hydrochloorthiazide is verminderd in de aanwezigheid van anionenwisselaarharsen. Eenmalige doses van colestyramine of colestipolharsen binden de hydrochloorthiazide en verminderen de absorptie uit het spijsverteringskanaal met maximaal 85 respectievelijk 43%.

Digitalisglycosiden

Hypokaliëmie kan het hart gevoelig maken voor de toxische effecten van digitalis of de reactie erop versterken (bijvoorbeeld verhoogde ventriculaire gevoeligheid).

Amfotericine B (parenteraal), corticosteroiden, ACTH

Hydrochloorthiazide kan de elektrolytenuitscheiding, in het bijzonder hypokaliëmie versterken.

Kaliuretische diuretica (bijvoorbeeld furosemide), carbenoxolon of laxantia misbruik

Hydrochloorthiazide kan het verlies van kalium en/of magnesium versterken.

Pressoramines (bijvoorbeeld noradrenaline)

Het effect van pressoramines kan verminderd zijn.

Cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, methotrexaat)

Thiaziden kunnen de renale excretie van cytotoxische middelen verminderen en de myelosuppressieve effecten ervan versterken.

Geneesmiddelen die worden gebruikt om jicht (probenecide, sulfinpyrazon en allopurinol) te behandelen

Een dosisaanpassing van uricosurica kan noodzakelijk zijn, aangezien hydrochloorthiazide de serumspiegel van urinezuur kan verhogen. Een verhoging van de dosering van probenecide of sulfinpyrazon kan noodzakelijk zijn. Gelijktijdige toediening van een thiazide kan de incidentie van overgevoelighedsreacties op allopurinol verhogen.

Anticholinergica (bijvoorbeeld atropine, biperideen)

Verhoogt biologische beschikbaarheid van thiazidediuretica door verminderde motiliteit en vertraagde maaglediging.

Salicylaten

Hydrochloorthiazide kan het toxische effect van hoge doses salicylaten op het centrale zenuwstelsel verhogen.

Methyldopa

Geïsoleerde gevallen van hemolytische anemie bij gelijktijdig gebruik van hydrochloorthiazide en

methyldopa zijn gemeld.

Cyclosporine

Gelijktijdige behandeling met ciclosporine kan het risico op hyperurikemie en jicht-achtige complicaties vergroten.

Geneesmiddelen die beïnvloed worden door stoornissen in de serumkaliumspiegel en die het QT interval verlengen

Periodieke controle van het serumkaliumspiegels en ECG wordt aanbevolen wanneer enalapril/hydrochloorthiazide wordt toegediend in combinatie met geneesmiddelen die beïnvloed worden door stoornissen in het serumkalium (bijvoorbeeld digitalis glycosiden en anti-aritmica) en met de volgende geneesmiddelen die het risico op torsades de pointes (ventriculaire tachycardie) verhogen, waaronder enkele anti-aritmische, omdat hypokaliëmie een predisponerende factor is voor torsades de pointes (ventriculaire tachycardie):

- Anti-aritmica klasse Ia (bijvoorbeeld kinidine, hydrokinidine, disopyramide, procainamide);
- Anti-aritmica van klasse III (bijvoorbeeld amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide);
- Sommige anti-psychotica (bijvoorbeeld thioridazine, chloorpromazine, levomepromazine, trifluoperazine, cyamemazine, sulpiride, sultopride, amisulpride, tiapride, pimozide, haloperidol, droperidol);
- Overige middelen (bijvoorbeeld bepridil, cisapride, difemanil, IV erythromycine, halofantrine, mizolastine, pentamidine, terfenadine, vincamine IV).

Zouten van calcium en vitamine D

Thiazidediuretica kunnen de serumcalciumconcentratie verhogen door een verminderde excretie. Indien calciumsupplementen voorgeschreven moeten worden, is het nodig om de serumcalciumspiegels te controleren en de dosis van calcium aan te passen.

Interacties met biologische tests

Vanwege hun effect op het calciummetabolisme kunnen thiaziden interfereren met testen voor bijnierschilddrievorming (zie rubriek 4.4).

Carbamazepine

Risico op symptomatische hyponatriëmie. Klinische en laboratorium controle is noodzakelijk.

Jodiumhoudende contrastmiddelen

Bij dehydratatie veroorzaakt door diuretica, wordt het risico op acute nierinsufficiëntie verhoogd, vooral bij gebruik van grote doses contrastmiddel.

