

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enalaprilmaleaat Accord 5 mg tabletten
Enalaprilmaleaat Accord 10 mg tabletten
Enalaprilmaleaat Accord 20 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg enalaprilmaleaat
Elke tablet bevat 10 mg enalaprilmaleaat
Elke tablet bevat 20 mg enalaprilmaleaat

Hulpstof met bekend effect

Enalaprilmaleaat Accord 5 mg tabletten
Dit geneesmiddel bevat 59,77 - 63,04 mg lactosemonohydraat per tablet.

Enalaprilmaleaat Accord 10 mg tabletten
Dit geneesmiddel bevat 57,35 - 60,49 mg lactosemonohydraat per tablet.

Enalaprilmaleaat Accord 20 mg tabletten
Dit geneesmiddel bevat 114,70 - 120,98 mg lactosemonohydraat per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Enalaprilmaleaat Accord 5 mg tabletten
Witte tot gebroken witte, driehoekige (diameter 6,50 mm), biconvexe, niet-gecoate tabletten met "IS2" aan de ene kant en met een **breukstreep** aan de andere kant.

Enalaprilmaleaat Accord 10 mg tabletten
Lichtroze tot roze, driehoekige (diameter 6,50 mm), biconvexe, niet-gecoate tabletten met gespikkeld aanzicht, met "IS3" aan de ene kant en met een **breukstreep** aan de andere kant.

Enalaprilmaleaat Accord 20 mg tabletten
Lichtroze tot roze, driehoekige (diameter 8,80 mm), biconvexe, niet-gecoate tabletten met gespikkeld aanzicht, met "IS5" aan de ene kant en met een **breukstreep** aan de andere kant.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hypertensie
Behandeling van symptomatisch hartfalen
Preventie van symptomatisch hartfalen bij patiënten met asymptomatische linkerventrikeldysfunctie (ejectiefractie $\leq 35\%$)

(zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Hypertensie

De aanvangsdosis bedraagt 5 tot maximaal 20 mg, afhankelijk van de graad van de hypertensie en de conditie van de patiënt (zie onder). Enalaprilmaleaat Accord wordt eenmaal daags toegediend. Bij milde hypertensie bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 5 tot 10 mg. Bij patiënten met een sterk geactiveerd renine-angiotensine-aldosteronsysteem (bijv. renovasculaire hypertensie, zout- en/of volumedepletie, hartdecompensatie of ernstige hypertensie) kan na de eerste dosis een sterke bloeddrukverlaging optreden. Bij dergelijke patiënten wordt een aanvangsdosis 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 aanvangsdosis van 5 mg of lager aanbevolen. Waar mogelijk moet de behandeling met diuretica 2-3 dagen voor instelling van de behandeling met Enalaprilmaleaat Accord worden stopgezet. De nierfunctie en het serumkalium moeten worden opgevolgd.

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

Hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldysfunctie

Bij de behandeling van symptomatisch hartfalen wordt Enalaprilmaleaat Accord samen met diuretica en waar aangewezen met digitalis of bètablokkers toegepast. De aanvangsdosis van Enalaprilmaleaat Accord bij patiënten met symptomatisch hartfalen of asymptomatische linkerventrikeldysfunctie 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 Enalaprilmaleaat Accord voor hartfalen, moet de dosis geleidelijk worden opgehoogd tot de gebruikelijke onderhoudsdosis van 20 mg, als een enkele of twee verdeelde doses, op geleide van de verdraagbaarheid. 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 Enalaprilmaleaat Accord bij patiënten met hartfalen/asymptomatische linkerventrikeldysfunctie

Week	Dosis mg/dag
Week 1	Dag 1 tot 3: 2,5 mg/dag* in een enkele dosis Dag 4 tot 7: 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 voorzorgsmaatregelen moeten in acht worden genomen bij patiënten met een verstoorde nierfunctie of die diuretica gebruiken (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk en de nierfunctie dienen zowel voor als na het instellen van een behandeling met Enalaprilmaleaat Accord nauwlettend te worden gecontroleerd (zie rubriek 4.4), omdat hypotensie en (zeldzamer) een daaruit voortvloeiende nierinsufficiëntie zijn gemeld. Bij patiënten die met diuretica worden behandeld, dient de dosering daarvan zo mogelijk voor het begin van de behandeling met Enalaprilmaleaat Accord te worden verlaagd. Het optreden van hypotensie na de aanvangsdosis van

Enalaprilmaleaat Accord houdt niet in dat de hypotensie tijdens chronische behandeling met Enalaprilmaleaat Accord zal terugkeren en sluit voortgezet gebruik van het geneesmiddel niet uit. Het serumkalium en de nierfunctie dienen ook te worden opgevolgd.

