


<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 1 van 20

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg, tabletten  
Enalaprilmaleaat Aurobindo 5 mg, tabletten  
Enalaprilmaleaat Aurobindo 10 mg, tabletten  
Enalaprilmaleaat Aurobindo 20 mg, tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg, tabletten

Elke tablet bevat 2.5 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 52,40 mg lactosemonohydraat.

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 5 mg, tabletten

Elke tablet bevat 5 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 49,90 mg lactosemonohydraat.

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 10 mg, tabletten

Elke tablet bevat 10 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 99,80 mg lactosemonohydraat.

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 20 mg, tabletten

Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 199,60 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 5 mm), vlakke ongecoate tabletten met afgeschuinde rand met de inscriptie "E 2.5" aan de ene zijde en vlak aan de andere zijde.


#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 5 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 5 mm), vlakke ongecoate tabletten met afgeschuinde rand met de inscriptie "E" en "5" gescheiden door een breukstreep aan de ene zijde, en vlak aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 10 mg, tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 6,5 mm), vlakke ongecoate tabletten met afgeschuinde rand met de inscriptie "1" en "0" gescheiden door een breukstreep aan de ene zijde, en "E" op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

#### Enalaprilmaleaat Aurobindo 20 mg, tabletten

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 2 van 20

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 8,5 mm), vlakke ongecoate tabletten met afgeschuinde rand met de inscriptie “2” en “0” gescheiden door een breukstreep aan de ene zijde, en “E” op de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van hypertensie
- Behandeling van symptomatisch hartfalen
- Preventie van symptomatisch hartfalen bij patiënten met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie (ejectiefraction  $\leq 35\%$ ) (Zie rubriek 5.1.)

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De absorptie van enalapril tabletten wordt niet door voedsel beïnvloed.

De dosering dient aangepast te worden op geleide van het profiel van de patiënt (zie rubriek 4.4) en aan de respons op de bloeddruk.

#### *Pediatrische patiënten*

Er is beperkte ervaring uit klinisch onderzoek met het gebruik van enalapril bij hypertensieve pediatrie patiënten (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

#### *Hypertensie*


De aanvangsdosering bedraagt 5 tot maximaal 20 mg, afhankelijk van de graad van de hypertensie en de toestand van de patiënt (zie onder). Enalapril wordt eenmaal daags toegediend. Bij lichte hypertensie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosering 5 tot 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijvoorbeeld renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een sterke bloeddrukverlaging optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosering van 5 mg of lager aanbevolen en de aanvang van de behandeling moet onder medische supervisie worden ingesteld.

Eerdere behandeling met hoge doses diuretica kan bij instelling van de behandeling met enalapril volumedepletie en een risico op hypotensie geven. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosering van 5 mg of lager aanbevolen. Waar mogelijk moet de behandeling met diuretica 2-3 dagen voor instelling van de behandeling met enalapril worden stopgezet. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden gecontroleerd.

De gebruikelijke onderhoudsdosering bedraagt 20 mg per dag. De maximale onderhoudsdosering is 40 mg per dag.

#### *Hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldisfunctie*

Bij de behandeling van symptomatisch hartfalen wordt enalapril samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of bètablokkers toegepast. De aanvangsdosering van enalapril bij patiënten

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 3 van 20

met symptomatisch hartfalen of asymptomatische linkerventrikeldisfunctie bedraagt 2,5 mg en dient onder nauwlettend medisch toezicht te worden toegediend om het initiële effect op de bloeddruk vast te stellen. In de afwezigheid van, of na effectieve behandeling van symptomatische hypotensie na instelling van behandeling met Enalapril voor hartfalen, moet de dosering geleidelijk worden opgehoogd tot de gebruikelijke onderhoudsdosering van 20 mg, als een enkele dosis of twee verdeelde doses, op geleide van de verdraagbaarheid van de patiënt. Aanbevolen wordt deze dosistitratie over een periode van 2 tot 4 weken uit te voeren. De maximale dosering is 40 mg per dag verdeeld over twee doses.