Patiënten moeten vóór gebruik gehydrateerd worden.

Pediatrische populatie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers:

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

Er kunnen geen duidelijke conclusies getrokken worden uit resultaten van epidemiologisch onderzoek naar de kans op teratogene effecten als gevolg van blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap; een kleine toename in het risico kan echter niet worden uitgesloten. Patiënten die een zwangerschap plannen moeten omgezet worden op een andere antihypertensieve therapie met een bekend veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens zwangerschap, tenzij het voortzetten van de therapie met ACE-remmer noodzakelijk wordt geacht.

Als zwangerschap wordt vastgesteld dient de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt te worden, en moet, indien nodig, begonnen worden met een alternatieve therapie.

Het is bekend dat blootstelling aan ACE-remmers gedurende het tweede en derde trimester foetale toxiciteit (verslechterde nierfunctie, oligohydramnïe, achterstand in schedelverharding) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) kan induceren (zie ook rubriek 5.3).

Maternale oligohydramnïos, vermoedelijk als gevolg van verminderde foetale nierfunctie, is opgetreden en kan leiden tot contracturen van ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling.

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 rubrieken 4.3 en 4.4).

Hydrochloorthiazide:

Er is beperkte ervaring met het gebruik van hydrochloorthiazide tijdens de zwangerschap, met name tijdens het eerste trimester. Onderzoek bij dieren is onvoldoende. Hydrochloorthiazide passeert de placenta. Op basis van het farmacologische werkingsmechanisme van hydrochloorthiazide kan het gebruik tijdens het tweede en derde trimester de foetoplacentale perfusie beïnvloeden en kan foetale en neonatale effecten zoals icterus, verstoorde elektrolytenbalans en trombocytopenie veroorzaken.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor zwangerschapsoedeem, zwangerschapshypertensie of pre-eclampsie vanwege het risico op verminderd plasmavolume en placentale hyperfusie, zonder een voordeel op het verloop van de aandoening.

Hydrochloorthiazide dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van essentiële hypertensie bij zwangere vrouwen met uitzondering van zeldzame gevallen waarbij geen andere behandeling kan worden gebruikt.

Borstvoeding

Enalapril

Beperkte farmacokinetische gegevens tonen lage concentraties aan in de moedermelk (zie rubriek 5.2). Hoewel deze concentraties klinisch irrelevant lijken, wordt het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg niet aanbevolen bij moeders van te vroeg geboren baby's en gedurende de eerste weken na de bevalling. Dit is vanwege het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale effecten en omdat er onvoldoende klinische ervaring is. In het geval van een ouder kind kan het gebruik van enalapril/hydrochloorthiazide door de moeder worden overwogen wanneer de behandeling noodzakelijk is en het kind wordt geobserveerd op bijwerkingen.

Hydrochloorthiazide

Hydrochloorthiazide wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Hoge doseringen van thiaziden die intense diurese veroorzaken kunnen de melkproductie remmen. Het gebruik van Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg tijdens het geven van borstvoeding wordt niet aanbevolen. Wanneer Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatris 20/12,5 mg wordt gebruikt

tijdens het geven van borstvoeding, dient de dosering zo laag mogelijk te worden gehouden.

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

Enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide heeft een milde tot matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide, enalapril alleen of hydrochloorthiazide alleen tijdens klinische studies of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht:

[Zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1000, < 1/100); zelden (> 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)].

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Soms: anemie (inclusief aplastische en hemolytische).

Zelden: neutropenie, verlaging van het hemoglobine, verlaging van de hematocrietwaarde, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, leukopenie, pancytopenie, lymfadenopathie, auto-immuunziekten.

Endocriene aandoeningen:

Niet bekend: syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: hypokaliëmie, verhoogd cholesterol, verhoogde tryglyceriden, hyperurikemie.

Soms: hypoglykemie (zie rubriek 4.4), hypomagnesiëmie, jicht*.

Zelden: verhoogd glucose.

Zeer zelden: hypercalciëmie
(zie rubriek 4.4).

Psychische stoornissen:

Vaak: depressie.

Soms: slapeloosheid, nervositeit, verminderd libido.

Zelden: abnormaal dromen, slaapstoornissen.

Zenuwstelsel:

Zeer vaak: duizeligheid

Vaak: hoofdpijn, syncope, gewijzigde smaak.

Soms: verwardheid, slaperigheid, paresthesie, vertigo.

Zelden: paresis (wegens hypokaliëmie).