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

Creatinineklaring (CrCL) ml/min	Aanvangsdosis mg/dag
30 < CrCL < 80 ml/min.	5 - 10 mg
10 < CrCL ≤ 30 ml/min.	2,5 mg
CrCL ≤ 10 ml/min.	2,5 mg op dialysedagen*

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

Gebruik bij ouderen

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

Pediatrie patiënten

Er is beperkte ervaring met klinische onderzoeken met het gebruik van Enalaprilmaleaat Accord bij hypertensieve pediatrie patiënten (zie rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2).

Voor patiënten die tabletten kunnen doorslikken, moet de dosis worden geïndividualiseerd op geleide van het patiëntprofiel en de respons op de bloeddruk.

Bij patiënten van 20 tot < 50 kg is de aanbevolen aanvangsdosis 2,5 mg en bij patiënten ≥ 50 kg 5 mg. Enalaprilmaleaat Accord wordt eenmaal daags toegediend. De dosering moet worden aangepast op geleide van de behoefte van de patiënt tot maximaal 20 mg/dag bij patiënten 20 tot < 50 kg en 40 mg bij patiënten ≥ 50 kg (zie rubriek 4.4).

Enalaprilmaleaat Accord wordt niet aanbevolen voor gebruik bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De absorptie van Enalaprilmaleaat Accord wordt niet door voedsel beïnvloed.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of 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 rubriek 4.4 en 4.6).
- Het gelijktijdig gebruik van Enalaprilmaleaat Accord met aliskiren-bevattende producten is gecontra-indiceerd bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan vanwege een verhoogd risico van angio-oedeem. Enalaprilmaleaat Accord mag niet eerder dan 36 uur na het overschakelen naar of van sacubitril/valsartan, een neprilysineremmer, worden gestart. (zie rubrieken 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 Enalaprilmaleaat Accord 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 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 verstoorde nierfunctie.

Bij deze patiënten moet de behandeling onder medisch toezicht worden ingesteld en de patiënten moeten bij aanpassing van de dosis Enalaprilmaleaat Accord 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 wordt een normale zoutoplossing via intraveneus infuus 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 sommige patiënten met hartfalen die een normale of lage bloeddruk hebben, kan met Enalaprilmaleaat Accord een bijkomende 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 Enalaprilmaleaat Accord noodzakelijk zijn.

Aorta- of mitralisstenose/Hypertrofische cardiomyopathie

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

Verstoorde nierfunctie

In geval van een verstoorde nierfunctie (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 de kalium- en creatininewaarden 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 omkeerbaar.

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 verhoogde 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 controle van de nierfunctie.

Niertransplantatie

Er is geen ervaring met de toediening van Enalaprilmaleaat Accord aan patiënten bij wie onlangs een niertransplantatie is verricht. Behandeling met Enalaprilmaleaat Accord 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) de 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

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 procaïnamide, 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.

Overgevoeligheid/angio-oedeem

Angioneurotisch oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld bij patiënten die werden behandeld met een angiotensine-converterend enzym-remmer, waaronder Enalaprilmaleaat Accord. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen dient de toediening van Enalaprilmaleaat Accord onmiddellijk 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 als alleen de tong gezwollen is en als er geen respiratoire distress is, moeten de patiënten misschien lang worden geobserveerd omdat een behandeling met antihistaminica en corticosteroiden mogelijk niet volstaat.

Zeer zelden werden fatale gevallen gemeld door angio-oedeem met oedeem van de larynx en de tong. Patiënten bij wie de tong, de glottis of de larynx zijn aangetast, zullen waarschijnlijk een luchtwegobstructie ontwikkelen, vooral patiënten met een voorgeschiedenis van chirurgie van de luchtwegen. Als de tong, de glottis of de larynx zijn aangetast waarbij er waarschijnlijk luchtwegobstructie zal optreden, moet meteen een geschikte behandeling worden toegediend. Die kan bestaan uit subcutane toediening van een epifrineoplossing 1/1.000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of maatregelen om de luchtwegen open te houden.

De incidentie van angio-oedeem is hoger bij patiënten met een donkere huidskleur die ACE-remmers krijgen, dan bij blanke patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem zonder een verband met behandeling met een ACE-remmer hebben mogelijk een grotere kans op angio-oedeem als zij een ACE-remmer krijgen (zie ook rubriek 4.3).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met een mTOR (mammalian target of rapamycin)-remmer (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) kan een verhoogd risico geven op angio-oedeem.