Tabel 1: Aanbevolen dosistitratie van enalapril bij patiënten met hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldisfunctie

<b>Week</b>	<b>Dosering mg/dag</b>
Week 1	<b>Dagen 1 tot 3:</b> 2,5 mg/ dag* in een enkele dosis <b>Dagen 4 tot 7:</b> 5 mg/ dag in twee verdeelde doses
Week 2	10 mg/dag in een enkele dosis of in twee verdeelde doses
Week 3 en 4	20 mg/dag in een enkele dosis of in twee verdeelde doses

\* Bijzondere voorzorgen moeten in acht worden genomen bij patiënten met nierinsufficiëntie of die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk en de nierfunctie dienen zowel voor als na het instellen van een behandeling met enalapril nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4), omdat hypotensie en (zeldzamer) een daaruit voortvloeiende nierfalen zijn gemeld. Bij patiënten die met diuretica worden behandeld, dient de dosering daarvan indien mogelijk voor het begin van de behandeling met enalapril te worden verlaagd. Het optreden van hypotensie na de aanvangsdosis enalapril houdt niet in dat de hypotensie tijdens chronische behandeling met enalapril zal terugkeren en sluit voortgezet gebruik van het middel niet uit. Het serumkalium en de nierfunctie dienen ook te worden gemonitord.


#### *Dosering bij nierinsufficiëntie*

Over het algemeen dienen de intervallen tussen de toedieningen van enalapril te worden verlengd en/of dient de dosering te worden verlaagd.

Tabel 2: Dosering bij nierinsufficiëntie

<b>Creatinineklaring (CrK) ml/min</b>	<b>Aanvangsdosering mg/dag</b>
30 < CrK < 80 ml/min.	5 - 10 mg
10 < CrK ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
CrK ≤ 10 ml/min.	2,5 mg op dialysedagen*

\* Zie rubriek 4.4. Enalaprielaat kan worden gedialyseerd. Op de niet-dialysedagen dient de dosering op de bloeddrukreactie te worden afgestemd.

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 4 van 20

### *Gebruik bij ouderen*

De dosering moet worden aangepast aan de nierfunctie van de oudere patiënt (zie rubriek 4.4).

### *Gebruik bij pediatrische patiënten*

Voor patiënten die tabletten kunnen doorslikken moet de dosering worden geïndividualiseerd op geleide van het patiëntprofiel en de respons op de bloeddruk. Bij patiënten van 20 tot < 50 kg is de aanbevolen aanvangsdosering 2,5 mg, bij patiënten  $\geq$  50 kg 5 mg. Enalapril wordt eenmaal daags gegeven. De dosering moet worden aangepast op geleide van de behoefte van de patiënt tot maximaal 20 mg/dag bij patiënten van 20 tot < 50 kg en 40 mg bij patiënten  $\geq$  50 kg (zie rubriek 4.4).

Enalapril wordt niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik.

## **4.3 Contra-indicaties**


- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Of overgevoeligheid voor een andere ACE-remmer
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem in verband met eerdere behandeling met een ACE-remmer
- Erfelijk of idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat Aurobindo met aliskiren-bevattende geneesmiddelen is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan. De behandeling met cilazapril 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**

### Symptomatische hypotensie

Bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie wordt symptomatische hypotensie zelden gezien. Bij hypertensiepatiënten die enalapril krijgen zal symptomatische hypotensie eerder optreden als er bij de patiënt sprake is van volumedepletie, bijvoorbeeld bij behandeling met diuretica, zoutarm dieet, dialyse, diarree of braken (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten met hartfalen, al of niet met bijbehorende nierinsufficiëntie, is symptomatische hypotensie waargenomen. In het bijzonder kan dit optreden bij patiënten met ernstigere vormen van hartfalen zoals kan blijken 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 moeten bij aanpassing van de dosering enalapril en/of het diureticum nauwlettend worden gevolgd. Soortgelijke overwegingen kunnen gelden voor patiënten met een ischemische hartziekte of cerebrovasculaire aandoening bij wie een excessieve bloeddrukdaling een myocardinfarct of cerebrovasculair accident tot gevolg zou kunnen hebben.

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

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 5 van 20

contra-indicatie voor verdere doses, die over het algemeen zonder problemen kunnen worden toegediend zodra de bloeddruk na volume-expansie is toegenomen.

Bij sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan met enalapril een additionele verlaging van de systemische bloeddruk optreden. Dit effect is te verwachten en vormt in de regel geen reden de behandeling te staken. Als de hypotensie symptomatisch wordt, kan een verlaging van de dosering en/of staken van de toediening van het diureticum en/of enalapril noodzakelijk zijn.