Oogaandoeningen:

Zeer vaak: wazig zien.

Niet bekend: choroïdale effusie

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: tinnitus.

Hartaandoeningen:

Vaak: aritmieën, angina pectoris, tachycardie.

Soms: palpitaties, myocardinfarct mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie in patiënten met hoog risico (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypotensie, orthostatische hypotensie

Soms: roodheid in het gezicht, cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4).

Zelden: syndroom van Raynaud.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer vaak: hoest.

Vaak: dyspnoe.

Soms: rinorroe, keelpijn en schorre stem, bronchospasme/astma.

Zelden: longinfiltraten, respiratory distress (waaronder pneumonitis en pulmonair oedeem), rhinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie.

Zeer zelden: 'acuut respiratoir distress'-syndroom (ARDS) (zie rubriek 4.4)

Maagdarmstelselaandoeningen:

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: diarree, buikpijn.

Soms: ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexia, maagirritaties, droge mond, maag-darmulcera, winderigheid*.

Zelden: stomatitis/aften, glossitis.

Zeer zelden: intestinaal angio-oedeem.

Lever- en galaandoeningen:

Zelden: leverinsufficiëntie, levernecrose (mogelijk fataal), hepatitis - zowel hepatocellulair als cholestatisch, geelzucht, cholecystitis (vooral bij patiënten met eerder bestaande cholelithiasis).

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: uitslag (exantheem), hypersensitiviteit/angioneurotisch oedeem: angioneurotisch oedeem van het gezicht, extremiteiten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld (zie rubriek 4.4).

Soms: diaforese, pruritus, urticaria, alopecia.

Zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, purpura, cutane lupus erythematosus, erythrodermie, pemphigus.

Er is een symptoomcomplex gemeld met enkele of alle van de volgende verschijnselen: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, positieve ANA (antinucleair antilichaam), verhoogde BSE (bezinkingssnelheid erythrocyten), eosinofilie en leukocytose. Ook kunnen er uitslag, lichtgevoeligheid of andere dermatologische manifestaties optreden.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Vaak: spierkramp[†].

Soms: artralgie*.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierdisfunctie, nierinsufficiëntie, proteïnurie.

Zelden: oligurie, interstitiële nefritis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Soms: impotentie.

Zelden: gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: asthenie.

Vaak: pijn op de borst, vermoeidheid.

Soms: malaise, koorts.

Onderzoeken:

Vaak: hyperkaliëmie, verhoging in het serumcreatinine.

Soms: verhoging in bloedureum, hyponatriëmie.

Zelden: verhogingen van de leverenzymen, verhogingen van serumbilirubine.

Deze bijwerkingen zijn alleen relevant bij een dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide zoals in Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20 mg/12,5 mg en bij een dosis van 25 mg.

† De frequentie “vaak” van spierkrampen heeft betrekking tot een dosis van 12,5 mg hydrochloorthiazide zoals in Enalapril/Hydrochloorthiazide Viatriis 20 mg/12,5 mg en bij een dosis van 25 mg. De frequentie van de bijwerking is soms bij een dosis van 6 mg hydrochloorthiazide.

Andere gemelde bijwerkingen gerelateerd aan hydrochloorthiazide

Infecties en parasitaire aandoeningen: sialoadenitis.

Benigne, maligne en niet-gespecificeerde neoplasmata (inclusief cysten en poliepen):

Niet bekend: Niet-melanome huidkanker (basaalcelcarcinoom en plaveiselcelcarcinoom). Op basis van beschikbare gegevens van epidemiologische onderzoeken werd een cumulatief dosisafhankelijk verband tussen HCTZ en NMSC waargenomen (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: glucosurie.

Zenuwstelselaandoeningen: licht gevoel in het hoofd.

Huid- en onderhuidaandoeningen: anafylaxie.

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. Beroepsbeoefenaars 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 specifieke informatie beschikbaar over de behandeling van een overdosering met enalaprilmaleaat/hydrochloorthiazide.

Behandeling

De behandeling is symptomatisch en ondersteunend. De behandeling met Enalaprilmaleaat/Hydrochloorthiazide Viatriis 20/12,5 mg dient te worden gestaakt en de patiënt moet nauwlettend worden geobserveerd. Tot de aanbevolen maatregelen behoren het opwekken van braken, toediening van actieve kool en toediening van een laxermiddel als de tabletten recent werden ingenomen, en correctie van dehydratie, verstoringen van het elektrolytenevenwicht en hypotensie dienen op de gebruikelijke wijze te worden behandeld.