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een neprilysineremmer (bijv. sacubitril, racecadotril) krijgen, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (zie rubriek 4.5). De combinatie van enalapril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd als gevolg van het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis enalapril worden gestart. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt stopgezet, mag de behandeling met enalapril niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Anafylactoïde reacties tijdens hymenoptera desensibilisatie

Het komt zelden voor dat patiënten die gedesensibiliseerd worden tegen hymenoptera gif terwijl ze een ACE-remmer gebruiken een levensbedreigende anafylactoïde reactie ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer 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 ontwikkelen. Deze reacties kunnen worden vermeden door het gebruik van de ACE-remmer voor elke afereze 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

Diabetespatiënten die worden behandeld met orale antidiabetica of insuline en bij wie een ACE-remmer wordt gestart, moeten zichzelf goed controleren op hypoglykemie, vooral tijdens de eerste maand van gecombineerd gebruik (zie rubriek 4.5).

Hoest

Hoest is gemeld in samenhang met het gebruik van ACE-remmers. 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 hoesten te worden meegenomen.

Operatie/narcose

Bij patiënten die een grote operatie ondergaan, of tijdens een narcose met middelen die hypotensie veroorzaken, blokkeert enalapril de vorming van angiotensine II na een compensatoire reninesecretie. Als zich hypotensie voordoet en deze aan dit mechanisme wordt toegeschreven, kan ze worden gecorrigeerd door volumevergroting.

Hyperkaliëmie

Bij patiënten die met ACE-remmers zijn behandeld, waaronder enalapril, zijn verhogingen van het serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie zijn nierinsufficiëntie, achteruitgang van de nierfunctie, een leeftijd van meer dan 70 jaar, diabetes mellitus, intercurrerende problemen, vooral uitdroging, acute hartdecompensatie, metabole acidose en bij gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren en amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of andere geneesmiddelen die het serumkalium verhogen (bijv. heparine, trimethoprimhoudende producten zoals cotrimoxazol). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers, of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen vooral bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, kan leiden tot een significante stijging van het serumkalium. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms fatale ritmestoornissen veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten deze voorzichtig worden gebruikt met frequente controle van het serumkalium (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 een 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.

Pediatrische patiënten

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

Enalaprilmaleaat Accord wordt niet aanbevolen bij neonaten en bij kinderen met een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m², omdat er geen gegevens beschikbaar zijn (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap

ACE-remmers mogen niet worden gestart tijdens de zwangerschap. Tenzij voortzetting van een ACE-remmer essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is. Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Etnische verschillen

Zoals andere remmers van het angiotensine-converterend enzym lijkt enalapril de bloeddruk minder goed te verlagen bij negroïde mensen dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk gezien een hogere prevalentie van lage reninetoestand bij de negroïde populatie met hypertensie.

Hulpstoffen

De tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame hereditaire problemen van galactose-intolerantie, volledige lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

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

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, kaliumsupplementen of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen

ACE-remmers zwakken het door diuretica geïnduceerde kaliumverlies af. Kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers of andere geneesmiddelen die het serumkalium kunnen verhogen (bijv. heparine, trimethopriemhoudende producten zoals cotrimoxazol) kunnen een significante verhoging van het serumkalium veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van enalapril en een van de bovengenoemde middelen noodzakelijk wordt geacht, moeten deze voorzichtig worden gebruikt met frequente controle van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

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 dosis 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 gecontroleerd (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-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve cyclooxygenase-2 (COX-2) remmers

Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder selectieve cyclooxygenase-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 (met inbegrip van 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 acute nierfunctiestoornis op, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals ouderen en patiënten met volumedepletie, met inbegrip van patiënten die worden behandeld met diuretica). Daarom moet de combinatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie voorzichtig worden toegepast. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen en de nierfunctie moet worden gecontroleerd na het starten van een gelijktijdige behandeling en periodiek daarna.

Goud

Nitritoïde reacties (symptomen zijn blozen van het gelaat, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en een gelijktijdige behandeling met een ACE-remmer waaronder enalapril.