#### Aorta- of mitralisstenose/hypertrofische cardiomyopathie

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

#### Nierinsufficiëntie

In geval van nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 80 ml/min) moet de aanvangsdosering enalapril worden aangepast op basis van de creatinineklaring van de patiënt (zie rubriek 4.2) en dan op geleide van de reactie van de patiënt op de behandeling. Routinematige controle van het kalium en creatinine behoren tot de standaard medische praktijk voor deze patiënten.

In samenhang met enalapril is nierfalen gemeld, wat vooral is opgetreden bij patiënten met ernstig hartfalen of onderliggend nierlijden, waaronder nierarteriestenose. Indien direct onderkend en passend behandeld, is nierfalen in samenhang met behandeling met enalapril meestal reversibel.

Bij sommige hypertensiepatiënten zonder zichtbaar eerder bestaand nierlijden is bij gelijktijdige toediening van enalapril en een diureticum verhoging van het bloedureum en het creatinine opgetreden. Mogelijk moet de dosering van enalapril worden verlaagd en/of moet het diureticum worden stopgezet. Bij deze situatie dient men alert te zijn op de mogelijkheid van onderliggende nierarteriestenose (zie rubriek 4.4, "Renovasculaire hypertensie").

#### Renovasculaire hypertensie

Als patiënten met een bilaterale nierarteriestenose of stenose van de arterie naar een enig overgebleven functionerende nier met een ACE-remmer worden behandeld, is er een grotere kans op hypotensie en nierinsufficiëntie. De nierfunctie kan verminderen bij slechts geringe veranderingen van het serumcreatinine. Bij deze patiënten moet de behandeling onder zorgvuldige medische supervisie worden ingesteld met lage doses, voorzichtige titratie en monitoring 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.

#### 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 onder passende medische supervisie worden geplaatst.

#### Neutropenie/agranulocytose

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> <b>RVG 122189, 122192, 122193, 122194</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 6 van 20

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 eerder bestaande nierinsufficiëntie. 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.

#### 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 angiotensine-conversie-enzymremmer, waaronder enalapril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van enalapril onmiddellijk te worden gestaakt en dient de patiënt goed te worden gemonitord om te zorgen dat de symptomen geheel zijn verdwenen voordat de patiënt wordt ontslagen. Zelfs in die gevallen waarbij 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 met luchtwegchirurgie in de voorgeschiedenis. Als de tong, glottis of larynx erbij betrokken is, waardoor luchtwegobstructie kan ontstaan, dient onmiddellijk de aangewezen behandeling te worden ingesteld, wat kan bestaan uit toediening van een subcutane epinefrine-oplossing 1:1000 (0,3 tot 0,5 ml) en/of maatregelen om een open luchtweg te verzekeren.

Voor negroïde patiënten die ACE-remmers innemen, is gemeld dat zij een hoger risico op angio-oedeem hebben in vergelijking met niet-negroïde patiënten.

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 cilazapril worden gestart. Behandeling met cilazapril 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.


#### Anafylactoïde reacties tijdens hymenoptera-desensibilisatie

Het komt zelden voor dat patiënten die gedesensibiliseerd worden tegen hymenopteragif terwijl ze een ACE-remmer gebruiken een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor iedere desensibilisatie tijdelijk te stoppen.

#### Anafylactoïde 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 een levensbedreigende anafylactoïde reactie



<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 7 van 20

ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer kort voor elke aferese tijdelijk te stoppen.

#### Hemodialysepatiënten

Anafylactoïde reacties zijn ook beschreven bij patiënten die werden gedialyseerd met 'high flux'-membranen (bijvoorbeeld AN 69®) en tegelijk met een ACE-remmer werden behandeld. Bij deze patiënten moet het gebruik van een ander soort dialysemembraan of een andere klasse antihypertensivum worden overwogen.

#### Hypoglykemie

Diabetici die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline en bij wie behandeling met een ACE-remmer wordt ingesteld, moeten geïnstrueerd worden zorgvuldig op hypoglykemie te controleren, vooral tijdens de eerste maand van het gecombineerde gebruik (zie rubriek 4.5).

#### Hoesten

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

#### Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan of tijdens anesthesie met middelen die hypotensie veroorzaken, blokkeert enalapril de vorming van angiotensine II als gevolg van compensatoire reninesecretie.

Als zich hypotensie voordoet en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan deze worden gecorrigeerd door volumevergroting.

#### 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).


#### Lithium

De combinatie van lithium en enalapril wordt over het algemeen niet aanbevolen (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.