Enalaprilmaleaat:

Symptomen

De opvallendste kenmerken van overdosering die tot op heden gemeld zijn, zijn sterke hypotensie die ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint, gelijktijdig met de blokkering van het angiotensinesysteem en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers kunnen onder meer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenevenwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpitations, bradycardie, duizeligheid, angst en hoest omvatten. Na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril zijn serumenalapriilaatspiegels waargenomen die

respectievelijk 100 en 200 keer hoger waren dan die welke normaal gesproken na therapeutische doses gezien worden.

Behandeling

De aanbevolen behandeling voor overdosering is een intraveneuze infusie van fysiologisch zout. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shockpositie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel kort tevoren is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (bijvoorbeeld braken, maagspoeling, toedienen van absorbens en natriumsulfaat). Enalaprilmaleaat kan door hemodialyse uit de bloedsomloop worden verwijderd (zie rubriek 4.4). Bij therapieresistente bradycardie is behandeling met een pacemaker aangewezen. De vitale functies, serumelektrolyten en creatinineconcentraties moeten continu worden gecontroleerd.

Hydrochloorthiazide:

Symptomen

De meest waargenomen objectieve en subjectieve symptomen zijn die ten gevolge van elektrolytendepletie (hypokaliëmie, hypochloremie, hyponatriëmie) en dehydratie ten gevolge van een excessieve diurese. Indien ook digitalis is gegeven, kan hypokaliëmie hartritmestoornissen accentueren.

Naast de verwachte diurese, kan overdosering van thiaziden wisselende gradaties van lethargie veroorzaken, die binnen enkele uren kunnen leiden tot coma, met minimale onderdrukking van ademhaling en hartfunctie en geen bewijs van veranderingen in serum elektrolyten en uitdroging. Het mechanisme van depressie van het CZS geïnduceerd door thiaziden is onbekend.

Maagirritatie, een toename van ureum in het bloed en veranderingen in serum elektrolyten zijn gemeld, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Vanuit een klinisch oogpunt, kunnen misselijkheid, braken, hypotensie, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwarring, polyurie of oligurie tot anurie (door hypovolemie) optreden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers en diuretica,

ATC-code: C09B A02

Werkingsmechanisme

GEASSOCIEERD MET ENALAPRIL

Enalaprilmaleaat is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Angiotensin convertend enzyme (ACE) is een peptidyl-dipeptidase die de omzetting katalyseert van angiotensine I tot de vasopressor angiotensine II. Na absorptie wordt enalapril gehydrolyseerd tot enalapriilaat, dat ACE remt. Remming van ACE resulteert in een verlaagd plasma angiotensine II, wat leidt tot verhoogde plasma renine activiteit (door de verwijdering van de negatieve terugkoppeling van renineafgifte) en een verminderde aldosteronsecretie.

ACE is identiek aan kininase II. Zo kan enalapril ook de afbraak van bradykinine, een potent vasodepressorpeptide blokkeren. De rol die dit speelt bij de therapeutische effecten van enalapril moet echter nog worden toegelicht.

GEASSOCIEERD MET HYDROCHLOORTHIAZIDE

Hydrochloorthiazide is een thiazide diureticum, dat als bloeddrukverlagend middel werkt door de vochtuitdrijving te remmen, waarbij de tubulaire reabsorptie van natrium in de corticale verdunning segment verhoogd wordt.

Het versterkt de uitscheiding van natrium en chloride en in mindere mate, de uitscheiding van kalium en magnesium, waardoor het de diurese verhoogt en het anti-hypertensieve effect heeft.

Kenmerken van de bloeddrukverlagende werking

GEASSOCIEERD MET ENALAPRIL

Hoewel het aangenomen mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt de primaire suppressie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem is, heeft enalapril zelfs een bloeddrukverlagende werking bij patiënten met lage renine-hypertensie.

Toediening van enalapril aan patiënten met hypertensie resulteert in een verlaging van de bloeddruk in zowel liggende als staande positie zonder een aanzienlijke verhoging van de hartfrequentie.

Symptomatische orthostatische hypotensie komt weinig voor. Bij sommige patiënten kan de ontwikkeling van een optimale bloeddrukverlaging enkele weken van behandeling nodig hebben. Plotselinge stopzetting van enalapril wordt niet geassocieerd met een snelle stijging van de bloeddruk.