Zoogdierdoelwit van rapamycine (mTOR)-remmers

Patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een mTOR-remmer (bijv. temsirolimus, sirolimus, everolimus), kunnen verhoogd risico hebben op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Nepriylsineremmers

Patiënten die gelijktijdig een ACE-remmer en een nepriylsineremmer (bijv. sacubitril, racecadotril) krijgen, kunnen een verhoogd risico hebben op angio-oedeem (zie rubriek 4.4). Het gelijktijdige gebruik van enalapril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd, aangezien de gelijktijdige inhibitie van nepriylsine en ACE het risico van angio-oedeem kan verhogen. Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis enalapril worden gestart. Enalaprilmaleaat Accord mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart. (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Sympathicomimetica

Sympathicomimetica kunnen het antihypertensieve effect van ACE-remmers afzwakken.

Antidiabetica

Epidemiologisch onderzoek heeft er op gewezen dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetische geneesmiddelen (insulines, orale hypoglycemia) 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 4.4 en rubriek 4.8).

Alcohol

Alcohol versterkt het hypotensieve effect van ACE-remmers.

Acetylsalicylzuur, trombolitica en β -blokkers

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

ACE-remmers:

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en het 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 teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Echter kan een lichte toename van het risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij voortzetting van een ACE-remmer essentieel wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen, worden overgeschakeld op alternatieve bloeddrukverlagende behandelingen waarvan het veiligheidsprofiel bij gebruik tijdens de zwangerschap bewezen is.

Als een zwangerschap wordt gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en moet indien nodig een alternatieve behandeling worden gestart.

Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en het derde trimester veroorzaakt humane foetotoxiciteit (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, tragere verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3). Oligohydramnion bij de moeder, waarschijnlijk een teken van een verminderde nierfunctie bij de foetus, is voorgekomen en kan leiden tot contracturen in de ledematen, craniofaciale misvormingen en hypoplastische longontwikkeling.

In geval van blootstelling aan ACE-remmers vanaf het tweede trimester van de zwangerschap wordt een echografische controle van de nierfunctie en de schedel aanbevolen.

Zuigelingen van wie de moeders ACE-remmers hebben ingenomen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op hypotensie (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Borstvoeding

Bepaalde farmacokinetische data tonen zeer lage concentraties aan in moedermelk (zie rubriek 5.2). Alhoewel deze concentraties klinische irrelevant lijken te zijn, wordt het gebruik van Enalaprilmaleaat Accord tijdens borstvoeding niet aanbevolen bij prematuren en gedurende de eerste weken na de bevalling, omwille van het hypothetische risico op cardiovasculaire en renale effecten en omwille van het gebrek aan voldoende klinische ervaring. In geval van een oudere baby, kan het gebruik van Enalaprilmaleaat Accord overwogen worden bij een zogende moeder als dit noodzakelijk is voor de moeder en het kind geobserveerd wordt op mogelijke bijwerkingen.

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

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 voor enalapril tijdens klinische onderzoeken of nadat het geneesmiddel op de markt is gebracht.

Tabel 3 Bijwerkingen van Enalaprilmaleaat Accord

Systeem-/orgaanklasse	ZeervaaK (≥1/10)	VaaK (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	ZeervaaK (<1/10.000)	Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<i>Bloed- en lymfestelsel - aandoeningen</i>			Anemie (inclusief aplastische en hemolytische)	Neutropenie, verlaging van de hemoglobine, verlaging van het hematocriet, trombocytopenie, agranulocytose, beenmergsuppressie, pancytopenie, lymfadenopathie, autoimmuunziekten		
<i>Endocriene aandoeningen</i>						syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>			Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)			
<i>Psychische stoornissen</i>		Depressie	Verwardheid, nervositeit,	Abnormale dromen, slaapproornen		

			slapeloosheid	ssen		
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Hoofdpijn, syncope, smaakverandering	slaperigheid, paresthesie, vertigo			
Oogaandoeningen	Wazig zien					
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus			
Hartaandoeningen		Pijn op de borst, ritmestoornissen, angina pectoris, tachycardie	Hartkloppingen, myocardinfarct of cerebrovasculair accident*, mogelijk als gevolg van extreme hypotensie bij risicopatiënten (zie rubriek 4.4)			
Bloedvataandoeningen		Hypotensie (inclusief orthostatisc he hypotensie)	Overmatig blozen, orthostatisc he hypotensie	Fenomeen van Raynaud		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Hoesten	Dyspneu	Rinorroe, keelpijn en heesheid, bronchospasme/astma	Longinfiltraten, rinitis, allergische alveolitis/eosinofiele pneumonie		
Maag-darmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Diarree, buikpijn	Ileus, pancreatitis, braken, dyspepsie, obstipatie, anorexie, irritatie van de maag, droge mond, ulcus pepticum	Stomatitis/aften, glossitis	Intestinaal angio-oedeem	
Lever- en galaandoeningen				Leverfalen, hepatitis – hepatocellulaire of cholestatisc		