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 8 van 20

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

#### Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met de werkzaamheid en veiligheid van enalapril bij hypertensieve kinderen > 6 jaar, maar geen ervaring bij andere indicaties. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar voor kinderen ouder dan 2 maanden (zie ook rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2). Bij kinderen met andere indicaties dan hypertensie wordt enalapril niet aanbevolen.

Enalapril wordt niet aanbevolen bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

#### 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 angiotensine-conversie-enzymremmers blijkt enalapril de bloeddruk bij negroïde mensen minder effectief te verlagen dan bij niet-negroïden, mogelijk vanwege een hogere prevalentie van een lage reninestatus bij de negroïde hypertensieve populatie.

#### Lactose

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

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


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

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 of 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).

#### Kaliumsparende diuretica of kaliumsupplementen

Hoewel het serumkalium gewoonlijk binnen de normaalwaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met cilazapril 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 cilazapril 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 cilazapril en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Als gelijktijdig gebruik geïndiceerd is, moeten



<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 9 van 20

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

#### 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 rubriek 4.4). Het hypotensieve effect kan worden verminderd door stopzetting van het diureticum, verhoging van het volume of de zoutinname of door behandeling met een lage dosering enalapril in te stellen.

#### Andere antihypertensiva

Gelijktijdig gebruik van deze middelen kan het hypotensieve effect van enalapril 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 het serumlithium en de toxiciteit gemeld. Gelijktijdig gebruik van thiazidediuretica kan de lithiumspiegel verder verhogen en de kans op lithiumtoxiciteit met ACE-remmers verhogen. Gebruik van enalapril met lithium wordt niet aanbevolen, maar als de combinatie noodzakelijk blijkt te zijn, moet het serumlithium zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

#### Tricyclische antidepressiva/antipsychotica/anesthetica/narcotica

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

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

Niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers (COX-2-remmers) kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Daarom kan het antihypertensieve effect van angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers door NSAID's, waaronder selectieve COX-2-remmers, worden afgezwakt.


Gelijktijdige toediening van NSAID's (waaronder COX-2-remmers) en angiotensine II-receptorantagonisten of ACE-remmers hebben 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 treedt er acuut nierfalen op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen of patiënten met volumedepletie, waaronder zij die diuretica gebruiken). Daarom moet de combinatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig worden toegepast. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en het controleren van de nierfunctie bij het begin van het gelijktijdig gebruik en periodiek daarna, moet overwogen worden.

#### Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn onder meer roodheid van het gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die gelijktijdig met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een ACE-remmer, waaronder enalapril, worden behandeld.

#### 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).

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 10 van 20

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).

#### 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.

#### Nepilysine-remmers

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een nepilysine-remmer (bijvoorbeeld sacubitril, racecadotril) gebruiken, kunnen een hoger risico op angio-oedeem hebben (zie rubriek 4.4). Gelijktijdig gebruik van enalapril en sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat gelijktijdige remming van nepilysine en ACE het risico op angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis van een behandeling met enalapril. Een behandeling met enalapril mag niet worden geïnitieerd binnen 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan (zie rubrieken 4.3 en 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 bloedglucoseverlagende 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 nierinsufficiëntie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

#### Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

#### Acetylsalicylzuur, trombolitica en bètablokkers

Enalapril kan veilig gelijktijdig worden toegediend met acetylsalicylzuur (in cardiologische doses), trombolitica en bètablokkers.

#### Pediatische patiënten

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

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2307 Pag. 11 van 20

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 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.

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 rubriek 5.3). Maternale oligohydramnïe, hetgeen vermoedelijk wijst op een verminderde nierfunctie van de foetus, is gemeld en kan resulteren in 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 nauwlettend gecontroleerd te worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Borstvoeding

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

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


Bij het besturen van voertuigen of bedienen van machines moet er rekening mee worden gehouden dat er soms duizeligheid of vermoeidheid kan optreden.