Een effectieve remming van ACE-activiteit treedt meestal 2-4 uur na orale toediening van een individuele dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking begint meestal na een uur, met een piek in bloeddrukverlaging bereikt 4 tot 6 uur na toediening. De duur van het effect is dosis-gerelateerd. Echter, in de aanbevolen doseringen, de anti-hypertensieve en hemodynamische effecten houden gedurende ten minste 24 uur aan.

In hemodynamische onderzoeken bij patiënten met essentiële hypertensie ging bloeddrukverlaging gepaard met een vermindering van de perifere arteriële weerstand met een verhoging van het hartminuutvolume en weinig of geen verandering van de hartfrequentie. Na toediening van enalapril was er een toename van de doorbloeding van de nier; de glomerulaire filtratiesnelheid was onveranderd. Er waren geen aanwijzingen voor natrium- of waterretentie. Bij patiënten met lage voorbehandeling glomerulusfiltratiesnelheden nam de snelheid echter meestal toe.

In kortetermijn klinische studies bij diabetische en niet-diabetische patiënten met een nieraandoening, werd er een daling in albuminurie en urine-excretie van IgG en totaal eiwit in de urine waargenomen na de toediening van enalapril.

Als het gelijktijdig toegediend wordt met thiazidediuretica, is het bloeddrukverlagend effect van enalapril minstens additief. Enalapril kan de ontwikkeling van thiazide-geïnduceerde hypokaliëmie verminderen of voorkomen.

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.

GEASSOCIEERD MET HYDROCHLOORTHIAZIDE

De tijd tot begin van de diuretische activiteit is ongeveer 2 uur. De diuretische activiteit bereikt een piek na 4 uur en houdt aan van 6 tot 12 uur.

Boven een bepaalde dosis bereiken thiazidediuretica een plateau wat betreft het therapeutische effect terwijl de bijwerkingen meer worden. Wanneer de behandeling niet effectief is, is het verhogen van de dosis hoger dan aanbevolen doseringen niet zinvol en geeft het vaak aanleiding tot bijwerkingen.

GEASSOCIEERD MET DE COMBINATIE

In klinische studies verlaagde de gelijktijdige toediening van enalapril en hydrochloorthiazide de bloeddruk sterker dan de afzonderlijke bestanddelen.

De toediening van enalapril remt het renine-angiotensine-aldosteron systeem en heeft de neiging om het door hydrochloorthiazide geïnduceerde kaliumverlies te verlagen.

Combinatie van een ACE-remmer met een thiazide diureticum produceert een synergistisch effect en vermindert ook het risico op hypokaliëmie wat door het diureticum wordt veroorzaakt.

Klinische veiligheid en werkzaamheid

GEASSOCIEERD MET HYDROCHLOORTHIAZIDE

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 risico gestuurde 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

Gelijktijdige toediening van enalapril en hydrochloorthiazide in verschillende doseringen heeft weinig tot geen invloed op de biobeschikbaarheid van deze twee middelen.

GEASSOCIEERD MET ENALAPRIL

Absorptie

Oraal toegediende enalapril wordt snel geabsorbeerd, waarbij binnen een uur maximale serumconcentraties van enalapril worden bereikt. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal toegediende enalapril ongeveer 60%. De absorptie van oraal toegediende enalapril wordt niet beïnvloed door de aanwezigheid van voedsel in het maagdarmkanaal.

Distributie

Na absorptie wordt oraal toegediende enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden drie tot vier uur na een orale dosis van enalapril op. Na verschillende doses enalapril is de effectieve halfwaardetijd voor accumulatie 11 uur. Bij personen met een normale nierfunctie werden op de vierde dag na toediening van enalapril éénmaal daags, 'steady state' serumconcentraties van enalapriilaat bereikt.

Binnen de range van therapeutische relevante concentraties was de binding van enalapril aan humane plasmaeiwitten niet hoger dan 60%.