				he, hepatitis inclusief necrose, cholestase (inclusief geelzucht)		
Huid- en onder-huid-aandoening en		Uitslag, overgevoeligheid/angio-oedeem: angio-oedeem van het gelaat, de extremiteiten, de lippen, de tong, de glottis en/of de larynx is gemeld (zie rubriek 4.4)	Diaforese, pruritus, urticaria, alopecia	Erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, exfoliatieve dermatitis, toxische epidermale necrolyse, pemphigus, erythrodermie		Er is melding gemaakt van een symptomen complex dat enkele of alle van de volgende verschijnselen kan omvatten: koorts, serositis, vasculitis, myalgie/myositis, artralgie/artritis, een positieve ANA, verhoogde bezinkingssnelheid, eosinofilie, en leukocytose. Er kan uitslag, lichtgevoeligheid of andere dermatologische verschijnselen optreden.
Skelet-spierstelsel- en bindweefsel-aandoening en			Spijerkrampen			
Nier- en urineweg-aandoening en			Nierdisfunctie, nierfalen, proteïnurie	Oligurie		
Voortplantingsstelsel- en borst-aandoening			Impotentie	Gynaecomastie		

<i>en</i>						
Algemene aandoening en en toedienings - plaats- stoornissen	Asthenie	Vermoeidheid	Malaise, koorts			
Onderzoeken		Hyperkaliëmie, verhoging van serumcreatinine	Verhoging van bloedureumgehalte, hyponatriëmie	Verhoging van leverenzymen, verhoging van serumbilirubine		

*In de klinische onderzoeken was de incidentie vergelijkbaar met die in de placebogroep en die in de actieve controlegroepen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

De voor overdosering aanbevolen behandeling is een intraveneus infuus met een normale zoutoplossing. Als hypotensie optreedt, dient de patiënt in de shock-positie te worden gelegd. Indien beschikbaar kan behandeling met een angiotensine-II-infusie en/of intraveneuze catecholamines worden overwogen. Als het middel recent is ingenomen, moeten maatregelen worden genomen om enalaprilmaleaat te verwijderen (bijv. braken, maagspoeling, toedienen van absorbens, en natriumsulfaat). Enalapriilaat 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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Angiotensine-converterend enzym-remmers, ATC-code: C09A A02

Enalaprilmaleaat Accord (enalaprilmaleaat) is het maleaatzout van enalapril, een derivaat van twee aminozuren, L-alanine en L-proline. Het angiotensine-converterend 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 plasmarenineactiviteit (door remming van de negatieve terugkoppeling van het vrijkomen van renine) en een verminderde aldosteronsecretie.

ACE is identiek met kininase II. Zo kan Enalaprilmaleaat Accord ook de afbraak van bradykinine, een krachtig vasodepressorpeptide, blokkeren. De rol dat dit bij de therapeutische effecten van Enalaprilmaleaat Accord speelt, moet echter nog worden opgehelderd.

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

Toediening van Enalaprilmaleaat Accord 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 Enalaprilmaleaat Accord 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 Enalaprilmaleaat Accord 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, de uitscheiding van IgG in de urine en de uitscheiding van het totale eiwit in de urine.

Bij toediening samen met thiazidediuretica is de bloeddrukverlagende werking van Enalaprilmaleaat Accord ten minste additief. Enalaprilmaleaat Accord kan het ontstaan van hypokaliëmie ten gevolge van thiaziden verminderen of tegengaan.

Bij patiënten met hartfalen die met digitalis en diuretica worden behandeld, geeft de behandeling met oraal of geïnjecteerd Enalaprilmaleaat Accord 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) afneemt. Er was ook vermindering van de pulmonale capillaire wiggedruk. 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. Deze effecten hielden tijdens chronische behandeling aan.