#### **4.8 Bijwerkingen**


De volgende bijwerkingen zijn gemeld met enalapril tijdens klinische studies of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht:

**Tabel 3. Bijwerkingen met enalapril**


Systeem/orgaan-klasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1,000 tot <1/100)	Zelden (≥1/10,000, <1/1,000)	Zeer zelden (<1/10,000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>			anemie (waaronder aplastisch en hemolytisch)	neutropenie, verlaging hemoglobine, verlaging hematocriet,		

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten		
RVG 122189, 122192, 122193, 122194		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2307 Pag. 12 van 20

				trombocyto- penie, agranulo- cytose, beenmerg- suppressie, pancytopenie, lymfadeno- pathie, auto- immuunziekten		
<i>Endocriene aandoeningen</i>						syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>			Hypo- glykemie (zie rubriek 4.4)			
<i>Psychische stoornissen</i>		depressie	verwardheid, zenuwachtig- heid, insomnia	droomstoornis, slaap- stoornissen		
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	duizeligh eid	hoofdpijn, syncope, smaak- verandering	somnolentie, paresthesie, vertigo			
<i>Oog- aandoeningen</i>	wazig zien					
<i>Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen</i>			tinnitus			
<i>Hart- aandoeningen</i>		pijn op de borst, aritmie, angina pectoris, tachycardie	palpataties, myocard- infarct of cerebro- vasculair accident*, mogelijk als gevolg van buitensporige hypotensie bij patiënten met een hoger risico (zie rubriek 4.4)			
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>		hypotensie (waaronder orthostatische hypotensie)	overmatig blozen, orthostatische hypotensie	fenomeen van Raynaud		
<i>Ademhalings- stelsel- borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>	hoesten	dyspneu	rinorroe, keelpijn en heesheid, broncho- spasme/ astma	longinfiltraten, rhinitis, allergische alveolitis/ eosinofiele pneumonie		

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten		
RVG 122189, 122192, 122193, 122194		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2307 Pag. 13 van 20

<i>Maag- darmstelselaandoeningen</i>	misselijkheid	diarree, buikpijn	ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, constipatie, anorexie, maagirritaties, droge mond, ulcus ventriculi	stomatitis/ aften, glossitis	intestinaal angio- oedeem	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>				leverfalen, hepatitis - hetzij hepatocellulair of cholestatisch, hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)		
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		huiduitslag, overgevoelig- heid/ angio- neurotisch oedeem: angio- neurotisch oedeem van gezicht, extremiteten, lippen, tong, glottis en/of larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)	diaforese, pruritus, urticaria, alopecia	erythema multiforme, Stevens- Johnson- syndroom, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie		Er is een symptoomcomplex gemeld dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/arthritis, positieve ANA, verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie en leukocytose. Ook kunnen er huiduitslag, fotosensitiviteit of andere dermatologische uitingen optreden.
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>			spierkramp			
<i>Nier- en urine- aandoeningen</i>			nierdisfunctie, nierfalen, proteïnurie	oligurie		
<i>Voortplantings- stelsel- en borst- aandoeningen</i>			impotentie	gynaecomastie		

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2307 Pag. 14 van 20

<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	asthenie	vermoeidheid	malaise, koorts			
<i>Onderzoeken</i>		hyperkaliëmie, verhoging van het serum-creatinine	verhoging van het bloedureum, hyponatriëmie	verhogingen van de leverenzymen, verhogingen van het serum-bilirubine		

\* Incidentie vergelijkbaar met die in de groepen met placebo en actieve controle in klinisch onderzoek.

#### 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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

De gegevens over overdosering bij mensen zijn beperkt. Het opvallendste verschijnsel van overdosering dat tot dusverre is gemeld, is duidelijke hypotensie, die in samenhang met de blokkade van het renine-angiotensinesysteem ongeveer zes uur na inname van de tabletten begint, en stupor. Symptomen in samenhang met een overdosering van ACE-remmers zijn onder meer circulatoire shock, verstoring van het elektrolytenevenwicht, nierfalen, hyperventilatie, tachycardie, palpities, bradycardie, duizeligheid, angst en hoesten. Na inname van respectievelijk 300 en 440 mg enalapril zijn serumenalapriilaatconcentraties waargenomen die 100 en 200 keer zo hoog waren als die welke normaal na therapeutische doses worden gezien.

De voor overdosering aanbevolen behandeling is een intraveneus infuus met een fysiologische zoutoplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan ook 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 absorbers, en natriumsulfaat). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie 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.


## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: angiotensine-conversie-enzymremmers, ATC Code: C09A A02

Enalapril (enalaprilmaleaat) is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensine-conversie-enzym (ACE) is een peptidyl-dipeptidase, die de omzetting van angiotensine I in de vasopressor angiotensine II katalyseert. Na absorptie wordt enalapril tot enalapriilaat gehydrolyseerd, dat het ACE remt. Het gevolg van de remming van het ACE is een vermindering van angiotensine II in het plasma, wat leidt tot een verhoogde plasmarenine-



<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 15 van 20

activiteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

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

#### Werkingsmechanisme

Hoewel men meent dat het mechanisme waardoor enalapril de bloeddruk verlaagt primair de onderdrukking is van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem, kan enalapril ook bij hypertensiepatiënten met een laag reninegehalte bloeddrukverlagend werken.

#### Farmacodynamische effecten

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

Symptomatische orthostatische hypotensie komt weinig voor. Bij sommige patiënten kan het verscheidene behandelingsweken vergen voordat een optimale bloeddrukverlaging wordt verkregen. Abrupt stopzetten van de toediening van enalapril is niet met een snelle stijging van de bloeddruk gepaard gegaan.


Een effectieve remming van de activiteit van ACE treedt in de regel 2 tot 4 uur na orale toediening van een individuele dosis enalapril op. De bloeddrukverlagende werking begint meestal na een uur, waarbij de bereikte bloeddrukverlaging 4 tot 6 uur na toediening maximaal is. De werkingsduur is afhankelijk van de dosering. In de aanbevolen doses blijken de antihypertensieve en hemodynamische effecten echter minstens 24 uur aan te houden.

In hemodynamisch onderzoek bij patiënten met essentiële hypertensie ging de 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 verhoging van de nierdoorbloeding; de glomerulaire filtratiesnelheid veranderde niet. Er waren geen aanwijzingen voor natrium- of waterretentie. Maar bij patiënten met een voor de behandeling bestaande lage glomerulaire filtratiesnelheid nam de snelheid meestal toe.

Tijdens kortdurende klinische onderzoeken bij diabeten en niet-diabeten met een nieraandoening werden na toediening van enalapril verminderingen gezien van de albuminurie en uitscheiding van IgG met de urine en de uitscheiding van het totale eiwit in de urine.

Bij toediening samen met thiazidediuretica is de bloeddrukverlagende werking van enalapril ten minste additief. Enalapril kan het ontstaan van hypokaliëmie ten gevolge van thiaziden verminderen of voorkomen.

Bij patiënten met hartfalen die met digitalis en diuretica worden behandeld, geeft de therapie met enalapriltabletten of -injectie een vermindering van perifere weerstand en bloeddruk. Er was een toename van het hartminuutvolume, terwijl de hartfrequentie (die bij patiënten met hartfalen meestal verhoogd is) afnam. Er was ook vermindering van de pulmonale capillaire wiggendruk. Een verbetering werd gezien van de inspanningstolerantie en de ernst van het hartfalen, als vastgesteld aan de hand van criteria van de New York Heart Association (NYHA). Deze effecten hielden tijdens chronische behandeling aan.

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 16 van 20

Bij patiënten met licht tot matig hartfalen vertraagde enalapril progressieve hartdilataties/vergroting en falen, wat blijkt uit een verminderd einddiastolisch en systolisch volume van de linkerventrikel en een verbeterde ejectiefraction.

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

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.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (SOLVD Prevention trial) werd een populatie met asymptomatische linkerventrikeldisfunctie (LVEF < 35 %) bestudeerd. 4228 patiënten werden gerandomiseerd om placebo (n = 2117) of enalapril (n = 2111) te gebruiken. 818 patiënten in de placebogroep hadden hartfalen of overleden (38,6 %) tegen 630 in de enalaprilgroep (29,8 %) (risicoreductie 29 %; 95 % BI, 21–36 %; p < 0,001). 518 patiënten in de placebogroep (24,5 %) en 434 in de enalaprilgroep (20,6 %) overleden of werden in het ziekenhuis opgenomen wegens nieuw of verergerd hartfalen (risicoreductie 20 %; 95 % BI, 9–30 %; p < 0,001).

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek (SOLVD Treatment trial) werd een populatie met symptomatisch congestief hartfalen wegens systolische disfunctie (ejectiefraction < 35 %) bestudeerd. 2569 patiënten die een conventionele behandeling voor hartfalen kregen, werden gerandomiseerd om placebo (n = 1284) of enalapril (n = 1285) te gebruiken. In de placebogroep waren er 510 sterfgevallen (39,7 %) tegen 452 in de enalaprilgroep (35,2 %) (risicoreductie 16 %; 95 % BI, 5–26 %; p = 0,0036). Er waren in de placebogroep 461 cardiovasculaire sterfgevallen tegen 399 in de enalaprilgroep (risicoreductie 18 %, 95 % BI, 6–28 %;

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 17 van 20

$p < 0,002$ ), vooral als gevolg van een verlaging van het aantal sterfgevallen door progressief hartfalen (251 in de placebogroep tegen 209 in de enalaprilgroep, risicoreductie 22 %, 95 % BI, 6–35 %). Minder patiënten overleden of werden in het ziekenhuis opgenomen wegens verergerd hartfalen (736 in de placebogroep en 613 in de enalaprilgroep; risicoreductie 26 %; 95 % BI, 18–34 %;  $p < 0,0001$ ). In zijn algemeenheid verminderde enalapril in de SOLVD-studie bij patiënten met linkerventrikeldisfunctie het risico op myocardinfarct met 23 % (95 % BI, 11–34 %;  $p < 0,001$ ) en verminderde het de kans op ziekenhuisopname wegens instabiele angina pectoris met 20 % (95 % BI, 9–29 %;  $p < 0,001$ ).

### Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik van enalapril bij hypertensieve kinderen > 6 jaar. In een klinisch onderzoek bij 110 hypertensieve kinderen in de leeftijd van 6 tot 16 jaar met een lichaamsgewicht  $\geq 20$  kg en een glomerulaire filtratiesnelheid  $> 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kregen patiënten die  $< 50$  kg wogen 0,625 mg, 2,5 mg of 20 mg enalapril per dag en patiënten die  $\geq 50$  kg wogen 1,25 mg, 5 mg of 40 mg enalapril per dag. Eenmaaldaagse toediening van enalapril verlaagde de dalwaarde van de bloeddruk op dosisafhankelijke wijze. De dosisafhankelijke bloeddrukverlagende werkzaamheid van enalapril was in alle subgroepen (leeftijd, Tanner-stadium, geslacht, etniciteit) consistent. De laagst onderzochte doses, 0,625 mg en 1,25 mg, overeenkomend met gemiddeld 0,02 mg/kg eenmaal daags, leken echter geen consistent antihypertensief effect te geven. De maximale onderzochte dosis was 0,58 mg/kg (tot 40 mg) eenmaal daags. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen is niet anders dan dat welke bij volwassen patiënten wordt gezien.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Oraal enalapril wordt snel geabsorbeerd waarbij binnen één uur maximale serumconcentraties van enalapril optreden. Uitgaande van de in de urine teruggevonden hoeveelheden is de absorptie van oraal enalapril ongeveer 60 %. De absorptie van oraal enalapril wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maagarmkanaal.

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden ongeveer 4 uur na een orale dosis van een enalapriltablet op. Voor accumulatie na herhaalde orale doses enalapril is de effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat 11 uur. Bij patiënten met een normale nierfunctie werd de steady state voor enalapriilaatserumconcentraties na 4 dagen behandeling bereikt.

### Distributie

Binnen het bereik van therapeutisch relevante concentraties is de binding van enalapriilaat aan menselijke plasma-eiwitten niet hoger dan 60 %.


### Biotransformatie

Behalve de omzetting in enalapriilaat zijn er geen aanwijzingen dat enalapril in belangrijke mate wordt gemetaboliseerd.

### Eliminatie

De uitscheiding van enalapriilaat is voornamelijk renaal. De belangrijkste componenten in de urine zijn enalapriilaat, wat ongeveer 40 % van de dosis vertegenwoordigt en intact enalapril (ongeveer 20 %).

### Nierinsufficiëntie

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 18 van 20

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 40-60 ml/min) was de AUC van enalapriilaat in de steady state na toediening van 5 mg eenmaal daags ongeveer twee keer zo hoog als bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring  $\leq$  30 ml/min) was de AUC ongeveer acht keer verhoogd. De effectieve halfwaardetijd van enalapriilaat na herhaalde doses enalaprilmaleaat is bij deze mate van nierinsufficiëntie verlengd en de tijd tot de steady state is vertraagd (zie rubriek 4.2). Enalapriilaat kan door hemodialyse uit de algemene circulatie worden verwijderd. De dialyseklaring is 62 ml/min.

#### Kinderen en adolescenten

Er is een farmacokinetisch onderzoek met herhaalde doses verricht bij 40 hypertensieve jongens en meisjes in de leeftijd van 2 maanden tot en met 16 jaar na dagelijkse orale toediening van 0,07 tot 0,14 mg/kg enalaprilmaleaat. Er waren in vergelijking met de bekende gegevens bij volwassenen geen belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van enalapriilaat bij kinderen. De gegevens wijzen op een verhoging van de AUC (genormaliseerd voor dosis per lichaamsgewicht) met toenemende leeftijd; een verhoging in AUC wordt echter niet waargenomen als de gegevens worden genormaliseerd voor lichaamsoppervlak. Bij de steady state was de gemiddelde effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapriilaat 14 uur.

#### Borstvoeding

Na een enkelvoudige orale dosis van 20 mg die vijf vrouwen postpartum kregen, lag de hoogste melkconcentratie van enalapril gemiddeld op 1,7  $\mu$ g/l (range tussen 0,54 en 5,9  $\mu$ g/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. De hoogste melkconcentratie van enalapriilaat lag gemiddeld op 1,7  $\mu$ g/l (range tussen 1,2 en 2,3  $\mu$ g/l); de hoogste concentraties traden op verschillende momenten op in een tijdsperiode van 24 uur. Op basis van de gegevens over de hoogste melkconcentraties is de geschatte maximale inname van een pasgeborene bij enkel borstvoeding ongeveer 0,16 % van de gewichtsgecorrigeerde dosis van de moeder.


Een vrouw die al 11 maanden lang dagelijks 10 mg oraal enalapril nam, had 4 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalapriilaat van 2  $\mu$ g/l en ongeveer 9 uur na de dosis een hoogste melkconcentratie van enalapriilaat van 0,75  $\mu$ g/l. De totale hoeveelheden enalapril en enalapriilaat die gedurende 24 uur in de melk werden gemeten, waren respectievelijk 1,44  $\mu$ g/l en 0,63  $\mu$ g/l.

Vier uur na een enkelvoudige dosis enalapril van 5 mg bij één moeder en 10 mg bij twee moeders was de melkconcentratie van enalapriilaat niet waarneembaar ( $<$  0,2  $\mu$ g/l); enalaprilconcentraties zijn niet bepaald.

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

Uit het preklinisch onderzoek blijkt geen specifiek gevaar voor mensen, vastgesteld in conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosestoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit maakt aannemelijk dat enalapril geen effect heeft op de vruchtbaarheid en voortplanting bij ratten en niet teratogeen is. In een onderzoek waarin wijfjesratten voor de paring en gedurende de dracht enalapril kregen, werd een verhoogde incidentie van sterfte van de nakomelingen tijdens de lactatie gezien. De stof blijkt de placenta te passeren en wordt in de moedermelk uitgescheiden. Angiotensine-conversie-enzymremmers blijken als klasse foetotoxisch te zijn (veroorzaken letsels en/of sterfte bij de foetus) als deze in het tweede of derde trimester worden toegediend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 19 van 20

### **6.1 Lijst van hulpstoffen:**

Lactosemonohydraat  
Gepregelatineerd zetmeel (Maiszetmeel)  
Glyceroldistearaat (Type-I)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

2.5 mg: 2 jaar.  
5 mg, 10 mg, 20 mg: 3 jaar

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

Bewaren beneden 30°C.

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

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg, 5 mg, 10 mg en 20 mg tabletten zijn beschikbaar in drievoudige gelamineerde koudvorm (Alu - Alu) en doorzichtige PVC - aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakkingen:

2,5 mg: 30, 50, 90 & 100 tabletten  
5 mg: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 84, 90 & 100 tabletten  
10 mg: 28, 30, 50, 56, 90 & 100 tabletten  
20 mg: 14, 28, 30, 50, 56, 84, 90 & 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgen voor verwijderen**


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

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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

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

Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg, tabletten: RVG 122189  
Enalaprilmaleaat Aurobindo 5 mg, tabletten: RVG 122192  
Enalaprilmaleaat Aurobindo 10 mg, tabletten: RVG 122193  
Enalaprilmaleaat Aurobindo 20 mg, tabletten: RVG 122194

<b>Enalaprilmaleaat Aurobindo 2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg, tabletten</b> RVG 122189, 122192, 122193, 122194	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 20 van 20

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2018  
Datum van laatste verlenging: 19 september 2023

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 20 juli 2023