Lactatie

Na een enkele 20 mg dosis bij vijf vrouwen postpartum was de gemiddelde concentratiepiek van enalapril in de borstvoeding 1,7 µg/L (bereik 0,54 - 5,9 µg/L) na 4 tot 6 uur na inname. Het gemiddelde enalapriilaat piekniveau was 1,7 µg/l (tussen 1,2-2,3 µg/L); pieken traden op op verschillende momenten gedurende de periode van 24 uur. Met behulp van de piek-melk-level data, zou de geschatte maximale inname van een pasgeborene exclusief gevoed met borstvoeding ongeveer 0,16% van het gewicht van de moeder-aangepaste dosering zijn. Een vrouw die gedurende 11 maanden enalapril 10 mg per dag oraal gebruikte had 4 uur na de inname piek enalapril melk niveaus van 2 µg/L en piek enalapriilaat niveaus van 0,75 µg/L ongeveer 9 uur na inname. De totale hoeveelheid van enalapril en enalapriilaat gemeten in de melk gedurende de periode van 24 uur was 1,44 µg/L respectievelijk 0,63 µg/L melk. Enalapriilaat melkconcentratie was niet meer detecteerbaar (<0,2 µg/L) bij één moeder 4 uur na een enkele dosis van 5 mg enalapril, en bij twee moeder na een enkele dosis van 10 mg enalapril; enalaprilconcentraties werden niet bepaald.

Biotransformatie

Behalve de omzetting in enalapriilaat, is er geen bewijs voor een significant metabolisme van enalapril.

Eliminatie

Uitscheiding van enalapriilaat is voornamelijk via de nieren. De belangrijkste componenten in de urine zijn enalapriilaat (ongeveer 40% van de dosis) en intact enalapril (ongeveer 20%).

Nierfunctiestoornis

De blootstelling aan enalapril en enalapriilaat is verhoogd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de steady state AUC van enalapriilaat ongeveer twee keer hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie na toediening van 5 mg eenmaal daags. Bij ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≤ 30 ml/min) was de AUC ongeveer 8x verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengt en de tijd tot steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2 Dosering bij nierinsufficiëntie).

Enalapriilaat kan uit de algemene circulatie verwijderd worden door hemodialyse. De dialyseklaring is 62 ml/min.

GEASSOCIEERD MET HYDROCHLOORTHIAZIDE

Absorptie

Orale absorptie van hydrochloorthiazide is relatief snel.

De biologische beschikbaarheid van hydrochloorthiazide varieert tussen 60 en 80%. De tijd tot de maximale plasmaconcentratie (T_{max}) varieert tussen 1,5 en 5 uur, met een gemiddelde van ongeveer 4 uur.

Distributie

Eiwitbinding bedraagt ongeveer 40%.

De gemiddelde plasma halfwaardetijd bij nuchtere personen varieert van 5 tot 15 uur.

Eliminatie

Hydrochloorthiazide wordt snel door de nieren geëlimineerd en onveranderd (> 95%) uitgescheiden via de urine. Ten minste 61% van de orale dosis wordt onveranderd binnen 24 uur uitgescheiden.

Bij nier- en hartfunctiestoornissen, zoals bij ouderen, wordt de renale klaring van hydrochloorthiazide verminderd en is de eliminatiehalfwaardetijd toegenomen. Oudere proefpersonen tonen ook verhoogde piekplasmaconcentraties.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk dat enalapril geen effect heeft op de vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een studie waarin vrouwelijke ratten voorafgaand aan de paring en gedurende de dracht werden gedoseerd, werd er een verhoogde incidentie van sterfte bij de nakomelingen tijdens de lactatie waargenomen.

Van ACE-remmers, als klasse, is aangetoond dat het foetotoxisch (veroorzaken letsel en/of sterfte van de foetus) is indien toegediend in het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Gepregelatineerd zetmeel
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat
Natriumlaurylsulfaat
Lactose
Maleïnezuur
Ijzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorzichtige OPA/Aluminium/ PE/aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes met 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 en 100 tabletten.

Kalenderverpakkingen met 28 tabletten.

Geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 30 x 1 tabletten.

Doorzichtige PVC/Aclar/Aluminium blisterverpakkingen in kartonnen doosjes met 10, 14, 20, 28, 30, 60, 90 en 100 tabletten.

Kalenderverpakkingen met 28 tabletten.

Geperforeerde eenheidsdosis blisterverpakkingen van 30 x 1 tabletten.

Witte ondoorzichtige HDPE fles met witte ondoorzichtige polypropyleen (PP) schroefdop met aluminium inductieafdichting en een koker met droogmiddel met 500 tabletten.

Op basis van de behoefte in de markt, kan de HDPE flacon in een kartonnen doos worden geplaatst of worden verstrekt zonder een doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Registratiehouder:

Viatriis Ltd

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin, Ierland

Voor informatie en inlichtingen:

Mylan B.V.

Krijgsman 20

Amstelveen

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

RVG 111070

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2012.
Datum van laatste verlenging: 29 oktober 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5: 1 april 2024