Bij patiënten met mild 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 met 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 door 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 beroertes 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 linkerventrikeldysfunctie (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 %) in vergelijking met 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 gehospitaliseerd 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 (ejectiefractie < 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 %) in vergelijking met 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 %; p<0,002), vooral als gevolg van een verlaging van het aantal sterfgevallen door progressief hartfalen (251 in de placebogroep vs. 209 in de enalaprilgroep, risicoreductie 22 %, 95 % BI, 6-35 %). Minder patiënten overleden of werden gehospitaliseerd wegens verergerd hartfalen (736 in de placebogroep en 613 in de enalaprilgroep; risicoreductie 26%; 95% BI, 18-34%; p<0,0001). Over het algemeen verminderde enalapril in de SOLVD-studie bij patiënten met linkerventrikeldysfunctie het risico op myocardinfarct met 23% (95 % BI, 11-34 % p<0,001) en verminderde het de kans op hospitalisatie wegens instabiele angina pectoris met 20% (95% BI, 9-29%; p<0,001).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte ervaring met het gebruik 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 m², kregen patiënten die <50 kg wogen 0,625, 2,5 of

20 mg enalapril per dag en patiënten die ≥ 50 kg wegen 1,25, 5 of 40 mg enalapril per dag. Eenmaal daagse 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 wat 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 Enalaprilmaleaat Accord wordt niet beïnvloed door aanwezigheid van voedsel in het maagdarmlkanaal.

Na absorptie wordt oraal enalapril snel en grotendeels gehydrolyseerd tot enalapriilaat, een krachtige remmer van het ACE. Maximale serumconcentraties van enalapriilaat treden 4 uur na een orale dosis van een enalapril-tablet op. Na meerdere doses oraal 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%).

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan enalapril en enalapriilaat verhoogd. Bij patiënten met milde 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 een ernstige nierfunctiestoornis (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 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 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 het

lichaamsoppervlak. Bij de steady state was de gemiddelde effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van enalapriilaat 14 uur.

Borstvoeding

Na een enkelvoudige dosis van 20 mg bij 5 vrouwen na de bevalling, was het gemiddelde piekgehalte aan enalapril in de melk 1,7 µg/l (bereik 0,54 tot 5,9 µg/l) op 4 tot 6 uur na de dosis. Het gemiddelde piek-enalapilaatgehalte was 1,7 µg/l (bereik 1,2 tot 2,3 µg/l); pieken kwamen op verschillende tijdstippen voor gedurende de 24-uurs periode. Gebruikmakende van de piekniveau-gegevens in de melk, zou de geschatte maximuminname van een zuigeling die uitsluitend borstvoeding krijgt, ongeveer 0,16% bedragen van de gewichtsaangepaste dosis van de moeder.

Een vrouw die dagelijks oraal 10 mg enalapril had ingenomen gedurende 11 maanden, had piekniveaus enalapril in de melk van 2 µg/l 4 uur na een dosis en piekniveaus enalapriilaat van 0,75 µg/l ongeveer 9 uur na de dosis. De totale hoeveelheid enalapril en enalapriilaat gemeten in de moedermelk gedurende een 24-uurs periode was respectievelijk 1,44 µg/l en 0,63 µg/l melk.

Enalapriilaat-niveaus waren niet waarneembaar (< 0,2 µg/l) 4 uur na een enkelvoudige dosis van 5 mg enalapril in één moeder en 10 mg in twee moeders; enalaprilwaarden werden 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 doses toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Onderzoek naar reproductietoxiciteit suggereert dat enalapril geen effect heeft op de fertiliteit 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-converterend enzym-remmers blijken als klasse foetotoxisch te zijn (veroorzaken letsel en/of sterfte bij de foetus) als deze in het tweede of derde trimester worden toegediend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microcelac 100 (bevat lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose), gepregelatineerd zetmeel, croscarmellose natrium, natriumwaterstofcarbonaat (zie rubriek 2), magnesiumstearaat

ijzeroxide rood (E172) - uitsluitend tabletten van 10 mg en 20 mg

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking <en andere instructies

Enalaprilmaleaat Accord 5 mg tabletten

Enalaprilmaleaat Accord is beschikbaar in aluminium-aluminium blisterverpakkingen met 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100 tabletten

Enalaprilmaleaat Accord 10 mg tabletten

Enalaprilmaleaat Accord is beschikbaar in aluminium-aluminium blisterverpakkingen met 20, 28, 30, 56, 60, 90, 100 tabletten

Enalaprilmaleaat Accord 20 mg tabletten

Enalaprilmaleaat Accord is beschikbaar in aluminium-aluminium blisterverpakkingen met 14, 20, 28, 30, 60, 90, 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen specifieke vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Enalaprilmaleaat Accord 5 mg tabletten	RVG 126177
Enalaprilmaleaat Accord 10 mg tabletten	RVG 126178
Enalaprilmaleaat Accord 20 mg tabletten	RVG 126179

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31 januari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST